

IQWiG-Berichte - Jahr: 2008 Nr. 32

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

Abschlussbericht

Auftrag S05-02
Version 1.0
Stand: 01.04.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sehscreening

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

S05-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN:

1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenskonflikten sind in Anhang F dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

1. An der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Dr. Gerd Antes (Deutsches Cochrane Zentrum, Freiburg)
- Dr. Tom Jefferson (Italienisches Cochrane Zentrum, Rom)
- Jos Kleijnen, MD, Ph. D., Kleijnen Systematic Reviews Ltd., York (UK)
- Rob Riemsma, Ph. D. Kleijnen Systematic Reviews Ltd., York (UK)
- Dr. Christine Schmucker (Deutsches Cochrane Zentrum, Freiburg)
- Karla Soares-Weiser, MD, Ph. D., Enhance Reviews, Kfar-Saba (Israel)
- Prof. Dr. med. Wolf A. Lagrèze (Universitätsaugenklinik Freiburg)

2. Externes Review des Vorberichts:

- Dr. Petra Schnell-Inderst, Universität Duisburg-Essen

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

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

KURZFASSUNG

Fragestellung

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

Methode

Der Bericht untersuchte die Fragestellung nach einem absteigend hierarchischen Vorgehen: Die größte Aussagekraft bezüglich der Fragestellung sollten Studien liefern, die die gesamte Screeningkette überprüften und so am besten die Frage nach dem Nutzen eines universellen Sehscreenings beantworten könnten. Diese wurden im *Screeningteil* des Berichts dargestellt. Sollten hier keine klaren Belege ersichtlich sein, so könnte gegebenenfalls auch als Beleg für die Effektivität des Screenings gelten, wenn hinreichende Evidenz für den Nutzen einer frühzeitigen im Vergleich zu einer spät(er)en Behandlung bestünde und Sehstörungen darüber hinaus in dem relevanten Altersbereich adäquat diagnostiziert werden könnten. Mit diesem Ziel untersuchte der *Behandlungsteil* den Nutzen einer zeitlichen Vorverlagerung der Behandlung als eine notwendige Voraussetzung für ein Screening. Der *Diagnoseteil* befasste sich ausschließlich mit der diagnostischen Güte der infrage kommenden Screeningtests.

Betrachtet wurden Studien mit Kindern aus der Gesamtbevölkerung bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Vorschulkinder). Studien zu Kindern mit Risikofaktoren, die nicht mit einer Sehstörung einhergehen (z. B. Diabetes, Legasthenie, Taubheit oder kongenitale Krankheiten), und organischen Augenkrankheiten wurden nicht berücksichtigt (z. B. kongenitales Glaukom, Katarakt, Retinoblastom, Frühgeborenenretinopathie und andere angeborene Anomalien der Augen oder der Sehbahn).

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

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

Als Studienendpunkte wurden Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen, wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (beispielsweise emotionale Beeinträchtigungen, psychosoziale Beeinträchtigungen wie soziale Isolation, Selbstkonzeptentwicklung), das Sehvermögen, kognitive und bildungsrelevante Benachteiligung (zum Beispiel Schulversagen, fehlende Ausbildungsmöglichkeiten), Screening-/Diagnosenebenwirkungen durch falsch-positive/falsch-negative Testergebnisse (zum Beispiel Ängstlichkeit der Eltern, Übertherapie) oder „Labeling“ und unerwünschte Behandlungsfolgen (zum Beispiel physische Folgen eines frühen/späten Eingriffs).

Die systematische Literaturrecherche erfolgte in 9 elektronischen Datenbanken (u. a. MEDLINE, EMBASE, COCHRANE CENTRAL) und erfasste den Zeitraum bis Dezember 2007. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse der Primär- und relevanter Sekundärpublikationen, wie systematischer Übersichten, HTA-Berichte und evidenzbasierter Leitlinien, sowie von Stellungnahmen zum Fragenkatalog des G-BA durchsucht. Außerdem wurden Unternehmen der entsprechenden Medizinprodukteindustrie angefragt.

Das Literaturscreening wurde von mindestens zwei Gutachtern unabhängig voneinander durchgeführt. Das vorab festgelegte methodische Vorgehen (Berichtsplan) und die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG (Vorbericht) wurden im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben. Sofern sich Änderungen aus unklaren Aspekten der Stellungnahmen ergaben, wurde dies im Bericht vermerkt. Wesentliche unklare Aspekte bezüglich der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss erfolgte die Erstellung des Abschlussberichts.

Ergebnisse

Eine umfassende systematische Recherche in bibliographischen Datenbanken und weiteren Quellen identifizierte insgesamt 36 Studien, die unter Vorbehalt belastbare Aussagen zum Nutzen eines universellen Sehscreenings für Kinder im Vorschulalter zulassen. Dabei handelte es sich um 5 Screeningstudien, 7 Behandlungsstudien und 27 Diagnosestudien (3 Screeningstudien wurden zusätzlich auch im Diagnostikteil des Berichts eingeschlossen).

Für den Vergleich von Screeningprogrammen unterschiedlicher Intensität und in einem Fall im Vergleich zu keinem Screening fanden sich 1 randomisierte Studie, 1 nichtrandomisierte kontrollierte Studie und 3 Kohortenstudien. Für die Betrachtung des Effekts einer früh(er)en Behandlung versus einer spät(er)en Behandlung wurden 7 kontrollierte Studien, davon 5 randomisiert, eingeschlossen. Die Bewertung der diagnostischen Testgüte beruhte mit 2 Ausnahmen auf Querschnittsstudien. Die überwiegende Zahl der Studien war von eingeschränkter Qualität (25 von 39¹ Studien wurden mit „groben Mängeln“ bewertet, 13 mit „leichten Mängeln“ und 1 mit „keinem Mangel“), sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

¹ In den 39 Studien sind 3 Studien enthalten, die sowohl im Screeningabschnitt als auch im Diagnostikabschnitt eingeschlossen wurden und je nach Abschnitt anderen Anforderungen an die Studienqualität genügen mussten.

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

Screening

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

Behandlung

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

Diagnose

Bei den Diagnosestudien bestand insbesondere das Problem, dass kaum vergleichbare Referenzstandards eingesetzt wurden und somit eine Schätzung der Güte relevanter diagnostischer Verfahren auf der Basis von mehreren Studien nicht möglich war. Ferner war die Tatsache von Bedeutung, dass ein Screeningtest 2 Anforderungen genügen sollte, nämlich die manifeste Erkrankung und deren Risikofaktoren zu erkennen. Für jeden Risikofaktor wurden jedoch unterschiedliche Testverfahren mit jeweils anderen Referenzverfahren eingesetzt, und für die wenigsten Zielgrößen der Studien lagen anerkannte Goldstandards vor.

Der wesentliche Aspekt der prognostischen Wertigkeit einer in früher Kindheit gestellten Diagnose wurde in 3 der 27 Studien zur diagnostischen Güte abgebildet. Die Ergebnisse unterliegen jedoch in allen Fällen methodischen Beschränkungen. In zweiter Linie interessant

waren singuläre Tests, die gegen eine Referenztestkombination validiert wurden, die sowohl manifeste Amblyopien als auch deren Risikofaktoren erfasste. Ohne dass ein bestimmter Einzeltest oder eine Testkombination anhand der Testeigenschaften einen klaren Vorteil demonstriert hätte, waren die in den Studien beschriebenen Referenzstandards so unterschiedlich bezüglich der von ihnen definierten Referenzpopulationen, dass eine Schätzung der Testgüte einzelner Tests oder Testkombinationen nicht möglich war. Diese Heterogenität der verwendeten Referenztests ist der Grund dafür, dass sich die so definierten Populationen nicht in den Behandlungsstudien wieder finden. Mit welcher diagnostischen Genauigkeit und Präzision die Kinder entdeckt werden könnten, für die in den Behandlungsstudien ein möglicher Vorteil durch einen früheren Behandlungsbeginn aufgezeigt wurde, kann somit nicht abgeschätzt werden. Für 1 Behandlungsstudie wäre mit Einschränkungen eine Übereinstimmung anzunehmen – diese Studie fand für die so erkannte Zielpopulation einen mäßigen bzw. keinen Behandlungsvorteil.

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

Fazit

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

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

Mittelbar könnten aus der Zusammenführung der Ergebnisse aus Behandlungs- und Diagnosestudien zumindest die notwendigen Voraussetzungen für ein Screeningprogramm abgeleitet werden. Hierzu müsste zum Ersten belegt werden, dass die zeitlich vorverlagerte Behandlung von Sehstörungen (im Vorschulalter) der Behandlung im Schulalter (oder später) überlegen ist, und zum Zweiten müsste gezeigt werden, dass die solchermaßen früh(er) behandelten Kinder mit ausreichender Zuverlässigkeit diagnostiziert werden können, damit

der nicht auszuschließende Schaden, der allein durch falsche Diagnosen entstehen kann, nicht den möglichen Nutzen überwiegt. Für keinen der beiden Gesichtspunkte finden sich Belege oder klare Hinweise. Vielmehr finden sich Hinweise, dass eine spätere Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt.

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

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

Schlagwörter: Sehscreening, Amblyopie, Sehschwäche, Strabismus, Refraktion, Systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	xii
Abbildungsverzeichnis	xiii
Abkürzungsverzeichnis.....	xiv
1 Hintergrund	1
1.1 Definition und Beschreibung der untersuchten Erkrankung	1
1.2 Methoden im Zusammenhang mit Früherkennungsuntersuchungen.....	2
1.2.1 Sehscreeningprogramme bzw. -Strategien	2
1.2.2 Therapeutische Interventionen	3
1.2.3 Diagnostische Testverfahren	3
1.3 Derzeitiger Stand des Sehscreenings bei Kindern.....	4
1.3.1 Übersicht über bestehende Literatur	4
1.3.2 Derzeitiger Stand des Sehscreenings bei Vorschulkindern im internationalen Kontext.....	4
1.3.3 Derzeitiger Stand des Sehscreenings bei Vorschulkindern in Deutschland	5
2 Ziele der Untersuchung	6
2.1 Screening	7
2.2 Behandlung	7
2.3 Diagnostik	7
3 Projektablauf	8
3.1 Verlauf des Projekts.....	8
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht.....	9
4 Methoden	10
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	10
4.1.1 Screeningstudien	10
4.1.2 Behandlungsstudien	11
4.1.3 Diagnosestudien	13
4.1.4 Ein-/Ausschlusskriterien	14
4.2 Informationsbeschaffung.....	15
4.2.1 Literaturrecherche	16
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	17

4.2.3	Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	17
4.2.4	Identifizierung relevanter Studien	17
4.2.5	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	18
4.3	Informationsbewertung	18
4.3.1	Extraktion der Studiendaten	18
4.3.2	Bewertung der Studien- und Publikationsqualität	19
4.3.3	Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation	20
4.4	Informationssynthese und -analyse	20
4.4.1	Charakterisierung der Studien	20
4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	20
4.4.3	Meta-Analyse	20
4.4.4	Sensitivitätsanalysen	20
4.4.5	Subgruppenanalyse	21
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	21
4.5.1	Änderungen vor Veröffentlichung des Vorberichts	21
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts	22
5	Ergebnisse	23
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	23
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	23
5.1.2	Ergebnis der Suche nach weiteren publizierten und unpublishierten Studien	25
5.1.3	Informationen aus der Anhörung	25
5.2	Screening	26
5.2.1	Resultierender Studienpool	26
5.2.2	Charakteristika der bewerteten Screeningstudien	26
5.2.3	Ergebnisse zu Therapiezielen	38
5.2.4	Ergänzende Informationen: Strabismus und Refraktionsfehler	41
5.2.5	Zusammenfassung der Screeningstudien	42
5.3	Behandlung	44
5.3.1	Resultierender Studienpool	44
5.3.2	Charakteristika der bewerteten Behandlungsstudien	49
5.3.3	Ergebnisse zu Therapiezielen	62
5.3.4	Ergänzende Informationen: Strabismus, Binokularsehen und Refraktionsfehler	66
5.3.5	Zusammenfassung der Therapiestudien	69

5.4 Diagnostik	71
5.4.1 Resultierender Studienpool	71
5.4.2 Charakteristika der bewerteten Diagnosestudien	73
5.4.3 Ergebnisse zu Testgüte und zeitlichem Aufwand	92
5.4.4 Zusammenfassung der Diagnosestudien	97
5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Screening, Behandlung und Diagnostik	115
6 Diskussion	118
7 Fazit	147
8 Liste der eingeschlossenen Studien.....	148
9 Literatur.....	155
Anhang A – Suchstrategien	169
Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....	184
Anhang C – Liste der systematischen Übersichten (n = 10).....	215
Anhang D – Berechnungsprotokolle zur Testgüte	216
Anhang E – Qualitätsbeurteilung	222
Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	225
Anhang G – Liste der in den Stellungnahmen genannten wissenschaftlichen Publikationen.....	227

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien – Screeningstudien	14
Tabelle 2: Einschlusskriterien – Behandlungsstudien.....	15
Tabelle 3: Einschlusskriterien – Diagnosestudien	15
Tabelle 4: Übersicht der durchsuchten elektronischen Datenbanken	23
Tabelle 5: In die Nutzenbewertung eingeschlossene Screeningstudien.....	26
Tabelle 6: Charakteristika der Screeningstudien.....	33
Tabelle 7: Basisdaten der Screeningstudien.....	34
Tabelle 8: Beschreibung der Intervention der Screeningstudien	35
Tabelle 9: Studien- bzw. Publikationsqualität der Screeningstudien.....	37
Tabelle 10: Ergebnisse der Screeningstudien zur Häufigkeit und Schwere der Amblyopie ...	40
Tabelle 11: In die Nutzenbewertung eingeschlossene Behandlungsstudien zum Effekt einer frühzeitigen versus spät(er)en Behandlung.....	44
Tabelle 12: Studien für einen potenziellen indirekten Vergleich von Paaren von randomisierten Studien.....	46
Tabelle 13: Charakteristika der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, direkter Vergleich	56
Tabelle 14: Basisdaten der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, direkter Vergleich.....	57
Tabelle 15: Charakteristika der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, indirekter Vergleich	58
Tabelle 16: Basisdaten der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, indirekter Vergleich	59
Tabelle 17: Studien- bzw. Publikationsqualität der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, direkter Vergleich	60
Tabelle 18: Studien- bzw. Publikationsqualität der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, indirekter Vergleich.....	61
Tabelle 19: Ergebnisse der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, direkter Vergleich.....	63
Tabelle 20: Ergebnisse der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, indirekter Vergleich	65
Tabelle 21: Ergebnisse der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, ergänzende Informationen aus direktem Vergleich	67
Tabelle 22: Ergebnisse der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, ergänzende Informationen aus indirektem Vergleich	68
Tabelle 23: Studien zur diagnostischen Güte.....	71
Tabelle 24: Charakteristika der Diagnosestudien (Bewertung verschiedener Untersucher / Screeningprogramme)	80
Tabelle 25: Basisdaten der Diagnosestudien (Bewertung verschiedener Untersucher / Screeningprogramme)	81

Tabelle 26: Studien- bzw. Publikationsqualität der Diagnosestudien (Bewertung verschiedener Untersucher / Screeningprogramme)	82
Tabelle 27: Charakteristika der Diagnosestudien (Sehschärfepfprüfverfahren)	83
Tabelle 28: Basisdaten der Diagnosestudien (Sehschärfepfprüfverfahren)	84
Tabelle 29: Studien- bzw. Publikationsqualität der Diagnosestudien (Sehschärfepfprüfverfahren).....	85
Tabelle 30: Charakteristika der Diagnosestudien (Refraktionsverfahren).....	86
Tabelle 31: Basisdaten der Diagnosestudien (Refraktionsverfahren).....	87
Tabelle 32: Studien- bzw. Publikationsqualität der Diagnosestudien (Refraktionsverfahren)	88
Tabelle 33: Charakteristika der Diagnosestudien (Messverfahren zum Binokularsehen).....	89
Tabelle 34: Basisdaten der Diagnosestudien (Messverfahren zum Binokularsehen)	90
Tabelle 35: Studien- bzw. Publikationsqualität der Diagnosestudien (Messverfahren zum Binokularsehen)	91
Tabelle 36: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich von verschiedenen Untersuchern und / oder Screeningprogrammen	102
Tabelle 37: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Sehschärfepfprüfverfahren...	106
Tabelle 38: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Refraktionsmessverfahren	109
Tabelle 39: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Messverfahren zum Binokularsehen.....	113
Tabelle 40: Aus den diagnostischen Studien extrahierte Angaben zu den 4-Felder-Tafeln ..	216
Tabelle 41: Berechnung der Sensitivität mit 95 %-Konfidenzintervallen	218
Tabelle 42: Berechnung der Spezifität mit 95 %-Konfidenzintervallen	220
Tabelle 41: Qualitätsbeurteilung: Diagnosestudien	223

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung	24
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAPOS	J AAPOS
AHRQ	American Agency for Healthcare Research and Quality
ALSPAC	Avon longitudinal study of parents and child
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
CC	Community Centres
CCT	Controlled Clinical Trial
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	COCHRANE CENTRAL Register of Controlled Trials
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
dpt	Dioptrien
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
D-Studie	Diagnosestudie
EG	Einstärkengläser
EMBASE	Excerpta Medica
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
HSC	Head Start Centres
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KÄ	Kinderärzte
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LR	Likelihood Ratio
m	Männlich
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Abkürzung	Bedeutung
MTI	Medical Technology Incorporated Photoscreener
N	Anzahl der eingeschlossenen Kinder
NHS	National Health Service
NHS EED	NHS Economic Evaluation Database
NPC	Near Point of Convergence (Nahpunkt der Konvergenz)
o. Zykl.	ohne Zykloplegie
PD	Pupillendurchmesser
pdpt	Prismendioptrien
PEC	Parent Education Classes
PG	Progressivgläser
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard Deviation
SGB V	Sozialgesetzbuch V
Sph	Sphärisch
S-Studie	Screeningstudie
STBS	Small-target-binocular-suppression-Test
STRDS	Small Target Random-dot-Stereotest
STYCAR	Single-Letter-matching-Test
TNO-Test	Rot-Grün-Brillen-Test
T-Studie	Therapiestudie
UK	United Kingdom
USA	United States of America
Vers.-Kontext	Versorgungskontext
VRB	Vidreofraktometrie
vs.	versus
w	weiblich

1 Hintergrund

1.1 Definition und Beschreibung der untersuchten Erkrankung

Sehminderungen durch Refraktionsfehler im Kindesalter (Weitsichtigkeit, Kurzsichtigkeit, Hornhautverkrümmung) werden in Deutschland auf eine Häufigkeit von ca. 15 bis 30 % geschätzt [1]. Diese in der Regel durch eine Sehhilfe korrigierbaren Brechungsfehler erlauben eine normale Sehschärfe, sofern keine organischen Defizite des Sehorgans vorliegen. Von diesen ist die Amblyopie (Sehschwäche) abzugrenzen, die bei Kindern eine große Rolle spielt. Das meist einseitige Funktionsdefizit in Form einer Sehschärfeminderung tritt als Folge einer Störung während der Entwicklungsphase der Normsehschärfe auf. Bei den durchaus nicht einheitlichen Definitionen der Amblyopie kommt dem durch eine Sehhilfe nicht korrigierbaren Sehschärfenverlust eine zentrale Bedeutung als definierendem und auch als diagnostischem Merkmal zu [2–5]. Bangerter definierte z. B. bereits 1953 eine leichte Amblyopie bei Sehschärfewerten von 0,8–0,4, eine mittelgradige Amblyopie bei Werten von 0,3–0,1 und eine hochgradige Amblyopie bei Werten $< 0,1$ (Werte hier und im Folgenden als Dezimalvisus) [6]. Diese Angaben beziehen sich auf Sehschärfeprüfverfahren bei Vorschulkindern nach dem Snellen-Prinzip (Einzeloptotypen). Bei der Handhabung dieser Schwellenwerte muss die physiologische, sich über Jahre hinziehende Entwicklung der Sehschärfe berücksichtigt werden, und es muss nach der Fähigkeit, Einzel- oder Reihensehzeichen zu erkennen, unterschieden werden. Gemäß einer gemeinsamen Leitlinie des Berufsverbands der Augenärzte und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft wird die Unterschreitung der altersgemäß zu erwartenden Normsehschärfe um mehr als eine dekadische logarithmische Stufe als Amblyopieverdacht angesehen. (Die altersgemäß zu erwartende Normsehschärfe ist unter <http://www.augeninfo.de/leit/leit26a.pdf> einzusehen). Besonders Visus-Seitendifferenzen von mehr als einer dekadisch logarithmischen Stufe zwischen beiden Augen sind amblyopieverdächtig. Bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren betrachtet man bestkorrigierte Visuswerte von $\leq 0,8$ (Einzelsehzeichen) als subnormal und das betreffende Auge als amblyop [7].

Die Häufigkeit der Amblyopie im Kindesalter wird auf 1–5 % geschätzt [1]. Zum Beispiel wurde in einer internationalen systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1997 die Prävalenz der Amblyopie und amblyogener Faktoren bei Kindern im Alter von 3 bis 4 Jahren auf der Grundlage der in Screeningprogrammen entdeckten Fälle auf 2,7 % bis 4,4 % geschätzt [8].

Die Prävalenz der einseitigen Amblyopie zum Zeitpunkt der Einschulung wird in Mitteleuropa auf ca. 6 % geschätzt [7]. Davon werden ca. 50 % durch Schielen und ca. 50 % durch Anisometropien (unterschiedlicher Brechungsfehler am rechten und linken Auge) oder Ametropien (optische Brechungsfehler) verursacht [7]. In Deutschland zeigte eine Untersuchung an 830 Kindern im Alter von 6 Jahren, dass ca. 2 % der Nichtschielenden eine Amblyopie aufwiesen. Unter den Schielenden war in 60 bis 70 % der Fälle mit einer

einseitigen Amblyopie zu rechnen [9]. Ein manifestes Schielen fiel in einer anderen Studie aus Deutschland an ca. 4 000 Kindergartenkindern bei 4,5 % der Kinder auf [10].

Sowohl die Häufigkeit der in der Kindheit erworbenen Amblyopie als auch die ein Leben lang bestehende Funktionseinschränkung und die damit möglicherweise verbundene Minderung der Lebensqualität umschreiben die Bedeutung dieses Gesundheitsproblems [11].

Medizinische Bedeutung von Sehstörungen bei Vorschulkindern

Die normale visuelle Entwicklung scheint insbesondere im Vorschulalter anfällig für Störungen. Eine Behinderung des Entwicklungsprozesses, z. B. durch Schielen oder Brechungsfehler, die über ein bestimmtes Ausmaß hinausgehen, kann in der Folge zu einer verminderten (korrigierten) Sehschärfe führen. Andererseits wird davon ausgegangen, dass die Plastizität des visuellen Systems in der Lage ist, ein bereits vorhandenes Entwicklungsdefizit teilweise oder ganz auszugleichen, sofern das Hemmnis rechtzeitig erkannt und beseitigt wird. Die im Kindesalter frühzeitige Erkennung und Therapie von visuellen Entwicklungsstörungen bzw. deren Risikofaktoren soll so der Prävention von irreversiblen Sehbeeinträchtigungen dienen [12,13]. Die bedeutsamste visuelle Entwicklungsstörung ist dabei die Amblyopie [14]. Deren Ursachen sind vielfältig. Sie umfassen unter anderem Ametropien, insbesondere Anisometropien, häufig Strabismus (Schielen), seltener ein kongenitales Glaukom (angeborene Erhöhung des Augeninnendrucks), eine infantile Katarakt (kindliche Linsentrübung) oder eine kongenitale Ptosis (angeborene Lidanomalien) [15].

Ein besonderes Risiko trifft auch den amblyopen Menschen im Alter: Unfälle oder Augenerkrankungen (z. B. als Folge von Durchblutungsstörungen, Tumoren) führen häufig zum Verlust des Sehens auf einem Auge. Das Risiko einer daraus resultierenden Blindheit ist gegenüber dem Augengesunden für amblyope Menschen mindestens verdoppelt [16], wengleich dies nur selten als Ursache für eine Erblindung genannt bzw. registriert wird [17].

Je nach Schweregrad des Sehverlustes werden mehr oder weniger gravierende Einschränkungen in der Lebensqualität und Entwicklung genannt [8,11]. Als sekundäre Folgen der Sehstörung werden auch kognitive, emotionale und psychosoziale Entwicklungsbeeinträchtigungen diskutiert [8].

1.2 Methoden im Zusammenhang mit Früherkennungsuntersuchungen

1.2.1 Sehscreeningprogramme bzw. -Strategien

Obwohl die Ergebnisse von wiederholten Querschnittstudien, insbesondere aus skandinavischen Ländern [18,19], darauf hindeuten scheinen, dass Früherkennungsuntersuchungen von visuellen Entwicklungsstörungen die Prävalenz der Amblyopie senken können, sind entsprechende Screeningprogramme bzw. deren mögliche Implementierung Gegenstand einer andauernden wissenschaftlichen und gesundheitspolitischen Diskussion [8,20]. Sehscreeningprogramme können wie andere medizinische Interventionen auch unerwünschte Wirkungen entfalten, hauptsächlich durch

falsch-positive Testergebnisse beziehungsweise eine Übertherapie, z. B. in Gestalt einer überflüssigen Brillenverordnung und unnötigen Überweisungen an Spezialisten [21]. Vorstellbar wäre auch eine therapieassoziierte negative Beeinflussung des physiologischen Entwicklungsprozesses der Sehschärfe [22] oder ein „Labeling“-Effekt, das heißt eine Einschränkung der Kinder allein durch das Vergeben einer Diagnose, ohne dass eine solche Einschränkung objektiv begründbar wäre [23].

Die Kriterien zur Bewertung von Screening-Maßnahmen des UK National Screening Committee [24] sehen als wesentliche Voraussetzung eines Screeningprogramms neben der Bedeutung des Gesundheitsproblems an sich insbesondere die Effektivität einer frühen im Vergleich zu einer späten Intervention sowie die Einfachheit, Sicherheit, Präzision und Genauigkeit der Screeningtests.

1.2.2 Therapeutische Interventionen

Die Behandlung der Amblyopie gilt als umso effektiver, je frühzeitiger sie begonnen wird [25–27]. Je nach zugrunde liegendem Risikofaktor werden zur Behandlung Brillengläser verordnet oder die Okklusionsbehandlung (Abdeckung des Führungsauges) bzw. eine Kombination von beidem eingesetzt. Auch die Atropinisierung des Führungsauges erwies sich zur Behandlung der Amblyopie als effektive Behandlung [28]. Nach Abschluss der visuellen Reife ist die Sehminderung meist irreversibel, da der Entwicklungsrückstand des Zentralnervensystems dann nicht mehr aufgeholt werden kann, wenn die neuronalen Verschaltungen ihre Plastizität verloren haben. Dieser Prozess setzt bereits vor dem Schulalter ein.

1.2.3 Diagnostische Testverfahren

Für Früherkennungsuntersuchungen stehen verschiedenste diagnostische Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Sehscreeningprogramme bei Vorschulkindern umfassen in der Regel eine monokulare, altersangepasste Sehschärfeproofung (z. B. Snellen E-Haken, Sheridan-Gardiner-Test, Lea-Test oder Preferential Looking [dabei werden den Kindern Streifenmuster unterschiedlicher Auflösung dargeboten, der Untersucher schließt aus der Blick- oder Kopfbewegung des Kindes, ob das Streifenmuster differenziert werden konnte]). Außerdem wird die Untersuchung der Augenstellung mit dem Abdeck(Cover)-Test durchgeführt. Zusätzlich erfolgen zumeist ein Nahsehtest, Konvergenztest, Prismenstest, eine Untersuchung des Binokularsehens mit dem Stereo-Test und eine Untersuchung der Augenbeweglichkeit sowie der Kopfposition. Viele, vor allem neuere, Studien diskutieren den Einsatz von automatischen Refraktionsverfahren (wie zum Beispiel Autorefraktoren [29] oder Photorefraktoren [30]) bezüglich ihrer Eignung als Sehscreening-Instrumente bei Vorschulkindern [31,32]. Diese Geräte werden vor allem dafür eingesetzt, um amblyopieauslösende Faktoren wie Refraktionsfehler (Autorefraktor und Photorefraktor) oder Strabismus (Photorefraktor) zu identifizieren.

Gegenwärtig werden von Orthoptisten und Ophthalmologen routinemäßig folgende Untersuchungen durchgeführt: Prüfung der Augenstellung (Hornhautreflextest, Abdecktest), Reaktion auf einseitige Okklusion, Stereosehen (z. B. Lang-Test, TNO(Rot-Grün-Brillen)-Test, Titmus-Test, Visus (Preferential Looking Methode, Formenwiedererkennungstest [z. B. Lea-Test, Sheridan-Gardiner-Test], Einzeloptotypen Tests [z. B. Landolt-Test, E-Haken-Test], Reihenoptotypen Tests [z. B. Haase-Test, Zahlen-Test]), Refraktion (orientierende Skiaskopie bei Erstvorstellung sowie ggf. später Skiaskopie in Zykloplegie), retinale Fixation (Visuskop-Stern-Untersuchung), morphologische Untersuchung (vordere Augenabschnitte, Lider, Fundus). Diese Untersuchungen können bzw. sollen je nach Alter und Entwicklungsstand der Kinder modifiziert werden.

1.3 Derzeitiger Stand des Sehscreenings bei Kindern

1.3.1 Übersicht über bestehende Literatur

Zu den verschiedenen Aspekten des Sehscreenings bei Vorschulkindern wurden bereits einige Arbeiten veröffentlicht. Beispiele für Übersichtsarbeiten sind die Systematische Übersicht von Snowdon 1997 [8], der Cochrane Collaboration von Powell 2005 [33] und die Habilitationsschrift von König 2003 [34]. Die systematischen Übersichtsarbeiten beschäftigten sich mit verschiedenen Gesichtspunkten des Sehscreenings. Die Arbeiten von Kemper 2004 [22] und Kemper 1999 [35] widmeten sich den verschiedenen Frühdiagnostikmethoden. Andere nicht systematische Übersichten, Holmes 2006 [36], Flynn 1998 [25] und Williams 2006 [37], betrachten verschiedene Aspekte im Zusammenhang mit der Behandlung amblyoper Kinder.

Unterschiedliche europäische und außereuropäische Institutionen haben in der Vergangenheit Gesundheitstechnologiebewertungen (Health Technology Assessment, HTA) zum Sehscreening bei Kindern veröffentlicht. So zum Beispiel das englische National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) [8], die spanische Catalan Agency for Health Technology Assessment (CAHTA) [38] und die amerikanische Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [22].

Empfehlungen und Richtlinien zum Sehscreening bei Vorschulkindern wurden sowohl auf internationaler [39,40] als auch auf nationaler [41,7] Ebene veröffentlicht.

1.3.2 Derzeitiger Stand des Sehscreenings bei Vorschulkindern im internationalen Kontext

Flächendeckende Screeningprogramme zu kindlichen Sehstörungen sind in vielen Ländern, wie beispielsweise in Schweden, etabliert. Innerhalb der Europäischen Union wird in mindestens 10 Ländern ein national einheitliches Screeningprogramm durchgeführt [42]. Die Studie zeigt jedoch auch, dass Industrieländer wie die USA, Kanada, Belgien und die Schweiz kein einheitliches Screeningprogramm unterhalten.

Die Validität der Sehscreeningprogramme bei Vorschulkindern wurde zudem durch die Weltgesundheitsorganisation infrage gestellt. Vor allem in Ländern mit beschränkten finanziellen Mitteln, fehlender Ausbildung, eingeschränkter staatlicher Unterstützung und mangelnder Allgemeinbildung sei das Scheitern eines Screeningprogramms oft vorprogrammiert [43].

1.3.3 Derzeitiger Stand des Sehscreenings bei Vorschulkindern in Deutschland

In Deutschland werden Früherkennungsuntersuchungen der visuellen Entwicklung derzeit durch die Kinder- und Allgemeinärzte durchgeführt. Die frühzeitige Erkennung einer Sehschwäche durch das bisherige Vorsorgeuntersuchungsprogramm (U-Programm) scheint nicht ausreichend gewährleistet. Die rückgemeldeten Verdachtsdiagnosen liegen mit 0,7 % für Strabismus und mit 0,2 % für Refraktionsfehler deutlich unter den Schätzungen [44]. Eine gemeinsame Aktion des Berufsverbands der Ärzte für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Deutschlands e. V. und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V. empfiehlt – ähnlich wie die ophthalmologische Abteilung der American Academy of Pediatrics [40] – bei Verdacht auf Augenerkrankungen eine sofortige augenärztlich-orthoptische Vorstellung in jedem Alter [45]. Frühgeborene sowie Kinder mit familiärer Belastung sollten wegen des deutlich erhöhten Amblyopierisikos frühzeitig, d. h. bis zum Ende des ersten Lebensjahres, augenärztlich untersucht werden. Des Weiteren wird empfohlen, dass alle übrigen Kinder zur frühzeitigen Entdeckung von kleinwinkligem Schielen oder optischen Brechungsfehlern im Alter von 24 bis 36 Monaten untersucht werden.

2 Ziele der Untersuchung

Hauptziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen für Kinder bis zum 6. Lebensjahr im Sinne eines universellen Sehscreenings hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Durch eine möglichst frühzeitige Diagnose und Behandlung einer Sehstörung bzw. amblyogener Risikofaktoren sollen Entwicklungsbeeinträchtigungen eines Kindes und deren möglicherweise lebenslange Konsequenzen vermieden oder zumindest vermindert werden.

Ein Screeningprogramm ist eine komplexe Intervention, dessen Erfolg von einer Reihe aufeinanderfolgender Elemente abhängt. Das Ziel des universellen Sehscreenings ist eine möglichst frühe und lückenlose Erkennung aller Kinder mit einer behandlungsbedürftigen Sehstörung bzw. amblyogenen Risikofaktoren. Voraussetzung ist deshalb eine möglichst vollständige Akzeptanz der Untersuchungs- und Behandlungsverfahren in der Zielgruppe. Der Zweck eines Screenings hängt entscheidend von der Wirksamkeit der verfügbaren Behandlungen ab. Existieren keine wirksamen Behandlungen, so existiert kein Nutzen der Früherkennung, es sei denn, die frühzeitige Diagnose ist mit andersartigen (patientenrelevanten) Vorteilen verbunden, zum Beispiel einer besseren Einstellung der Eltern auf die Bedürfnisse des betroffenen Kindes. Können dagegen Kinder auch in früherem Alter behandelt und die (langfristigen und patientenrelevanten) Folgen einer Sehstörung durch einen vorgezogenen Behandlungsbeginn tatsächlich nachweisbar verringert werden, ist dies ein Hinweis auf den Nutzen eines solchen Vorgehens. Die verwendeten Testverfahren zur Entdeckung der Sehstörung sollten eine ausreichend hohe Treffsicherheit haben und möglichst wenig falsche Befunde liefern.

Die beste Grundlage, um die Frage zu beantworten, ob ein universelles Sehscreening einen Nutzen (für Kinder bis zum 6. Lebensjahr) hat, sind Studien, die an ausreichend großen Gruppen von Kindern die gesamte Screeningkette überprüfen: Einer Gruppe wird das Screeningprogramm angeboten, der anderen nicht. Nach ausreichend langer Laufzeit kann dann verglichen werden, ob und bei wie vielen Kindern ein Screeningprogramm Sehbeeinträchtigungen und deren Konsequenzen vermieden hat. Solche Studien sind aufwendig. Vorrecherchen ließen vermuten, dass im Falle des Sehscreenings solche Studien der kompletten Screeningkette kaum durchgeführt wurden [8,22]. Beispiele zeigen aber, dass sie machbar sind [46–48].

Der vorliegende Bericht untersucht deshalb auch Studien, die Aussagen über einzelne Screeningelemente (zum Beispiel Verfahren zur Behandlung von Sehstörungen und diagnostische Verfahren) zulassen. Ein wesentliches Argument für die Notwendigkeit eines Sehscreenings wären Studien, die belegen, dass eine Vorverlegung von Diagnose und Behandlung für Kinder mit Sehstörungen günstige Auswirkungen hat. Es wurden deshalb auch Studien geeigneter Machart einbezogen, in denen frühzeitig behandelte Kinder mit spät(er) behandelten Kindern verglichen werden. Zudem können geeignete Studien

verschiedene, für ein Sehscreening infrage kommende diagnostische Verfahren vergleichen und Aussagen zur Zuverlässigkeit und Fehleranfälligkeit der Testverfahren liefern.

Besteht hinreichende Evidenz für den Nutzen einer frühzeitigen im Vergleich zu einer spät(er)en Behandlung und können Sehstörungen darüber hinaus in dem relevanten Altersbereich adäquat diagnostiziert werden, so kann dies gegebenenfalls ebenfalls als Beleg für die Effektivität des Screenings bewertet werden. Aus diesen Überlegungen lassen sich Ziele in 3 Bereichen ableiten, die im Folgenden erläutert werden. Die Reihenfolge der 3 Bereiche (Screening, Behandlung, Diagnostik) ergibt sich dabei aus dieser inhaltlich logischen Abfolge.

2.1 Screening

Bewertung der Effektivität von Screeningprogrammen:

- Vergleichende Nutzenbewertung eines universellen Sehscreenings mit einem Vorgehen ohne Screening und
- vergleichende Nutzenbewertung unterschiedlich intensiver Screeningstrategien (zum Beispiel unterschiedliche Screeningzeitpunkte, Screening auf unterschiedliche Schweregrade der Sehstörung)

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

2.2 Behandlung

Bewertung der Effektivität verschiedener Behandlungszeitpunkte:

- Vergleichende Nutzenbewertung unterschiedlicher Behandlungszeitpunkte (frühzeitig versus spät[er])

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

2.3 Diagnostik

Bewertung der Güte spezieller Diagnoseverfahren, die für ein Screening eingesetzt werden:

- Bewertung der diagnostischen Gütekriterien (z. B. Sensitivität/Spezifität, Likelihood Ratios) und der Vorhersagewerte der eingesetzten Untersuchungsverfahren
- Vergleichende Bewertung der Eignung der relevanten Untersuchungsverfahren in einem Screeningsetting (zum Beispiel zeitlicher Aufwand, Einfluss von Untersucher/Setting, Konsequenzen unterschiedlicher Testgütekriterien, Akzeptanz, Durchführbarkeit bei Kleinkindern)

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung vom 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Nutzens der Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres zu beauftragen. Dem Auftrag liegt ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vom 01.01.2005 auf Überprüfung der Erfüllung der gesetzlichen Kriterien gemäß § 25 Abs.3 SGB V zur Einführung einer Kinderuntersuchung gemäß § 26 SGB V zur Früherkennung von Sehstörungen bei Vorschulkindern zugrunde. Die Auftragskonkretisierung erfolgte schriftlich am 07.10.2005, gefolgt von einer Erläuterung der Konkretisierung mit der zuständigen Themengruppe des G-BA am 14.12.2005. Die Voraussetzungen für die Beauftragung von externen Sachverständigen waren am 21.06.2006 gegeben.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Ein erster Berichtsplan (Version 1.0) wurde am 16.08.2006 publiziert und am 06.07.2007 durch ein Amendment ergänzt. Zum Berichtsplan (inkl. des Amendments) konnten bis zum 03.08.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 21.08.2007) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 29.10.2007 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 26.11.2007 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 08.01.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „*Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht*“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung sowie die durchgeführte Nachrecherche ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Aus der 2. Nachrecherche wurden 5 zunächst relevant erscheinende Publikationen für den Behandlungsteil identifiziert und in die Ergebnisbeschreibung der Recherche eingefügt. Von diesen waren 4 randomisierte Studien für einen potenziellen indirekten Vergleich vorgesehen. Es fand sich keine weitere Entsprechung zu anderen Studien dieses Abschnitts, die einen indirekten Vergleich ermöglicht hätten. Eine Publikation betraf eine zusätzliche Auswertung einer bereits eingeschlossenen Studie (COMET 2004), die jedoch keine zusätzlichen Ergebnisse bezüglich der Berichtsfragestellung zum Vorteil einer früh(er)en im Vergleich zu einer spät(er)en Behandlung lieferte. Die Publikation wurde der COMET 2004 Studie zugeordnet.
- Für den indirekten Vergleich zwischen den beiden PEDIG-Studien (Wallace 2006, Scheiman 2005) wurde im Ergebnisteil zusätzlich zum dargestellten relativen Response-Maß auch das absolute Response-Maß ausgewertet und die Ergebnistabelle 20 entsprechend angepasst.
- In der Diskussion wird zusätzlich die bei Scheiman 2005 beschriebene Altersgruppe der ca. 10-jährigen Kinder direkt mit den älteren Kindern der gleichen Studie und indirekt mit den jüngeren Kindern aus der Studie Wallace 2006 verglichen
- Im Behandlungsteil wurde in den entsprechenden Tabellen das Kindesalter bei Studieneinschluss durch das „Alter bei Beginn der früh(er)en Behandlung (Monate)“ ersetzt und um die Spalte für „Alter bei Beginn der spät(er)en Behandlung (Monate)“ ergänzt.
- Die Diskussion der Arbeiten von Köhler und Stigmar (Abschnitt 6) wurde überarbeitet.
- Die im Diskussionsteil des Vorberichts bewertete Studie Stewart 2007 wurde ergänzt um den Hinweis, dass die für den Bericht interessierende Auswertung der Studie auf einer Aufhebung der (randomisierten) Behandlungsgruppen basiert.
- In Abschnitt 6 werden 2 Szenarien für ein mögliches Screeningsetting in Deutschland und deren Validierung diskutiert.
- Die Ergebnisse des Diagnostikabschnitts werden in Abschnitt 6 explizit den Ergebnissen anderer systematischer Übersichten gegenübergestellt.
- Die wesentlichen Aspekte des Stellungnahmeverfahrens inklusive der wissenschaftlichen Erörterung werden in Abschnitt 6 ausführlich diskutiert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Folgenden sind die Kriterien beschrieben, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung geführt haben (Ausschlusskriterien). Die Gliederung orientiert sich eng an den entsprechend im vorhergehenden Abschnitt formulierten Fragestellungen zu den Bereichen Screening, Behandlung und Diagnostik.

4.1.1 Screeningstudien

4.1.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien mit Kindern aus der Gesamtbevölkerung bis zur Vollendung des sechsten Lebensjahres (Vorschulkinder). Studien von Kindern mit Risikofaktoren, die nicht mit einer Sehstörung einhergehen (z. B. Diabetes, Legasthenie, Taubheit oder kongenitale Krankheiten), und organischen Augenkrankheiten (z. B. kongenitales Glaukom, Katarakt, Retinoblastom, Frühgeborenenretinopathie und andere angeborene Anomalien der Augen oder der Sehbahn) wurden nicht berücksichtigt.

4.1.1.2 Interventions- und Vergleichsbehandlung

Es wurden nur solche Screeningstudien in den Bericht miteinbezogen, in denen ein universelles Sehscreening mit einem Vorgehen ohne Screening verglichen wurde oder ein Vergleich unterschiedlich intensiver Screeningstrategien erfolgte.

4.1.1.3 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien liefern für die Bewertung des Nutzens einer Screeningmaßnahme die zuverlässigsten Ergebnisse, da sie – sofern methodisch adäquat und der Fragestellung angemessen durchgeführt – mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Da Vorrecherchen erkennen ließen, dass solche Studien in der Vergangenheit kaum durchgeführt wurden, gingen in den vorliegenden Bericht jedoch auch nichtrandomisierte kontrollierte Interventions- und Kohortenstudien ein.

4.1.1.4 Zielgrößen

Es wurden folgende Zielgrößen für die Untersuchung verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Behandlungsziele ermöglichen:

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (beispielsweise emotionale Beeinträchtigungen, psychosoziale Beeinträchtigungen wie soziale Isolation, Selbstkonzeptentwicklung)
- Sehvermögen

- kognitive und bildungsrelevante Benachteiligung (zum Beispiel Schulversagen, fehlende Ausbildungsmöglichkeiten)
- „Screening-/Diagnosenebenwirkungen“ durch falsch-positive/falsch-negative Testergebnisse (zum Beispiel Ängstlichkeit der Eltern, Übertherapie) oder „Labeling“
- unerwünschte Behandlungsfolgen (zum Beispiel physische Folgen eines frühen/späten Eingriffs)

Daten zur Beeinflussung relevanter amblyogener Risikofaktoren (wie Strabismus und Refraktionsfehler) wurden ergänzend dargestellt.

4.1.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine weitere Eingrenzung der in die Nutzenbewertung eingehenden Studien war nicht vorgesehen.

4.1.2 Behandlungstudien

4.1.2.1 Population

Es wurden Studien in dieser Arbeit berücksichtigt, die Kinder und Jugendliche mit Amblyopien oder mit amblyogenen Sehstörungen bis zu einem Alter von 18 Jahren (zum Evaluierungszeitpunkt) betrachteten. Studien von Kindern mit anderen Risikofaktoren (z. B. Diabetes, Legasthenie, Taubheit oder kongenitale Krankheiten) und organischen Augenkrankheiten (z. B. kongenitales Glaukom, Katarakt, Retinoblastom, Frühgeborenenretinopathie und andere angeborene Anomalien der Augen oder der Sehbahn) wurden nicht berücksichtigt.

4.1.2.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Prinzipiell besteht die Behandlung einer kindlichen Sehstörung aus 2 Wirkfaktoren, dem Behandlungsalter beziehungsweise dem Behandlungszeitpunkt und der Art der Behandlung (zum Beispiel Okklusionsbehandlung). Die Art der Behandlungsmaßnahme wurde nicht weiter eingeschränkt. Das Behandlungsalter wird definiert als Alter der Kinder bei Behandlung mit der in der Studie untersuchten Intervention. Das Behandlungsalter kann dem Alter der Kinder zu Beginn der ersten Behandlungsmaßnahmen entsprechen, muss aber nicht.

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

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

Im Idealfall wird der Nutzen einer frühzeitigen Behandlung im Rahmen einer einzelnen Studie ermittelt. In einer solchen Studie werden dann Kinder miteinander verglichen, die in unterschiedlichem Alter versorgt wurden. Diese Studien können, wenn sie

nichtrandomisiert durchgeführt wurden, in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt sein, und zwar deshalb, weil sich die frühzeitig behandelten von den spät(er) behandelten Kindern auch in anderen für die Entwicklung des Kindes wesentlichen Faktoren unterscheiden können. Solche Störgrößen, zum Beispiel der Grad der Sehstörung bei Behandlungsbeginn oder der sozioökonomische Status der Eltern, können Studienergebnisse verzerren.

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

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

4.1.2.3 Studientypen

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

- a) Randomisierte und nicht randomisierte Interventionsstudien, die eine frühzeitige mit einer spät(er)en Versorgung direkt verglichen*
- b) Kontrollierte randomisierte Studien für die indirekte Schätzung des Effekts einer frühzeitigen im Vergleich zu einer spät(er)en Behandlung*

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

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

Falls für die Bewertung des Vergleichs frühe(re) versus späte(re) Behandlung eine Annäherung durch direkte oder indirekte Evidenz nicht durchführbar gewesen wäre, sollten (unkontrollierte) Kohorten- und Querschnittsstudien, sofern sie Informationen über den

Einfluss des Alters auf das Outcome gaben, mit in die Analyse einbezogen werden. Dies kam jedoch aufgrund der vorhandenen direkten und indirekten Evidenz nicht zur Anwendung.

4.1.2.4 Zielgrößen

Es wurden die gleichen Zielgrößen wie für die Screeningstudien verwendet (s. Abschnitt 4.1.1.4).

4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

Als wesentliches Einschlusskriterium für unkontrollierte Studien wurde hier die Berücksichtigung von mindestens 3 Störgrößen, darunter auf jeden Fall der Schweregrad der Sehstörung zu Behandlungsbeginn, definiert. Als weitere potenzielle Störgrößen können der sozioökonomische Status der Eltern oder Sehstörungen bei Verwandten ersten Grades betrachtet werden (wie zum Beispiel Strabismus und / oder Refraktionsfehler).

Eine weitere Eingrenzung der in die Nutzenbewertung eingehenden Studien war nicht vorgesehen.

4.1.3 Diagnosestudien

4.1.3.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien von Kindern aus der Gesamtbevölkerung bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Vorschulkinder). Studien von Kindern mit Risikofaktoren (z. B. Diabetes, Legasthenie, Taubheit oder kongenitale Krankheiten) und organischen Augenkrankheiten (z. B. kongenitales Glaukom, Katarakt, Retinoblastom, Frühgeborenenretinopathie und andere angeborene Anomalien der Augen oder der Sehbahn) wurden nicht berücksichtigt.

4.1.3.2 Interventionen

Die zu prüfenden Interventionen waren Augenuntersuchungen, mit denen sich eine Amblyopie, eine verminderte Sehschärfe, Refraktionsfehler (Ametropien und Anisometropien), Strabismus und Einschränkungen des Binokularsehens aufdecken lassen und deren Ergebnisse mit einer Goldstandard- oder Referenzmethode verglichen wurden. Ein weiteres Kriterium war die adäquate Angabe von Testgütekriterien beziehungsweise von Daten, aus denen eine Ableitung der Gütekriterien erfolgen konnte (zum Beispiel Vierfeldertafeln). Wenn eine Studie mehr als eine Untersuchungstechnik evaluierte, aber nur ausreichend Daten für eine Vierfeldertafel vorhanden waren, dann wurden nur Daten zu dieser Untersuchungstechnik eingeschlossen.

4.1.3.3 Studientypen

Es wurden keine Einschränkungen bezüglich des Studientyps vorgenommen.

4.1.3.4 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung galten diagnostische Gütekriterien (Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios, diagnostisches Odds Ratio) und positive und negative Vorhersagewerte.

4.1.3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine weitere Eingrenzung der in die Nutzenbewertung eingehenden Studien war nicht vorgesehen.

4.1.4 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 1: Einschlusskriterien – Screeningstudien

Einschlusskriterien – Screeningstudien	
E1	Kinder aus der Gesamtbevölkerung bis zur Vollendung des sechsten Lebensjahres, wie in Abschnitt 4.1.1.1 definiert
E2	Universelles Sehscreening und Vergleichsintervention, wie in Abschnitt 4.1.1.2 definiert
E3	Zielgrößen, wie in Abschnitt 4.1.1.4 definiert
E4	Studientypen, wie in Abschnitt 4.1.1.3 und 4.1.1.5 definiert
Ausschlusskriterien – Screeningstudien	
A1	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichtes an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichtes über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [49] und im Falle nichtrandomisierter Studien vergleichbaren Standards genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

Tabelle 2: Einschlusskriterien – Behandlungsstudien

Einschlusskriterien – Behandlungsstudien	
E1	Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 18 Jahren (zum Evaluierungszeitpunkt), wie in Abschnitt 4.1.2.1 definiert
E2	Interventionen im Hinblick auf eine Sehstörung, wie in Abschnitt 4.1.2.2 definiert
E3	Zielgrößen, wie in Abschnitt 4.1.2.4 definiert
E4	Studientypen, wie in Abschnitt 4.1.2.3 und 4.1.2.5 definiert
Ausschlusskriterien – Behandlungsstudien	
A1	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichtes an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichtes über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [49] und im Falle nichtrandomisierter Studien vergleichbaren Standards genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

Tabelle 3: Einschlusskriterien – Diagnosestudien

Einschlusskriterien – Diagnosestudien	
E1	Kinder aus der Gesamtbevölkerung bis zur Vollendung des sechsten Lebensjahres, wie in Abschnitt 4.1.3.1 definiert
E2a	Sehtests, wie in Abschnitt 4.1.3.2 definiert
E2b	Jeglicher Referenztest
E3	Angaben zu diagnostischen Gütekriterien und / oder Vorhersagewerten beziehungsweise Angaben, aus denen eine Ableitung von Gütekriterien erfolgen kann (zum Beispiel Vierfeldertafeln)
E4	Studientypen, wie in Abschnitt 4.1.3.3 und 4.1.3.5 definiert
Ausschlusskriterien – Diagnosestudien	
A1	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichtes an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichtes über die Studie, der den Kriterien des STARD-Statements [50] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens eines universellen Sehscreenings, des Nutzens einer

frühen im Vergleich zu einer späte(re)n Behandlung der Sehstörung und zur Frage der Genauigkeit der relevanten Testverfahren wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> • EMBASE • MEDLINE • COCHRANE CENTRAL • CINAHL • PSYCHINFO • PSYINDEX • SOCIAL SCISEARCH • MEDION
Hersteller	Anfrage an Hersteller von Screeninggeräten zur Früherkennung von Sehstörungen bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Die notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten sind: <p><i>(a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden.</i></p> <p><i>(b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutsberichts zu.</i></p>
Unterlagen des G-BA	Alle Unterlagen aus den Stellungnahmen an den G-BA werden zur Identifizierung relevanter Literatur berücksichtigt.
Sonstiges	Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung dieser Quellen mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und der COCHRANE LIBRARY (CDSR, DARE, NHS EED, HTA). Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter evidenzbasierter Leitlinien, Identifizierung dieser Quellen mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und Guidelines International Network (GIN). Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar. Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen, Experten, Fachgesellschaften. Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten.

Die Suche erfolgte in den 3 Bereichen Screening, Behandlung und Diagnostik zu identischen Zeitpunkten. Die Recherchestrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Tabellen enthalten die einzelnen Schritte der Suchstrategien.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien bestand aus mehreren Schritten, die im Folgenden skizziert sind.

4.2.2.1 Schriftliche Anfrage an Hersteller von Screeninggeräten

Um weitere Studien oder Hinweise auf Studien zu bekommen, die insbesondere Diagnoseverfahren bewerteten, wurden im März 2007 insgesamt 8 nationale und internationale Hersteller von Diagnose- und Screeninggeräten kontaktiert:

- Nikon GmbH (Abt. Mikroskope/Optische Messtechnik), Tiefenbroicher Weg 25, 40472 Düsseldorf
- Breuckmann GmbH, Torenstr. 14, 88709 Meersburg
- University of Otago Dunedin School of Medicine (Ophthalmology Section, Department of Medical and Surgical Sciences), PO Box 913, Dunedin, New Zealand
- Vision Research Corporation, 211 Summit Parkway, Ste. 105, Birmingham, AL 35209
- Topcon Deutschland GmbH, Gießerallee 31–33, 47877 Willich
- Canon Development Americas, Inc. (Research and Development), 15975 Alton Parkway, Irvine CA 92618
- VectorVision, 1850 Livingston Rd. Ste.E, Greenville, Ohio 45331
- Christian Schmidt (Plusoptix PowerRefractor), Neumeyerstr. 48, 90411 Nürnberg

4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Es wurden Autoren von Studien kontaktiert, wenn für die Bewertung der jeweiligen Studien relevante Fragen aufgeworfen wurden, die aus den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden konnten. Dies war in 3 Fällen gegeben (CPIVSP 2, Williams 2003, Williams 2002, Williams 2001, Anfrage KIGSS).

4.2.4 Identifizierung relevanter Studien

Die bibliographischen Angaben der identifizierten Publikationen beziehungsweise Dokumente (gemäß vorangehender Abschnitte) wurden zum Zwecke der weiteren Bearbeitung in eine Datenbank importiert.

In einem ersten Auswahlschritt wurden diese identifizierten Dokumente anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – anhand ihres Abstracts von 2 Bewertern unabhängig voneinander gesichtet, um zu entscheiden, welche hiervon unter Verwendung der in Abschnitt 4.1.4 genannten Ein- und Ausschlusskriterien von beiden Bewertern als sicher nicht relevant eingeordnet werden konnten. In Zweifelsfällen wurde die Entscheidung durch Konsens herbeigeführt. Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum durch

2 Bewerter unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet: (I) Referenzen, die von beiden Bewertern als relevant erachtet wurden; und (II) Referenzen, die zunächst nur von einem der beiden, aber nach anschließender Diskussion von beiden Bewertern als relevant erachtet wurden.

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach zusätzlichen, nicht durch die Literaturrecherche in den bibliographischen Datenbanken identifizierten Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der in den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Bewertern, wie oben beschrieben, in Bezug auf ihre Relevanz beurteilt.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Information aus dieser Anhörung konnte in die Nutzenbewertung einfließen. Es wurden keine weiteren Studien genannt, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprochen hätten.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Studiendaten
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation

4.3.1 Extraktion der Studiendaten

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde mithilfe von standardisierten Dokumentationsbögen von 2 Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Anschließend verglichen beide Gutachter ihre jeweiligen Auswertungen miteinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Gutachtern aufgelöst. Auf diesem Wege wurde für jede Studie ein zwischen den beiden Bewertern abgestimmter Dokumentationsbogen erarbeitet. Sowohl die Studien als auch deren komprimierte Darstellung in den Dokumentationsbögen bildeten die Grundlage für die Erstellung des vorliegenden Berichts.

4.3.2 Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Die Bewertung der Screening- und Behandlungsstudien erfolgte mithilfe eigens modifizierter Qualitätsbewertungsinstrumente des Centre for Reviews and Dissemination (CRD) [51] für Aspekte der Fallzahlplanung, Verblindung der Zielgrößenerheber bzw. -auswerter, Vergleichbarkeit der Stichproben, Berücksichtigung von Störgrößen und fehlender Daten sowie die Transparenz des Patientenflusses.

Für die Qualitätsbewertung der Diagnosestudien wurde das Instrument QUADAS (Quality of Diagnostic Accuracy Studies) [52] in einer für den vorliegenden Bericht modifizierten Form verwendet. Dieses besteht aus 14 Fragen. Angaben zu folgenden Aspekten wurden besonders berücksichtigt: Generalisierbarkeit (im Sinne der Übertragbarkeit der Testergebnisse auf die Anwendung im klinischen Alltag), Informationen zu Genauigkeit und Unabhängigkeit des Referenztests (Vergleichstest) vom zu prüfenden Test (Indextest), verblindete Interpretation der Testergebnisse sowie Darstellung uninterpretierbarer Testergebnisse und Erläuterung von Studienabbruchern.

Die Fragen der eingesetzten Bewertungsinstrumente konnten jeweils mit „ja“, „nein“ oder „unklar“ beantwortet werden. Dort, wo es notwendig erschien, wurden in den entsprechenden Tabellen zur Studien- und Publikationsqualität (Tabelle 9, Tabelle 17, Tabelle 18, Tabelle 26, Tabelle 29, Tabelle 32, Tabelle 35) ausgewählte Aspekte detaillierter beschrieben.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wurde die Studien- und Publikationsqualität aller Studien global bewertet („biometrische Qualität“), sodass jede einzelne Studie wie folgt eingestuft werden konnte: keine erkennbaren Mängel, leichte Mängel, grobe Mängel, unklar. Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ wäre die Gesamtaussage grundsätzlich infrage zu stellen, auch wenn die Mängel behoben würden. Eine Studie wird mit „keine erkennbaren Mängel“ beschrieben, wenn sie höchstens unwesentliche Mängel aufweist. „Unklar“ bedeutet, dass anhand der vorliegenden Unterlagen keine eindeutige Aussage über die biometrische Qualität der Studie getroffen werden kann.

Da, wie oben beschrieben, die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern gegebenenfalls auch durch die Qualität der zugrunde liegenden Publikation(en) bedingt. Diagnosestudien wurden auch mit „grobe Mängel“ beschrieben, wenn sie einen ungeeigneten Referenztest einsetzten.

Diese Qualitätsklassifizierung sollte gegebenenfalls einer Sensitivitätsanalyse im Rahmen einer Meta-Analyse dienen.

Die Bewertung der „biometrischen Qualität“ der Studien erfolgte getrennt für die Bereiche Screening, Behandlung und Diagnostik.

4.3.3 Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation

An die Datenextraktion schloss sich gegebenenfalls ein Abgleich mit Informationen an, die durch die in Abschnitt 4.2.2 dargestellte weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden. Sofern sich hieraus – aber auch aus unterschiedlichen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst – Diskrepanzen ergaben, die auf die Interpretation der Ergebnisse einen entscheidenden Einfluss haben könnten, wurde dies im Ergebnisteil durch einen Hinweis vermerkt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Aspekte des Studiendesigns und der Studienqualität wurden für alle 3 Bereiche (Screening, Behandlung, Diagnose) getrennt und, sofern der Übersichtlichkeit dienlich, durch Tabellen ergänzt dargestellt. Für die Behandlungsfragestellung wurden die Ergebnisse jeweils separat für die methodisch unterschiedlichen Arten von Vergleichen – wie in Abschnitt 4.1.2.3 erläutert – dargestellt. Für die Diagnosefragestellung erfolgte eine Unterteilung je nach untersuchten Testverfahren.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend dargestellt (Abschnitte 5.2.3, 5.3.3, und 5.3.5). Für die Screeningstudien wurden die Ergebnisse statistischer Auswertungen (Effektschätzer, zugehöriges Konfidenzintervall, p-Wert) dargestellt. Die Ergebnisse zur Güte der relevanten diagnostischen Testverfahren wurden, soweit vorhanden, aus den Studienpublikationen extrahiert. Bei fehlenden Angaben erfolgte eine eigene Berechnung der Werte, zum Beispiel für Sensitivität und Spezifität. Wurden Konfidenzintervalle zu den diagnostischen Gütekriterien Sensitivität und Spezifität selbst berechnet, erfolgte dies anhand der MetaDisc Software in der Version 1.4 [53].

Alle Angaben zur Sehschärfe werden im weiteren Verlauf des Berichts, sofern nicht anders gekennzeichnet, als Dezimalvisus beschrieben.

4.4.3 Meta-Analyse

Es war zwar ggf. eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse in Form einer Meta-Analyse geplant; auf Grundlage der eingeschlossenen Screening-, Behandlungs- und Diagnosestudien war dies jedoch weder inhaltlich sinnvoll noch methodisch möglich.

4.4.4 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen waren insbesondere für Studien unterschiedlicher Qualität geplant. Auch solche Analysen erwiesen sich allerdings als nicht realisierbar bzw. sinnvoll.

4.4.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren für folgende Merkmale vorgesehen:

- Alter
- Geschlecht
- Qualifikation der Untersucher

Auch diese konnten auf Grundlage der Datenlage nicht vorgenommen werden.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.5.1 Änderungen vor Veröffentlichung des Vorberichts

Im Laufe der Bearbeitung ergaben sich im Vergleich zu der im Berichtsplan in der Version 1.0 vorab dargestellten Methodik Änderungen. Diese betrafen sowohl die Notwendigkeit einer Spezifizierung oder Verdeutlichung eines Sachverhalts ohne wesentliche inhaltliche Relevanz als auch das methodische Vorgehen selbst. Die Änderungen wurden im Amendment 1 vom 05.07.2007 begründet und veröffentlicht. Das Amendment 1 beschreibt 5 Änderungen im Vergleich zu den im Berichtsplan vom 07.08.2006 getroffenen Angaben: Datum der Konkretisierung, Alter der Kinder für Vergleich frühe versus späte Therapie, Spezifizierung von Studiendesigns für einen indirekten Vergleich, Formulierung der Zielgrößen ohne Effektrichtung, ergänzende Betrachtung weiterer Zielkriterien, Änderung des Zeitplans und Darstellung des Zeitplans im Berichtsplan. Die Änderungen werden im Folgenden erläutert.

4.5.1.1 Methodische Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen

- Im Berichtsplan erfolgte die Festlegung auf Studientypen für einen indirekten Vergleich (von früher versus späte Behandlung, Teilziel Ic) nicht getrennt von Screeningstudien sowie direkten Vergleichsstudien (von früher versus späte Behandlung) und damit nicht eindeutig. Während für Screeningstudien und direkte Vergleichsstudien auch nicht-randomisierte Interventionsstudien eingeschlossen werden sollten, war dies für Studien, die ggf. für einen indirekten Vergleich herangezogen werden sollten, nicht der Fall.
- Im Berichtsplan war für den Vergleich frühe versus späte Therapie eine Altersobergrenze von 10 Jahren festgelegt. Angesichts des Auftrags, dass ein Screening bei Kindern in einem Alter bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres bewertet werden soll, erschien die Differenz zwischen 10 und 6 Jahren zu gering, um diesen Aspekt erschöpfend betrachten zu können, sodass Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 18 Jahren (zum Evaluierungszeitpunkt) für den Vergleich frühe versus späte Therapie betrachtet wurden.

4.5.1.2 Inhaltliche Spezifizierungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen

- Die Zielkriterien wurden auf die ergänzende Darstellung der Beeinflussung amblyogener Risikofaktoren (wie Strabismus und Refraktionsfehler) erweitert.

4.5.1.3 Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz

- Das Datum der Auftragskonkretisierung wurde spezifiziert, um der missverständlichen Formulierung im Berichtsplan Rechnung zu tragen.
- Die Zielgrößen wurden ohne inhaltliche Änderung so umformuliert, dass sie keine Beschränkung auf eine bestimmte Effektrichtung beinhalten.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Nach der Veröffentlichung des Vorberichts ergaben sich keine inhaltlichen Änderungen im Vergleich zu der im Berichtsplan in der Version 2.0 von 21.08.2007 vorab dargestellten Methodik. Bezüglich der Beschreibung der einzuschließenden Studientypen (Abschnitt 4.1.2.2) wurde das implizite Fehlen jeder weiteren Beschränkung explizit wie folgt beschrieben: Die Art der Behandlungsmaßnahme wurde nicht weiter eingeschränkt.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche für die Bereiche Screening, Behandlung und Diagnostik wurde zwischen Juli und September 2006 in insgesamt 9 Datenbanken durchgeführt, 2 Nachrecherchen erfolgten im Februar 2007 und im Dezember 2007 bzw. Januar 2008. Eine genaue Auflistung der Recherchezeitpunkte findet sich in Tabelle 4.

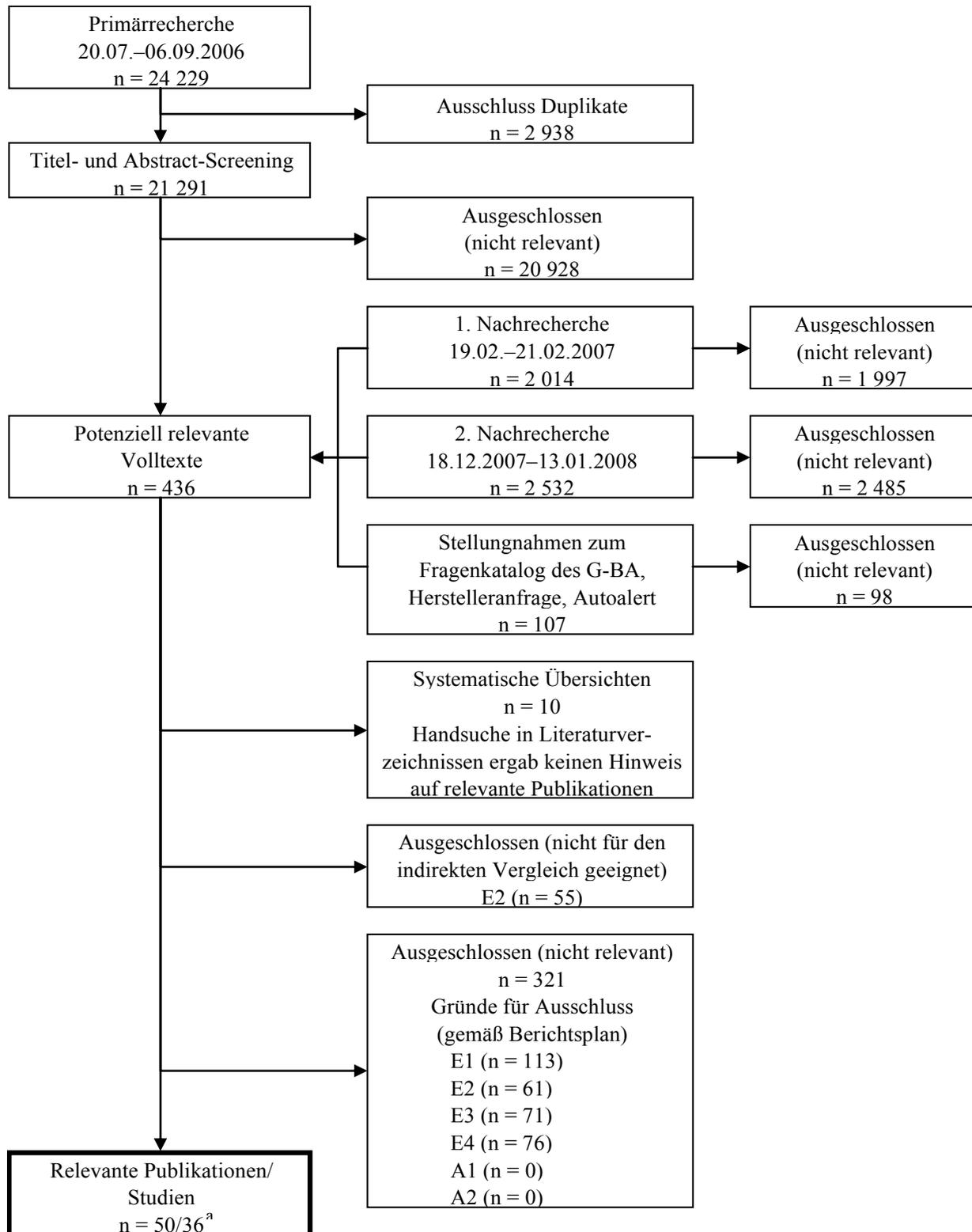
Tabelle 4: Übersicht der durchsuchten elektronischen Datenbanken

	Datum Erstrecherche	Datum 1. Nachrecherche	Datum 2. Nachrecherche
MEDLINE	20.07.2006	19.02.2007	18.12.2007
EMBASE	20.07.2006	19.02.2007	18.12.2007
CINAHL	20.07.2006	19.02.2007	18.12.2007
PSYCHINFO	20.07.2006	19.02.2007	18.12.2007
THE COCHRANE LIBRARY	20.07.2006	19.02.2007	19.12.2007
PSYNDXPLUS	06.09.2006	20.02.2007	13.01.2008
SOCIAL SCISEARCH	17.08.2006	19.02.2007	19.12.2007
GIN	05.09.2006	19.02.2007	19.12.2007
MEDION	17.08.2006	21.02.2007	19.12.2007

Das Ergebnis der Suche nach publizierten Studien in bibliographischen Datenbanken, in Literaturverzeichnissen relevanter Sekundärpublikationen und Stellungnahmen zum Fragenkatalog des G-BA sowie durch Anfrage bei Herstellern ist in Abbildung 1 dargestellt.

Durch die systematische Literatursuche (primäre Recherche und 2 Nachrecherchen) wurden 28 775 Treffer identifiziert (MEDLINE N = 12 298, EMBASE N = 8 882, CINAHL N = 448, PSYCHINFO N = 517, THE COCHRANE LIBRARY N = 4 527, PSYNDXPLUS N = 1 689, SOCIAL SCISEARCH N = 371, GIN N = 27, MEDION N = 16). Zusätzlich wurden 107 Publikationen aus den Stellungnahmeverfahren des G-BA, den Anfragen an Hersteller, und aus Autoalerts eingeschlossen, sodass insgesamt 28 882 Treffer identifiziert worden waren. 25 944 Referenzen wurden anhand von Titel und Abstract beurteilt. Von diesen wurden 25 508 als sicher nicht relevant für die Screening-, Behandlung- und Diagnosefragestellung eingestuft. Schließlich wurden 436 potenziell relevante Referenzen im Volltext gesichtet. Davon wurden zunächst 331 als sicher nicht relevant eingestuft und vom weiteren Bewertungsprozess ausgeschlossen.

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.



a: 3 Studien wurden zweimal in die Nutzenbewertung aufgenommen. Diese Studien waren sowohl für die Screening- als auch Diagnosefragestellung relevant [46,54,55].

Für den Behandlungsteil schienen zunächst 73 Publikationen von Relevanz. Davon schienen 66 (52 Studien) für einen möglichen indirekten Vergleich in Betracht zu kommen. Von diesen wurden 2 Studien (2 Publikationen) für einen indirekten Vergleich und weitere 3 Studien (10 Publikationen) zusammen mit 2 weiteren Behandlungsstudien (6 Publikationen) für einen direkten Vergleich in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Von den oben erwähnten 73 Publikationen wurden 55 Publikationen ausgeschlossen. Die Datengrundlage dieses Berichts stellen für den Bereich Screening 5 Studien (8 Publikationen), für den Bereich Behandlung 7 Studien (18 Publikationen) und für den Bereich Diagnose 27 Studien (27 Publikationen). Da 3 Studien als Screening- und Diagnosestudie relevant waren, ist die Anzahl der insgesamt (ohne Wiederholung) in die Nutzenbewertung aufgenommenen Studien 36.

5.1.2 Ergebnis der Suche nach weiteren publizierten und unpublizierten Studien

Aus den insgesamt 8 Anfragen an Hersteller von Diagnose- und Screeninggeräten ergab sich bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts lediglich eine Rückmeldung, die jedoch keine Hinweise auf weitere, nicht mit der Literaturrecherche identifizierte relevante Studien lieferte.

Die Durchsuchung der Websites der oben erwähnten Hersteller fand keine Studienregister.

Die Handsuche der Literaturverzeichnisse der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten führte zu keinen zusätzlichen relevanten Studien.

5.1.3 Informationen aus der Anhörung

Es wurden im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan 28 Referenzen genannt, die noch keine Erwähnung im Vorbericht gefunden hatten zuzüglich 1 Duplikat und 10 Referenzen, die bereits im Vorbericht genannt wurden. Darunter fand sich keine Studie, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprochen hätte.

5.2 Screening

5.2.1 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten für den Bereich Screening insgesamt 5 relevante Studien (8 Publikationen) identifiziert werden (siehe Tabelle 5).

Eine Übersicht über die 8 im Volltext gesichteten, aber ausgeschlossenen Referenzen (6 aus der Primärrecherche, 1 aus der Nachrecherche und 1 aus den Literaturverzeichnissen der Stellungnahmen an den G-BA) findet sich in Anhang B. Falls für eine Publikation mehrere Ausschlussgründe vorlagen, was häufig der Fall war, ist nur einer, der aus Sicht der Autoren des vorliegenden Berichts wichtigste, angegeben.

Tabelle 5: In die Nutzenbewertung eingeschlossene Screeningstudien

Nr	Studie	Publikationen	Ref
1	Bray 1996	Bray L et al. Eye 1996; 10(6): 714–718.	[17]
2	Eibschitz-Tsimhoni 2000 ^a	Eibschitz-Tsimhoni M et al. J AAPOS 2000; 4(4): 194–199. ^b	[46]
3	Rasmussen 2000 ^a	Rasmussen et al. Acta Paediatr 2000; 89(7): 824–829. ^b	[54]
4	Williams 2002 ^a	Williams C et al. BMJ 2002; 324(7353): 1549–1551. Williams C et al. Ophthalmic Epidemiol 2001; 8(5): 279–295. ^b	[47] [55]
5	Williams 2003	Williams C et al. BMJ 2003; 87(8): 988–993. Horwood J et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46(4): 1177–1181. Williams C et al. Br J Ophthalmol 2006; 90(6): 670–671.	[48] [57] [56]
a: Diese Studie wurde auch in den Diagnoseteil eingeschlossen			
b: Diese Publikation wurde auch in den Diagnoseteil eingeschlossen			

5.2.2 Charakteristika der bewerteten Screeningstudien

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Eine Übersicht über die wesentlichen Charakteristika der Screeningstudien findet sich in Tabelle 6 bis Tabelle 8.

Die 5 eingeschlossenen Screeningstudien wurden in Europa (3 Studien in Großbritannien, 1 Studie in Schweden) bzw. Israel durchgeführt. Das Screening-Setting unterschied sich zwischen den Studien erheblich und war nicht vergleichbar. In lediglich 1 Studie (Eibschitz-Tsimhoni 2000) kann davon ausgegangen werden, dass in der Kontrollgruppe tatsächlich kein

Screening erfolgte¹. In den verbleibenden 4 Studien wurden also eher unterschiedliche Screeningstrategien bzw. unterschiedlich intensive Screeningstrategien miteinander verglichen, davon allerdings nur bei einer Studie mit vergleichbar trainiertem Personal (Orthoptisten bei Williams 2002), während es sich bei den übrigen Studien in den Kontrollgruppen um das in dem jeweiligen Land bzw. der jeweiligen Region übliche Vorgehen mit Screening durch nicht speziell geschultes medizinisches Personal handelte. Bei den Prüfinderventionen wurde das Screening in 4 der 5 Studien durch Orthoptisten (bei Eibschitz-Tsimhoni 2000 auch alternativ durch Ophthalmologen) durchgeführt, bei Rasmussen 2000 erfolgte dies durch speziell trainierte Bezirkskrankenschwestern.

Die zu prüfenden Früherkennungsuntersuchungen wurden bei 2 Studien im Rahmen einer Klinik- oder ähnlichen Ambulanz vorgenommen („Child-Welfare-Clinic“ bei Eibschitz-Tsimhoni 2000, „Child Health Centre“ bei Rasmussen 2000). Bei Bray 1996 fand das Screening entweder in einer Praxisklinik („Local Clinic“) oder im häuslichen Umfeld der Kinder statt. In den Studien Williams 2002 und Williams 2003 erfolgte das Screening in einer Forschungseinrichtung („Research Clinic“).

Die (erstmaligen) Zeitpunkte für die Screeninguntersuchungen in den Interventionsgruppen variierten zwischen 8 und 37 Monaten. Die Erhebung der Zielgrößen erfolgte recht einheitlich in einem Alter zwischen 6,5 und 8 Jahren.

Die eingesetzten Screeningtests unterschieden sich zwischen den Studien erheblich, sodass diese diesbezüglich nicht vergleichbar sind.

Zwischen den Studien, aber auch innerhalb der Studien wurden unterschiedliche Schwellenwerte für die Falldefinition der Amblyopie verwendet. Diese reichten von einer korrigierten Sehschärfe (Angaben als Dezimalvisus) von $\leq 0,33$ bis $< 0,67$, teilweise alternativ zu oder verbunden mit einer interokularen Visusdifferenz von ≥ 2 Sehtafelzeilen.

Entsprechend den vorab definierten Ein-/Ausschlusskriterien für Screeningstudien wurden in den Studien Vorschulkinder aus der Gesamtbevölkerung ohne bekannte Risikofaktoren untersucht.

Eine Übersicht über die Designcharakteristika, die Basisdaten und die Art der untersuchten Screeningstrategien geben die Tabellen 6 bis 8. Nachfolgend werden die Studien zusätzlich hinsichtlich wesentlicher Aspekte einzeln beschrieben. Wenngleich es sich bei Rasmussen 2000 um eine tatsächlich randomisierte Studie handelte, erfolgte keine getrennte Darstellung, da die für die Nutzenbewertung relevanten Aspekte der Bewertung (auch der Qualitätsbewertung) hier ähnlich sind und die Arbeit ohnehin nur wenig Information(en) zur Beantwortung der einem Screening zugrunde liegenden Fragestellung(en) beitrug (s. u.).

¹ Bei der Studie aus Schweden (Rasmussen 2000) kann vermutet werden, dass das in Schweden übliche Screening zu einem späteren Zeitpunkt nicht eigens für die Studie in der Kontrollgruppe ausgesetzt worden war, auch wenn sich dazu in der Kontrollgruppe keine eindeutigen Angaben fanden.

Bray 1996

In der retrospektiven Kohortenstudie von Bray 1996 nutzten die Autoren die Gegebenheiten in England und Wales Anfang der 1980er Jahre. Während dieser Zeit wurden in den meisten Regionen Vorschuluntersuchungen im Sinne eines Sehscreenings durchgeführt, welches allerdings jeweils unterschiedlich gehandhabt wurde. Für die Studie wurden zu Vergleichszwecken 3 unterschiedlich intensive Screeningprogramme ausgewählt, die den Kindern in einem Alter von etwa 2,5 bis 3 Jahren angeboten wurden: Untersuchung entweder durch einen Orthoptisten (intensives Screening), „Health visitor“¹ (weniger intensives Screening) oder hauptsächlich durch einen Allgemeinarzt² (am wenigsten intensives Screening). Die ausgewerteten Regionen wurden unter mehreren möglichen so ausgewählt, dass sie bezüglich Anzahl der Kinder und nicht näher bezeichneter demografischer Daten vergleichbar sein sollten. Insgesamt wurden 5 364 Kinder eingeladen am Screeningprogramm teilzunehmen (orthoptisches Screening 1 582 Kinder, Screening durch „Health visitor“ 2 081 Kinder, Screening durch Allgemeinarzt 1 701 Kinder). Jedoch nahmen nur 58 % der Kinder der ersten Kohorte, 81 % der Kinder der zweiten Kohorte und 80 % der Kinder der dritten Kohorte das Angebot wahr. In der Studie wurden schließlich die Daten jener Kinder ausgewertet, die anhand von Patientenunterlagen aus verschiedensten Quellen als Indexfälle (durch Screening vor dem Erreichen des 7. Lebensjahres auffällig gewordene Fälle) identifiziert werden konnten (1. Kohorte 109 Kinder, 2. Kohorte 71 Kinder und 3. Kohorte 90 Kinder). Zusätzlich wurden alle Kinder mit nicht vollständigen (Krankenhaus-)Unterlagen durch einen Orthoptisten nach deren 7. Geburtstag in der Schule nachuntersucht. Als Zielkriterium diente die Amblyopieprävalenz (mit und ohne Strabismus) im Alter von 7 Jahren.

Eibschitz-Tsimhoni 2000

In der retrospektiven Kohortenstudie von Eibschitz-Tsimhoni 2000 wurden Schulkinder aus 2 verschiedenen Bezirken Israels im Alter von 8 Jahren hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere einer Amblyopie verglichen. Von einem der beiden untersuchten Bezirke war bekannt, dass in den Jahren 1988 bis 1990 ein Screeningprogramm durchgeführt worden war. Für die Studie wurden 29 Schulen aus den beiden Bezirken zufällig ausgewählt.

Insgesamt wurden 1 770 Kinder untersucht, von denen 988 Kinder aus dem vormals gescreenten Bezirk stammten. Von diesen hatten insgesamt 808 Kinder im Alter zwischen 12 und 30 Monaten das Screeningangebot wahrgenommen und bildeten die Screeningkohorte dieser Studie (unter der Annahme, alle 988 Kinder wären seinerzeit zum Screening eingeladen worden, was so in der Publikation nicht explizit beschrieben wurde, entspräche

¹ „Health visitor“ sind Krankenpflegefachkräfte mit besonderer Qualifikation. Sie arbeiten im Bereich des öffentlichen Gesundheitswesens. Ihre Aufgabe ist es u. a., Familien mit Kindern bis zu einem Alter von 18 Jahren regelmäßig zu besuchen und zu beraten.

² genau genommen waren es Allgemeinärzte, „Health visitors“ und „Clinical medical officers“, diese wurden auch in der Studie als „Allgemeinärzte“ zusammengefasst.

dies einer Teilnahmerate von 81,8 %). Die 782 Kinder aus jenem Bezirk, in dem kein spezielles Sehscreening durchgeführt worden war, dienten als Kontrollgruppe.

Rasmussen 2000

Diese offene, randomisierte Studie war ursprünglich konzipiert worden, die Eignung des Lang-II-Random-dot-Stereotests (kurz: Lang-II-Stereotest) für die Verwendung als Screeningtest in den Händen von Bezirkskrankenschwestern zu untersuchen. Hierfür wurde eine komplette Geburtskohorte aus dem Jahr 1990 (4 293 Kinder) im Bezirk Uppsala in Schweden in 4 Gruppen randomisiert: Gruppe 1 (1 347 Kinder) wurde im Alter von 3 Jahren mit dem Lang-II-Stereotest gescreent, wohingegen Gruppe 2 (2 146) kein Screening erhielt. Allerdings wurde in Schweden zu dieser Zeit im Alter von 4 Jahren ein Sehscreening mit einem HOTV Sehtest durchgeführt. Auch wenn dies in der Studie nicht explizit erwähnt wurde, so ist doch davon auszugehen, dass ein solches für die beiden Gruppen 1 und 2 zur Verfügung stand. Verglichen wurde damit nicht Screening mit „kein Screening“, sondern ein zusätzliches Screening im Alter von 3 Jahren versus das in Schweden übliche Screening im Alter von 4 Jahren. Die Zielgröße Strabismus (definiert als mindestens eine ICD-9-Diagnose aus der Kategorie 378) musste im Alter von 6,5 Jahren von einer qualifizierten Fachkraft erhoben worden sein.

Die kleineren Gruppen 3 und 4 (je 400 Kinder) dienten speziell der Erfassung der Testvalidität und Reliabilität, und die entsprechenden Ergebnisse werden im Diagnoseabschnitt behandelt (siehe Abschnitt 5.4). Für die Screeningfragestellung war lediglich der Teilaspekt der Studie relevant, für den die Kinder aus den Gruppen 1 und 2 bis zu einem Alter von 6,5 Jahren nachbeobachtet worden waren.

Williams 2002

Die als randomisiert bezeichnete klinische Studie von Williams 2002 untersuchte ein Teilkollektiv der ALSPAC-Studie (Avon Longitudinal Study of Parents and Child). Die ALSPAC-Studie wiederum repräsentiert den englischen Teil der international in 6 Ländern angelegten ELSPAC-Studie (European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood) zur epidemiologischen Untersuchung von (u. a. genetischen) Faktoren, die die Entwicklung und Gesundheit von Kindern beeinflussen. Ursprünglich war die vorliegende Studie konzipiert worden, um die mutmaßlich mit einem intensive(re)n Screening einhergehende höhere Entdeckungsrate an Sehstörungen nachzuweisen. Ausgehend von einer Entdeckungsrate im Rahmen der normalen Versorgung (durch Hausärzte und Health visitors) von 40 % der Fälle vor Ende des 3. Lebensjahres wurde angenommen, dass diese durch ein vorgezogenes und intensives orthoptisches Screening auf 70 % angehoben werden könnte [55]. Das intensive Screening bestand aus engmaschigen Kontrolluntersuchungen im Alter von 8, 12, 18, 25 und 31 Monaten. Kinder aus der Kontrollgruppe mit normaler Versorgung (siehe oben) unterzogen sich keiner zusätzlichen Untersuchung. Beide Gruppen wurden mit der gleichen Untersuchung im 37. Lebensmonat zur Bestimmung der Amblyopieprävalenz in gleicher Weise nachuntersucht. Die normale Versorgung sah neben der Erhebung der

Familienanamnese und einer Verhaltensbeobachtung der Kinder auch die Durchführung eines Abdecktests im Alter von 8 und 18 Monaten vor. Die Ergebnisse zur Testgüte der beiden Strategien bezüglich der Entdeckung von Amblyopien bis zum 37. Lebensmonat werden im Diagnoseabschnitt behandelt (siehe Abschnitt 5.4).

Im Kindesalter von 7,5 Jahren sollten als Abschlussuntersuchung für die Studie erneut die Amblyopieprävalenz sowie die Sehschärfe im schlechter sehenden Auge (nach Behandlung mit einem Okklusionsverband) erfasst werden. Allerdings hatten zu diesem Zeitpunkt beide Gruppen weitere Untersuchungen des Sehvermögens im Rahmen der Einschulungsuntersuchung im (für England üblichen) Alter von 4 bis 5 Jahren erhalten. Darüber hinaus war ein „Screening“ im 37. Lebensmonat für beide Gruppen durch die Untersuchung zum 1. Ziel der Studie bezüglich einer Steigerung der Entdeckungsrate von Amblyopien gegeben (s. oben). Somit wurde hier ein intensives und vorgezogenes mit einem weniger intensiven Screening verglichen.

Eine retrospektiv durchgeführte Powerberechnung für den Vergleich der Sehschärfe (im amblyopen Auge) im Alter von 7,5 Jahren zeigte eine Power von 80 %, um mindestens einen mittleren Gruppenunterschied von 0,65 Standardabweichungen zu erkennen.

Insgesamt wurden 3 490 Kinder mit einem Pseudorandomisierungsalgorithmus, der keine echte Randomisierung darstellt (siehe Abschnitt 5.2.2.2), aus der Gesamtkohorte für die Studie ausgewählt und den beiden Gruppen zugeordnet. Zur Abschlussuntersuchung im Alter von 7,5 Jahren erschienen 1 914 Kinder, das entspricht etwa 55 % der eingeschlossenen Kinder (gleich verteilt in beiden Gruppen). Als primäre Zielgröße dienten die Amblyopieprävalenz und für okklusionsbehandelte Schielkinder die Sehschärfe im schlechter sehenden Auge.

Williams 2003

Bei Williams 2003 handelt es sich um eine Kohortenstudie, der offenbar eine Subgruppe derjenigen Kinder der oben beschriebenen ALSPAC-Studie zugrunde liegt, die nicht für den (pseudo-)randomisierten Vergleich ausgewählt wurden. Die ursprüngliche ALSPAC-Kohorte umfasst gemäß den Angaben in der Hauptpublikation [48] etwa 85 % (ca. 14 000) aller Kinder, die in einem Zeitraum von 21 Monaten zwischen dem 01.04.1991 und dem 31.12.1992 geboren wurden und in einem Alter von 1 Jahr noch am Leben waren. Ziel der vorliegenden Studie war es, 2 unterschiedliche Zeitpunkte für den Beginn einer Screeningmaßnahme zu vergleichen. Während die eine Gruppe von Kindern im Alter von 37 Monaten auf Sehstörungen untersucht wurde (dies wurde in einem der 3 Gesundheitsbezirke der ALSPAC-Studienregion angeboten), fand der in England übliche Sehtest bei der Vergleichsgruppe bei der Einschulung mit 4 bis 5 Jahren (siehe oben) statt. Es handelt sich also eher um den Vergleich eines vorgezogenen Screenings gegenüber einem Screening in der Regelversorgung. Es wurden die gleichen primären Zielkriterien wie bei der (pseudo-)randomisierten Studie im Alter von 7,5 Jahren verwendet.

Wie viele von den ursprünglich der ALSPAC-Kohorte zugehörigen Kindern tatsächlich in die Studie eingeschlossen, d. h. auf die beiden Vergleichsgruppen verteilt wurden, bleibt unklar, da sich die Auswertung auf diejenigen Kinder beschränkte, die im Alter von 7,5 Jahren die Nachuntersuchung wahrgenommen hatten. Weitere 44 Kinder wurden wegen organischen Augenkrankheiten, bekannten Entwicklungsstörungen oder entsprechenden Syndromen ausgeschlossen. Letztlich gingen die Befunde von insgesamt 6 081 Kindern in die störgrößenkontrollierte Auswertung ein. Von diesen hatten 1 019 Kinder an der zusätzlichen Screeninguntersuchung im Alter von 37 Monaten teilgenommen (eingeladen waren 1 516¹). Die übrigen 5 062 Kinder dienten als Kontrollgruppe.

5.2.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht über ausgewählte Kriterien zur Bewertung der Studien- beziehungsweise Publikationsqualität gibt Tabelle 9.

Bei 2 Studien handelte es sich um retrospektive Kohortenstudien (Bray 1996, Eibschitz-Tsimhoni 2000), 1 Studie war als prospektive Kohortenstudie konzipiert (Williams 2003). Von den verbleibenden 2 Studien ist eine als „pseudorandomisiert“ (Williams 2002) zu bezeichnen, die andere als tatsächlich randomisiert (Rasmussen 2000). Aus der Beschreibung des Randomisierungsprozesses kann bei Williams 2002 eine verdeckte Zuordnung als nicht sicher gegeben angenommen werden, da die Beschreibung in der Publikation eine mögliche Einflussnahme durch die Organisatoren offenlässt, die ggf. Kenntnis von Basischarakteristika der Kinder bzw. deren Familien hatten.²

Angaben zu einer gegenüber der Gruppenzuteilung verblindeten Erhebung der Zielgrößen fanden sich nur für 2 Studien (Williams 2002 und 2003).

Die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich wesentlicher Basischarakteristika war bei 3 Studien unklar, bei 1 Studie gegeben (Williams 2002), bei 1 Studie (Williams 2003) eindeutig nicht gegeben. Hier waren in der Interventionsgruppe „günstige“ Merkmalsausprägungen (höherer Bildungsstand der Mutter, geringerer Konsum von Rauchwaren) häufiger. Eine Analyse unter Berücksichtigung wesentlicher Störgrößen (jedoch nicht des Rauchverhaltens) zeigte allerdings keinen nennenswerten Unterschied zum Ergebnis der rohen Analyse.

In 2 der 4 Studien ohne tatsächliche Randomisierung wurden keine Analysen zum möglichen Einfluss von Störgrößen auf das Hauptergebnis präsentiert (Bray 1996, Eibschitz-Tsimhoni 2000). Dies ist hier von besonderer Bedeutung, da in diesen Studien die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn nicht beurteilt werden konnte.

Eine prospektive Fallzahlplanung wurde in lediglich 1 Studie vorgenommen (Williams 2002), hier jedoch nur für einen für den vorliegenden Bericht nicht relevanten Endpunkt.

¹ Es bleibt unklar, wie viele Kinder zusätzlich eingeladen worden waren und weder am Screening selbst noch an der Nachuntersuchung teilgenommen hatten.

² „Administrative staff carried out allocation of the children into groups and invitation to the clinics“ [47]

Besonders problematisch ist, dass in nur 2 Studien (Bray 1996, Rasmussen 2000) Bemühungen erkennbar waren, den Status bezüglich des Sehvermögens bzw. eines möglichen Sehfehlers aller eingeschlossenen bzw. potenziell einzuschließenden Kinder zum Studienende zu erheben. Von den verbleibenden 3 Studien kann nur bei Williams 2002 abgeschätzt werden, dass u. a. deshalb die knappe Hälfte der ursprünglich eingeschlossenen Kinder nicht in die Analyse gingen. Bemerkenswert ist, dass die Autoren dieser Studie ihre Auswertung dennoch als „Intention-to-Treat-Analyse“ bezeichnen, obschon der Ausschluss von Personen, die nicht an der Zielgrößenerhebung teilnehmen, in einem solchen Ausmaß gerade diesem Prinzip widerspricht.

Für die Studie Williams 2003 schließlich kann ein erheblicher Selektions-Bias nicht ausgeschlossen werden. Für beide „Williams-Studien“ wurde beschrieben, dass die Kinder Teil der ALSPAC-Kohorte waren. Diese umfasste ca. 14 000 Kinder, was laut Angaben aus Williams 2003 ohnehin nur einen Teil (85 %) der verfügbaren Kinder ausmachte¹. In beiden Studien zusammen wurde jedoch lediglich über maximal etwa 10 000 Kinder berichtet. Somit fehlen rund 4 000 Kinder aus der Gesamtkohorte, über deren Verbleib in keiner Publikation zu den Studien Informationen geliefert wurden. Da es sich bei Williams 2003 um eine Beobachtungsstudie handelte, lässt sich dies nicht ohne Weiteres erklären. Die Erstautorin der (Haupt-)Publikation zu dieser Studie wurde mehrfach angeschrieben und um Klärung des Sachverhalts und weitere Angaben gebeten. Bis auf 2 Absichtserklärungen, die erbetenen Daten zur Verfügung zu stellen, erfolgte jedoch keine weitere Reaktion. In der Studie wurde zwar zusätzlich eine als „Intention-to-Screen-Analyse“ bezeichnete Auswertung vorgelegt, in die auch Kinder einbezogen wurden, die nicht am eingeladenen Screeningprogramm (jedoch an der Abschlussuntersuchung) teilgenommen hatten, dies ändert jedoch nichts an der zugrunde liegenden Problematik der unklaren Auswahl der Kinder und der Nichtberücksichtigung von Kindern, die nicht zur Abschlussuntersuchung erschienen.

In 2 Studien (Eibschitz-Tsimhoni 2000, Williams 2002) wurden jeweils 2, in 1 Studie (Williams 2003) sogar 3 verschiedene Amblyopiedefinitionen als Zielgrößen verwendet. Die damit verbundene Problematik des multiplen Testens wurde in den betroffenen Studien nicht adressiert.

In 1 Studie (Williams 2003) fanden sich erhebliche, nicht erklärliche Datendiskrepanzen innerhalb der Hauptpublikation in einer Tabelle zum Einfluss möglicher Störgrößen auf die Zielgröße Sehschärfe (Tabelle 1 der Publikation). In 1 weiteren Studie (Williams 2002) wurde ebenfalls eine Diskrepanz zur Zahl der ausgewerteten Kinder festgestellt, diese ist aber von der Größenordnung vernachlässigbar.

Zusammenfassend müssen alle Studien hinsichtlich der biometrischen Qualität mit dem Attribut „grobe Mängel“ belegt werden, was auf eine hohe Ergebnisunsicherheit hindeutet.

¹ “Approximately 14 000 Children were recruited, an estimated 85 % of those eligible” [48].

Tabelle 6: Charakteristika der Screeningstudien

Studie	Studiendesign	Vergleich	Land / Versorgungskontext / Rekrutierungszeitraum	Relevante Zielkriterien
Bray 1996	Retrospektive Kohortenstudie	3 Screeningprogramme: Screening durch Orthoptisten Screening durch „Health visitors“ Screening durch Allgemeinärzte	UK/Local Clinic, Hausbesuche / zwischen 07-1984 und 12-1986 geborene Kinder	Amblyopieprävalenz im Alter von 7 Jahren Häufigkeit von Strabismus
Eibschitz-Tsimhoni 2000	Retrospektive Kohortenstudie	Screening durch Ophthalmologen oder Orthoptisten versus kein Screening	Israel / Child-Welfare-Clinic / 1987 geborene Kinder	Amblyopieprävalenz und Sehschärfe im schlechter sehenden Auge im Alter von 8 Jahren ^a
Rasmussen 2000	RCT	Zusätzliches und vorgezogenes Screening durch Bezirkskrankenschwester plus Screening in der Regelversorgung versus Screening in der Regelversorgung	Schweden / Child-Health-Centre / 1990 geborene Kinder	Strabismus (gemäß mindestens einer ICD-9-Diagnose der Kategorie 378) im Alter von 6,5 Jahren Amblyopieprävalenz
Williams 2002	CCT ^b	Intensives und vorgezogenes Screening (Orthoptisten) plus Screening in der Regelversorgung versus einmaliges Screening (Orthoptisten) plus Screening in der Regelversorgung	UK / Research-Clinic / zwischen 04-1991 und 12-1992 geborene Kinder	Amblyopieprävalenz und Sehschärfe im schlechter sehenden Auge im Alter von 7,5 Jahren
Williams 2003	Prospektive Kohortenstudie	Zusätzliches Screening (Orthoptisten) plus Screening in der Regelversorgung versus Screening in der Regelversorgung	UK / Research-Clinic / zwischen 04-1991 und 12-1992 geborene Kinder	Amblyopieprävalenz und Sehschärfe im schlechter sehenden Auge im Alter von 7,5 Jahren Psychosoziale Beeinträchtigung („Hänseln“)
<p>a: Aus der Angabe geschätzt, dass 1995 ein Vergleich von 8-jährigen Kindern erfolgte.</p> <p>b: In der Studie erfolgte eine „Pseudorandomisierung“: Dazu wurde die letzte Ziffer der Tagesangabe aus dem Geburtsdatum der Mutter des Kindes verwendet: Kinder von Müttern mit den Ziffern 1, 3, 5 wurden der „intensiven“ Gruppe, mit den Ziffern 2 und 4 der „weniger intensiven“ Gruppe zugeordnet. Aus den Angaben zum Randomisierungsprozess kann eine verdeckte Zuordnung nicht sicher als gegeben angenommen werden.</p> <p>UK: United Kingdom RCT: Randomized Controlled Trial CCT: Clinical Controlled Trial</p>				

Tabelle 7: Basisdaten der Screeningstudien

Studie	Anzahl Kinder			mit auffälligem Screeningbefund (% gescreeent)	Falldefinition und Schwellenwert bei Abschlussuntersuchung (Angaben als Dezimalvisus)	Erstmaliger Screeningzeitpunkt (Monate)	Alter der Kinder bei Erhebung der Zielgrößen (Monate)
	eingeschlossen	gescreeent					
Bray 1996	Orthoptisches Screening	1 582	916	109 (11,9)	Sehschärfe $\leq 0,67$	30–36	84
	Health visitor Screening	2 081	1 665	71 (4,3)			
	Screening Allgemeinarzt	1 701	1 378	90 (6,5)			
Eibschitz-Tsimhoni 2000	Screening	988 ^a	808	29 (3,6)	Schwellenwert 1: korrigierte Sehschärfe $\leq 0,56$ oder interokulare Visusdifferenz >1 Sehtafelzeile Schwellenwert 2: korrigierte Sehschärfe $\leq 0,33$	12–30	96
	Kein Screening	782 ^a					
Rasmussen 2000	Zusätzliches Screening	1 347	1 132	Unklar	Mindestens eine ICD-9-Diagnose in der Kategorie 378, die von einer qualifizierten Fachkraft erhoben wurde Keine Falldefinition für Amblyopie angegeben	36 48	78
	Regelversorgung	2 146	2 097				
Williams 2002	Intensives Screening	2 029	1 408	117 (8,3)	Schwellenwert 1: interokulare Visusdifferenz ≥ 2 Sehtafelzeilen ^d Schwellenwert 2: korrigierte ^e Sehschärfe $< 0,50$	8 37	90
	Einmaliges Screening	1 461 ^b	939	Unklar ^c			
Williams 2003	Zusätzliches Screening	1 516 ^f	1 019	Unklar	Schwellenwert 1: interokulare Visusdifferenz ≥ 2 Sehtafelzeilen ^d Schwellenwert 2: korrigierte ^e Sehschärfe $< 0,50$ Schwellenwert 3: korrigierte ^e Sehschärfe $\leq 0,67$	37 48–60	90
	Regelversorgung	5 062 ^f	Unklar				
<p>a: Es ist unklar, ob nur Kinder dargestellt wurden, die zur Zielgrößenerhebung erschienen.</p> <p>b: Diskrepante Angaben zwischen 2 Publikationen zu der Studie: 1 461 bei Williams 2001 [55] bzw. 1 490 bei Williams 2002 [47].</p> <p>c: Hier wurde nur der Anteil Kinder mit auffälligem Screeningbefund bezogen auf alle eingeschlossenen Kinder angegeben: 9,2 % (im Vergleich zu 7,2 %).</p> <p>d: Bei einer Sehschärfe von 1 im nichtamblyopen Auge entspricht dies z. B. einer Sehschärfe von ca. 0,63 im amblyopen Auge.</p> <p>e: Korrektur erfolgte mittels einer Lochblende.</p> <p>f: Es wurden nur Kinder dargestellt, die zur Abschlussuntersuchung bezüglich Sehvermögen erschienen.</p>							

Tabelle 8: Beschreibung der Intervention der Screeningstudien

Studie	Vorgehen beim Screening	Weitere Versorgung bei auffälligem Screeningbefund (Interventionsgruppe)	Wesentliche Einschlusskriterien
Bray 1996	<p><u>Orthoptisches Screening</u> (im Alter von 35 Monaten): In örtlicher Klinik: Anamnese von Augenproblemen, Sehschärfemessung mit Kay-Pictures oder Sheridan-Gardiner-Matching-Test, Abdecktest, 20-Prismen-Dioptrien-Test und Motilitätsprüfung</p> <p><u>Health visitor Screening</u> (im Alter von 30–36 Monaten): Fand zu Hause statt, Anamnese von Augenproblemen, bei der Sehschärfeprüfung musste das Kind einen Faden aufheben, manifester Strabismus wurde notiert (Test unklar)</p> <p><u>Screening durch Allgemeinarzt</u> (im Alter von 30 Monaten): In Praxisklinik, Anamnese von Augenproblemen, manifester Strabismus wurde notiert (Test unklar)</p>	<p><u>Orthoptisches Screening</u>: Weitere Überweisung (keine nähere Angabe) bei einer Sehschärfe < 1,0 oder bei Strabismus</p> <p><u>Health visitor Screening</u>: keine weiteren Angaben</p> <p><u>Screening durch Allgemeinarzt</u>: keine weiteren Angaben</p>	Kinder ohne bekannte Augenprobleme
Eibschitz-Tsimhoni 2000	<p><u>Screening</u> (im Alter zwischen 12 und 30 Monaten): Abdecktest, Hirschbergtest, monokularer Fixations- und Folgetest, Skiaskopie ohne Zykloplegie</p> <p><u>Kein Screening</u></p>	Kinder mit Strabismus, Trübungen der Augenmedien oder Ametropien wurden an eine Augenklinik überwiesen.	Kinder aus 29 zufällig ausgewählten Schulen im Bezirk Haifa (Screening-Gruppe) bzw. Hadera (Kontrollgruppe) Kinder, die aus einem anderen Bezirk zugezogen oder immigriert waren, wurden ausgeschlossen
Rasmussen 2000	<p><u>Zusätzliches Screening</u>: In den Child-Health-Centres wurden die Kinder im Alter von 3 Jahren von einer Destriktpflegekraft mit dem Lang-II-Random-Test untersucht. Die Kinder erhielten zusätzlich auch die Regelversorgung.</p> <p><u>Regelversorgung</u>: Sehtest (HOTV) im Alter von 4 Jahren.</p>	Bei Auffälligkeit Überweisung zum Orthoptisten; falls weiterhin Auffälligkeit Überweisung zum Ophthalmologen	Alle Kinder der Geburtskohorte des Bezirks Uppsala von 1990

Tabelle 8: Beschreibung der Intervention der Screeningstudien (Fortsetzung)

Studie	Vorgehen beim Screening	Weitere Versorgung bei auffälligem Screeningbefund (Interventionsgruppe)	Wesentliche Einschlusskriterien
Williams 2002	<p><u>Intensives Screening</u> (im Alter von 8, 12, 18, 25, 31, 37 Monaten):</p> <p><u>Einmaliges Screening</u> (Im Alter von 37 Monaten):</p> <p>In beiden Programmen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Abdecktest (bei jeder Untersuchung), verschiedene Sehschärfemessungen je nach Alter des Kindes (Cardiff-Test, Kay-Pictures, HOTV-Test mit und ohne Reihenoptotypen, Autorefraktometrie ohne Zykloplegie (bei jeder Untersuchung)</p> <p>Bei Abschlussuntersuchung: ETDRS-Test</p>	<p>Jede Abnormalität beim Sehtest oder Abdecktest wurde an die Augenklinik überwiesen</p> <p>Bei auffälliger Refraktion erfolgte eine Überweisung erst ab einem Alter von 37 Monaten</p>	Normal entwickelte Kinder ohne bekannte Augenprobleme
Williams 2003	<p><u>Screening</u> (im Alter von 37 Monaten):</p> <p>Abdecktest (bei jeder Untersuchung), monokularer Sehtest (Kay-Pictures oder Sheridan-Gardiner-Test), 20-Dioptrien-Prismen-Test und / oder ein Stereopsis-Test</p> <p><u>Regelversorgung</u> (im Alter von 4–5 Jahren):</p> <p>Sehtest im Rahmen der Einschulungsuntersuchung (nicht näher spezifiziert)</p>	<p>Jede Abnormalität beim Sehtest oder Abdecktest wurde an die Augenklinik überwiesen</p> <p>Kinder mit auffälligem Befund und vermueteter mangelnder Kooperation wurden zuvor noch einmal nachuntersucht</p>	Normal entwickelte Kinder ohne bekannte Augenprobleme

Tabelle 9: Studien- bzw. Publikationsqualität der Screeningstudien

Studie	Fallzahlplanung	Verblindete Zielgrößen-erhebung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Berücksichtigung von Störgrößen	Transparenz des Patientenflusses / Ausschlüsse von der Auswertung	Biometrische Qualität
Bray 1996	(Nein) ^a	Keine Angabe	Unklar	Keine Angabe	Keine erkennbaren Ausschlüsse Bemühungen, alle Kinder mit Zielerkrankungen zu identifizieren	Grobe Mängel
Eibschitz-Tsimhoni 2000	Nein	Keine Angabe	(Unklar) ^b	Keine Angabe	In der Screeninggruppe wurden nur Screeningteilnehmer (81,8 %) ausgewertet Unklar, ob ausschließlich Kinder dargestellt wurden, die zur Zielgrößenerhebung erschienen	Grobe Mängel
Rasmussen 2000	Nein	Nein	(Unklar) ^c	Nein	Keine erkennbaren Ausschlüsse	Grobe Mängel ^d
Williams 2002	(Ja) ^e	Ja	Ja	Ja ^f	Auswertung von nur 54 % (1 088) der Kinder in der Gruppe mit intensivem Screening bzw. 55 % (826) in der Gruppe mit einmaligem Screening	Grobe Mängel
Williams 2003	(Nein) ^a	Ja	Nein ^g	Ja ^h	Ausschließliche Darstellung von Kindern, die an der Abschlussuntersuchung teilnahmen	Grobe Mängel
<p>a: Retrospektive Power-Analyse.</p> <p>b: Es wurde lediglich vermerkt, dass eine Vergleichbarkeit der beiden Städte, aus denen die Kinder entstammten, hinsichtlich bestimmter Populationsmerkmale wie Rasse, sozialer Status, Gesundheitseinrichtungen, Erziehung und Klima bestand.</p> <p>c: Größerer Anteil von Strabismus zu Studienbeginn in der Interventionsgruppe (2,0 % versus 1,5 %, $p = 0,193$, χ^2-Test, eigene Berechnung); keine anderen Angaben zu Basischarakteristika verfügbar.</p> <p>d: In der Studie wurde ein fehlender Unterschied zwischen den Gruppen konstatiert ($p = 0,460$, χ^2-Test, eigene Berechnung); damit erhält die fehlende Fallzahlplanung einen größeren Stellenwert bei der Qualitätsbewertung, zumal der Aspekt einer möglicherweise zu geringen Power in der Arbeit nicht thematisiert wird.</p> <p>e: Fallzahlplanung bezog sich auf die „Entdeckungsrate“ zum Zeitpunkt 37 Monate (Screeningzeitpunkt der Kontrollgruppe); retrospektive Power-Analyse für Zielkriterium „Sehschärfe“.</p> <p>f: Geburtsgewicht, Stilldauer, Bildungsstand der Mutter, Eltern und / oder Geschwister mit Strabismus oder Amblyopie, Geschlecht und Mobilität der Mutter (Besitz eines Autos).</p> <p>g: Hinsichtlich Alter der Mutter, Bildungsstand und Rauchverhalten.</p> <p>h: Geburtsgewicht, Stilldauer, Bildungsstand und Alter der Mutter, Eltern und / oder Geschwister mit Strabismus oder Amblyopie, Einweisung in eine spezielle Geburtsklinik und Geschlecht.</p>						

5.2.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

5.2.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu dem Zielkriterium „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.2.3.2 Sehvermögen

Das Sehvermögen, operationalisiert als Häufigkeit der Amblyopie bei Studienende oder als Sehschärfe im schlechter sehenden (mit Okklusionsverband behandelten) Auge, war eindeutiges Zielkriterium in 4 der 5 Screeningstudien. Bei Rasmussen 2000, der einzigen tatsächlich randomisierten Studie, wurden Ergebnisse zur Amblyopiehäufigkeit eher nebenbei und ohne Definition für „Amblyopie“ berichtet.

Die Ergebnisse aus den Studien zu dieser Zielgröße sind detailliert in Tabelle 10 dargestellt.

Bray 1996 fand für alle 3 Gruppen eine Amblyopiehäufigkeit im Alter von 7 Jahren von etwa 1 %. Ein intensiviertes Screening durch Orthoptisten zeigte keinen Effekt, obschon durch dieses Screening im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen deutlich mehr Kinder mit Sehstörungen frühzeitig entdeckt wurden.

Bei Eibschitz-Tsimhoni 2000 wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ohne bzw. mit Screening im Alter von 8 Jahren gefunden: 1,0 % der Kinder in der Interventionsgruppe hatten einen Visus von kleiner oder gleich 0,56, gegenüber 2,6 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,01$). Die Ergebnisse zum Anteil von Kindern mit einem Visus von kleiner oder gleich 0,33 waren mit 0,1 % versus 1,7 % vom absoluten Effekt her gleich ($p < 0,001$).

In der Studie von Rasmussen 2000 wurden lediglich 2 Fälle von Amblyopie im Alter von 6,5 Jahren entdeckt (keine Definition für „Amblyopie“ angegeben). Beide Fälle traten in der Kontrollgruppe auf (kein Vergleich anhand eines statistischen Testverfahrens).

Williams 2002 fand für beide Definitionen eine annähernd gleiche absolute Differenz in der Amblyopiehäufigkeit: 1,5 % versus 2,7 % (Visusdifferenz ≥ 2 Sehtafelzeilen, $p = 0,06$) bzw. 0,6 % versus 1,8 % (Visus im schlechter sehenden Auge $< 0,5$, $p = 0,02$) für die Interventions- versus Kontrollgruppe. Für das schlechter sehende Auge zeigte sich eine Differenz im Dezimalvisus von 0,16 ($p < 0,001$). Die letztgenannte Auswertung zur Sehschärfe im schlechter sehenden Auge beschränkte sich allerdings auf Kinder, die mit einem Okklusionsverband versorgt worden waren, und bezog unbehandelte Kinder mit Amblyopie offenbar nicht ein.

Auch in der Studie von Williams 2003 wurden zunächst überwiegend für ein Screening positive Ergebnisse berichtet: Unterschiede in der Amblyopiehäufigkeit je nach Definition von absolut 0,6 % (Visus im schlechter sehenden Auge $< 0,5$, $p = 0,108$) über 0,9 % (Visusdifferenz ≥ 2 Sehtafelzeilen, $p = 0,052$) bis 1,5 % (Visus im schlechter sehenden Auge

$< 0,67$, $p = 0,011$). Die Differenz im Dezimalvisus des schlechter sehenden Auges betrug $0,09$ ($p = 0,002$). Auch diese Auswertung war auf Kinder, die einen Okklusionsverband erhalten hatten, eingeschränkt. Die Unterschiede wurden (teilweise deutlich) kleiner (z. B. betrug die Differenz für den Anteil Kinder mit einem Visus $< 0,5$ nur noch $0,1\%$) und verloren – so vorhanden – ihre statistische Signifikanz bei einer störgrößenadjustierten Auswertung und / oder dem Einbezug von Kindern, die nicht am (zusätzlichen) Screening teilnahmen. Sie waren – so wie in der Studie berichtet – somit nicht robust.

In der Gesamtschau zeigten die Daten kein einheitliches Bild: In 3 Studien (Bray 1996, Rasmussen 2000, Williams 2003) fand sich kein bzw. kein eindeutiger Effekt. Bei Rasmussen 2000 muss allerdings angemerkt werden, dass die Studie auch nicht dazu angelegt war, einen Unterschied in der Amblyopiehäufigkeit zu finden. Demgegenüber zeigten Eibschitz-Tsimhoni 2000 und Williams 2002 einen (überwiegend) statistisch signifikanten Effekt. Bei diesen beiden Studien erfolgte das Screening in den Interventionsgruppen mit einem Alter von 12 bis 30 bzw. von 8 Monaten zu einem vergleichsweise frühen Zeitpunkt. Darüber hinaus war der Kontrast zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich der Intensität des Screenings besonders stark. Bei Williams 2002 ist denkbar, dass die häufigen und wiederholten Untersuchungen der Kinder in der Interventionsgruppe zu einem Lerneffekt bei den Seh-, „Tests“ geführt haben könnten. Allerdings war die Häufigkeit einer Amblyopie zum Zeitpunkt 37 Monate (erster Endpunkt der Studie) in beiden Gruppen mit ca. $2,5\%$ gleich.

Die Ergebnisse werden durch grobe Mängel in der Studien- bzw. Publikationsqualität aller Studien stark relativiert. Bei Williams 2002 lässt der Ausschluss von nahezu 50% der ursprünglich rekrutierten Kinder keine sichere Interpretation zu. Auch bei Eibschitz-Tsimhoni wurden Kinder, die nicht am Screening teilgenommen hatten (immerhin knapp 20%), nicht berücksichtigt. Dass die Effekte deutlich kleiner werden oder gar fast verschwinden, wenn solche Mängel beseitigt werden, zeigten entsprechende Analysen aus der Studie von Williams 2003.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse verbot sich wegen der unterschiedlichen Amblyopiedefinitionen und der Unterschiede in den jeweiligen Studiendesigns.

Insgesamt lassen sich also aus den Daten aus den Screeningstudien weder Belege noch klare Hinweise für oder gegen den Nutzen eines Screenings im Hinblick auf das Sehvermögen der Kinder ableiten.

Tabelle 10: Ergebnisse der Screeningstudien zur Häufigkeit und Schwere der Amblyopie

Studie	Zielgröße (Dezimalvisus)	Kontrolle ^a	Intervention ^a	p-Wert
Bray 1996	Visus $\leq 0,67$	<u>Health visitor</u> 1,0 % (0,6–1,5 %)	<u>Orthoptist</u> 1,1 % (0,7–1,8 %)	KA
		<u>Allgemeinarzt</u> 1,2 % (0,8–1,9 %)		KA
Eibschitz-Tsimhoni 2000	Visus $\leq 0,56$	<u>Kein Screening</u> 2,6 %	<u>Einmaliges Screening</u> 1,0 %	< 0,01 ^e
	Visus $\leq 0,33$	1,7 %	0,1 %	< 0,001 ^f
Rasmussen 2000	nicht näher definiert	<u>Regelversorgung</u> 0,1 %	<u>Vorgezogenes Screening</u> 0,0 %	KA
Williams 2002		<u>Einmaliges Screening</u>	<u>Intensives Screening</u>	
	Visusdifferenz ≥ 2 Sehtafelzeilen	2,7 %	1,5 %	0,06
	Visus < 0,50	1,8 %	0,6 %	0,02
	Visus im schlechter sehenden Auge ^b	0,55 (0,45–0,68)	0,71 (0,60–0,82)	< 0,001
Williams 2003		<u>Regelversorgung</u>	<u>Vorgezogenes Screening</u>	
	Visusdifferenz ≥ 2 Sehtafelzeilen	2,0 %	1,1 %	0,052 (0,237) ^d
		2,0 % ^c	1,4 % ^c	0,140 ^c
	Visus ^g < 0,50	1,3 %	0,7 %	0,108 (0,550) ^d
		1,3 % ^c	1,2 % ^c	0,590 ^c
	Visus ^g $\leq 0,67$	3,4 %	1,9 %	0,011 (0,161) ^d
	3,4 % ^c	2,4 % ^c	0,080 ^c	
	Visus ^{b,g}	0,63	0,72	0,002 (< 0,001) ^d
		0,63 ^c	0,66 ^c	0,217 ^c

a: In Klammern jeweils 95 %-Konfidenzintervalle, soweit in Publikation angegeben.
b: Vergleich nur für Kinder, die mit einem Abdeckverband behandelt wurden.
c: Ergebnisse aus einer Analyse zum Vergleich „Screening angeboten“ versus „kein Screening angeboten“.
d: In Klammern jeweils p-Werte aus störgrößenadjustierter Analyse.
e: p = 0,0098
f: p = 0,00026
g: im schlechter sehenden Auge
KA: Keine Angaben

5.2.3.3 Kognitive und bildungsrelevante Benachteiligung

Zu dem Zielkriterium „kognitive und bildungsrelevante Beeinträchtigungen“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.2.3.4 Unerwünschte Screeningnebenwirkungen

Zu dem Zielkriterium „unerwünschte Screeningnebenwirkungen“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.2.3.5 Unerwünschte Behandlungsfolgen

Lediglich in 1 Studie (Williams 2003) wurde eine mögliche psychosoziale Beeinträchtigung (offenkundiges und subtiles „Hänseln“), die durch das Tragen von Augengläsern oder die Behandlung mit einem Okklusionsverband resultieren könnte, bei Kindern in einem Alter von 8,5 Jahren betrachtet. Hierzu liegen 2 ergänzende Publikationen vor [56,57].

In einer dieser beiden Publikationen [57] wurden allerdings nur Kinder mit und ohne eine entsprechende Behandlung miteinander verglichen, ohne eine Aufspaltung in die Interventionsgruppen. Offenbar gingen in diese Betrachtung auch Kinder aus der pseudorandomisierten Studie von Williams 2002 ein, was aber ebenfalls in der Publikation nicht weiter differenziert wurde. Es zeigte sich, dass das (häufige) Tragen von Augengläsern oder die Behandlung mit einem Okklusionsverband in einer (nach Geschlecht und sozioökonomischen Status) adjustierten Analyse statistisch signifikant mit offenkundigen (Odds Ratio 1,35 [p = 0,017] bzw. 1,37 [p = 0,048]), nicht aber mit subtilen „Hänseleien“ assoziiert waren. Die Daten sind – auch aufgrund der vergleichsweise geringen beobachteten Effekte – kaum zu interpretieren, da zum einen verschiedene Interventionen miteinander vermischt wurden und zum anderen – wie die Autoren selbst konstatieren – weitere, möglicherweise wesentliche Störgrößen (z. B. Wechsel der sozialen Schicht, Alter bei Ende der Behandlung mit einem Abdeckverband oder Intelligenz) nicht berücksichtigt wurden.

Die zweite Publikation [56] beschränkte sich offenkundig auf Kinder aus der Kohortenstudie, und es wurden Daten zum „Hänseln“ berichtet, die nach den Interventionsgruppen aufgeschlüsselt waren. Jedoch waren die Zahlenangaben zu den betrachteten Kindern in bedeutsamer Weise diskrepant zur Hauptpublikation: So befanden sich hier knapp 10 % mehr Kinder in der Gruppe mit Screening zum Zeitpunkt 37 Monate, während umgekehrt etwa 40 % weniger Kinder in der Kontrollgruppe ausgewertet wurden. Auch hierzu wurde die Erstautorin angeschrieben und um Klärung gebeten, wie erwähnt, erfolgte jedoch keine den Sachverhalt klärende Antwort. Die entsprechenden Ergebnisse erscheinen aus diesem Grund nicht interpretierbar und werden dementsprechend hier nicht dargestellt.

In den anderen Studien wurden keine Daten zu diesem Zielkriterium berichtet.

5.2.4 Ergänzende Informationen: Strabismus und Refraktionsfehler

Die Häufigkeit eines Strabismus war (Haupt-)Zielgröße der randomisierten Studie von Rasmussen 2000. Im Alter von 6,5 Jahren wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden (3,3 % in der Interventions-, 3,8 % in der Kontrollgruppe, p = 0,460, Chi²-Test, eigene Berechnung). Bemerkenswert ist allerdings, dass in der

Interventionsgruppe ein deutlich größerer Anteil dieser Strabismusfälle bereits vor Randomisierung entdeckt worden war (68 % versus 44 %).

Zur Beeinflussung von Refraktionsfehlern wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Zusammenfassend liegt kein Hinweis dafür vor, dass ein Screening die Häufigkeit von Strabismus oder (amblyogenen) Refraktionsfehlern positiv oder negativ beeinflusst.

5.2.5 Zusammenfassung der Screeningstudien

Es konnten eine randomisierte Studie (Rasmussen 2000), eine kontrollierte klinische Studie (Williams 2002), eine prospektive (Williams 2003) und 2 retrospektive Kohortenstudien (Bray 1996, Eibschitz-Tsimhoni 2000) identifiziert werden, die den Nutzen eines universellen Sehscreenings hinsichtlich der für den vorliegenden Bericht vorab definierten patientenrelevanten bzw. ergänzend betrachteten Endpunkte untersuchten. 3 der 5 Studien wurden zu einer Zeit durchgeführt, in der in den betroffenen Regionen bereits Screeningstrategien implementiert waren, sodass hier mehr der Effekt zusätzlicher Screeningmaßnahmen untersucht wurde. Auch bei einer weiteren Studie (Bray 1996) wurden eher verschiedene (Screening-)Strategien (unterschiedlicher Intensität) miteinander verglichen. Lediglich bei der Studie von Eibschitz-Tsimhoni 2000 wurde eine Kontrollgruppe ohne Screening betrachtet.

Daten zu den für den vorliegenden Bericht vorab definierten patientenrelevanten bzw. ergänzend betrachteten Endpunkten liegen nur zum Sehvermögen und (stark eingeschränkt) zum Strabismus und zu unerwünschten Begleiterscheinungen eines Screenings im Sinne unerwünschter Behandlungsfolgen vor. Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder kognitive oder bildungsrelevante Aspekte wurden genauso wenig untersucht wie eventuelle schädliche Folgen eines Screenings durch ein „Labeling“.

Während in 2 Studien keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Amblyopiehäufigkeit und des Strabismus gefunden wurden, wurden in den verbleibenden 3 Studien Verringerungen um – je nach Amblyopiedefinition – (absolut) ca. 0,5 % und 1,5 % beobachtet. Dies entsprach bei 6 von 7 Vergleichen einer Reduktion der Amblyopiehäufigkeit auf ungefähr die Hälfte.

In 1 Studie wurde eine geringe Assoziation eines Tragens von Augengläsern oder einer Behandlung mit einem Okklusionsverband mit offenkundigen „Hänseleien“ beobachtet (Odds Ratio 1,35 bzw. 1,37). Die relevante Frage, ob eine solche Assoziation ein unterschiedliches Ausmaß für unterschiedliche Screeningstrategien annahm (Effektmodifikation), ließ sich durch die berichteten Daten allerdings nicht beantworten, da sie aufgrund unklarer Selektionsmechanismen nicht interpretierbar waren.

Aus den Studien lassen sich weder Belege noch klare Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden durch ein Screening, aber auch nicht auf das Fehlen eines Nutzens oder Schadens ableiten. Dafür ist in erster Linie die schlechte Studien- bzw. Publikationsqualität verantwortlich, die die in 3 Studien beobachteten günstig scheinenden Effekte im Hinblick

auf das Sehvermögen stark relativiert. In einer Studie (Williams 2003) zeigte sich, dass eine teilweise Behebung solcher Mängel beobachtete Effekte verkleinert oder gar zum Verschwinden bringt (z. B. bei Betrachtung einer Amblyopiedefinition entsprechend einem Visus im schlechter sehenden Auge von $< 0,5$). Andererseits waren die Studien möglicherweise auch von ihrem Design her nicht in der Lage, Unterschiede im Outcome zwischen den Gruppen aufzudecken, weil in den Kontrollgruppen bereits direkt oder indirekt (durch die Regelversorgung) implementierte Screeningmaßnahmen einen Effekt haben könnten. Retrospektiv durchgeführte Analysen ergaben teilweise eine zu geringe Power (Bray 1996) oder eine Power, die lediglich zum Entdecken moderater Effekte geeignet war (Williams 2002).

5.3 Behandlung

5.3.1 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte wurden für den Bereich Behandlung insgesamt 73 Publikationen zu 54 Studien identifiziert, die zunächst relevant erschienen. Die Reihenfolge der Ergebnisbeschreibung folgt der Art der gefundenen Vergleiche.

Im Folgenden werden zuerst die Ergebnisse der Literaturrecherche für Studien dargestellt, in denen der mögliche Effekt einer frühzeitigen versus spät(er)en Behandlung im direkten Vergleich (I) untersucht werden sollte. Dieser Studienpool kann in randomisierte und nichtrandomisierte kontrollierte Studien differenziert werden. Daran schließen sich Studien für einen indirekten Vergleich an (II). Bei diesen kann noch einmal unterschieden werden in Studien, bei denen eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter bei Behandlungsbeginn in der Studie selbst explizit oder implizit untersucht wurde, und in solche, bei denen eine solche Effektmodifikation durch den Vergleich zweier Studien mit identischem bzw. vergleichbarem Design, allerdings unterschiedlichem Alter der eingeschlossenen Kinder untersucht werden sollte.

Tabelle 11: In die Nutzenbewertung eingeschlossene Behandlungsstudien zum Effekt einer frühzeitigen versus spät(er)en Behandlung

Nr	Studie	Publikationen	Ref.
I: Direkter Vergleich			
1	Clarke 2003	Clarke MP et al. BMJ 2003; 327(7426): 1251–1254. Hrisos S et al. Ophthalmology 2004; 111(8): 1550–1556. Richardson SR et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46(1): 150–154.	[90] [91] [92]
2	CPIVSP 2	Atkinson J et al. Optom Vis Sci 2007; 84(2): 84–96. Atkinson J et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41(12): 3726–3731. Atkinson J et al. Eye 1996; 10(2): 189–198. Anker S et al. Strabismus 2004; 12(4): 227–245.	[123] [124] [125] [126]
3	ELISSS 2005	Simonsz HJ et al. Strabismus 2005; 13(4): 169–199. Meyer K et al. Br J Ophthalmol 1998; 82(8): 934–938.	[127] [128]
II: Indirekter Vergleich			
4	COMET 2004	Gwiazda J et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44(4): 1492–1500. Gwiazda JE et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45(7): 2143–2151. Hyman L et al. Arch Ophthalmol 2005; 123(7): 977–987. Kowalski PM et al. Optom Vis Sci 2005; 82(4): 328–337. Gwiazda J et al. Ophthalmic Epidemiol 2007; 14(4): 230–237.	[109] [110] [111] [112] [129]
5	PAS 1996	Repka MX et al. Ophthalmology 1996; 103(6): 922–928. PAS Research Group. Arch Ophthalmol 1990; 108(9): 1248–1256.	[97] [98]
6	Scheiman 2005	Scheiman MM et al. Arch Ophthalmol 2005; 123(4): 437–447.	[85]
7	Wallace 2006	Wallace DK et al. Ophthalmology 2006; 113(6): 04–912.	[84]

Der Pool der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 11 zusammengefasst und kann nach absteigendem Evidenzgrad wie folgt unterteilt werden.

I: Direkter Vergleich

Randomisierte Studien: Es wurde 1 randomisierte Studie (3 Publikationen) identifiziert, bei der ein direkter Vergleich einer frühzeitigen versus spät(er)en Behandlung innerhalb der gleichen Studie erfolgte (Clarke 2003).

Nichtrandomisierte Studien: In 2 weiteren nichtrandomisierten Studien (6 Publikationen) wurde eine frühzeitige mit einer spät(er)en Behandlung direkt verglichen (CPIVSP 2, ELISSS 2005).

II: Indirekter Vergleich

Innerhalb einer Studie: Bei 2 randomisierten Studien (5 Publikationen) wurde das Alter der Kinder bei Behandlungsbeginn entweder implizit (PAS 1996) oder explizit (COMET 2004) als Effektmodifikator untersucht.

Anhand von 2 Studien: Es wurden 52 randomisierte Studien näher betrachtet, die für einen potenziellen indirekten Vergleich anhand der Daten aus 2 Studien nutzbar zu sein schienen (siehe Tabelle 12). Als Voraussetzung für indirekte Vergleiche aus 2 Studien mussten diese vergleichbar sein hinsichtlich:

- grundlegender Designaspekte
- wesentlicher Basischarakteristika der eingeschlossenen Kinder (z. B. Schweregrad der Amblyopie)¹
- der durchgeführten Behandlung
- der untersuchten Zielgrößen.

Es zeigte sich, dass ein indirekter Vergleich letztendlich nur für ein Paar von 2 Studien möglich war (Wallace 2006, Scheiman 2005). In den verbleibenden 50 Studien wurden jeweils unterschiedliche Interventionen verwendet, oder die Interventionen waren zwar vergleichbar, aber das Alter der behandelten Kinder war nicht unterschiedlich bzw. eindeutig unterscheidbar. Für 6 mögliche Paarungen scheint dies zunächst nicht augenfällig, bei näherer Betrachtung der Studiendetails musste jedoch von einem indirekten Vergleich Abstand genommen werden:

- Pandey und Basmak: Beide Studien waren mit (ohnein schon sehr kurzer) unterschiedlicher Beobachtungszeit angelegt (3 Wochen gegenüber 1 Woche).
- Leguire 1993a, Bharthya und Procianoy: Bei Leguire 1993a handelt es sich um eine ultrakurze Studie, bei der das Zielkriterium bereits nach 8 Stunden ermittelt wurde. Bharthya und Procianoy unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters.

¹ Allerdings sollte selbstverständlich das (Behandlungs-)Alter gemäß der Fragestellung unterschiedlich sein.

- Ingram 1985 und Ingram 1990: Die Studien divergierten in den Einschlusskriterien bezüglich des Schweregrads der Hyperopie (Ingram 1985: ≥ 2 dpt, Ingram 1990: ≥ 4 dpt).
- Lennerstrand 1983 und Nyman 1983: In beiden Studien wurde lediglich der Altersbereich der eingeschlossenen Kinder angegeben. Es kann somit zum einen nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Altersbereiche beider Studien in weiten Teilen überlappen, und zum anderen kann die Altersdifferenz zwischen den Populationen beider Studien (z. B. als Differenz zweier Mittelwerte) nicht ermittelt werden.
- Chua 2006 und Luu 2005: Die Altersbereiche beider Publikationen zeigten eine Überschneidung. In der Publikation von Luu 2005 wurde das mittlere Alter (11,5 Jahre) mit Standardabweichung (1,4 Jahre) angegeben, bei Chua 2006 zwar auch als Mittelwert (9,2 Jahre), jedoch lediglich mit einer Bereichsangabe (6–12 Jahre). Auch hier kann weder der Grad der Überlappung noch die Altersdifferenz zwischen den Populationen genau bestimmt werden.
- PEDIG Repka 07 und PEDIG: Zwar untersuchten beide Studien amblyopie Kinder, die mit Atropin oder Okklusion behandelt wurden, sie unterschieden sich jedoch in den erhobenen Zielgrößen (Refraktionsentwicklung bei PEDIG Repka 07, Augenstellung / Sehschärfe bei PEDIG).

Insgesamt wurden somit letztendlich 7 Studien (zu 6 Vergleichen, da 2 Studien für einen indirekten Vergleich anhand von verschiedenen Studien herangezogen wurden) in die Nutzenbewertung aufgenommen (Tabelle 11). Eine numerische Auflistung aller zunächst relevant erschienenen 73 Referenzen findet sich auch in Abschnitt 8. Eine Übersicht über die im Volltext gesichteten, aber ausgeschlossenen Referenzen (mit Nennung des Ausschlussgrundes) findet sich in Anhang B. Falls für eine Publikation mehrere Ausschlussgründe vorlagen, was häufig der Fall war, ist nur der wichtigste angegeben.

Tabelle 12: Studien für einen potenziellen indirekten Vergleich von Paaren von randomisierten Studien

Nr	Studie^a	Behandlungsvergleich^a	Indikation	Alter bei Therapiebeginn (Monate)	Ref.
1	Huang	Psychotherapie + Okklusion vs. Okklusion	Amblyopie	unklar	[58]
2	Pandey	Levodopa (niedrige / hohe Dosis) vs. Placebo	Amblyopie	24–144	[59]
3	Basmak	Levodopa vs. Placebo	Amblyopie	48–204	[60]
4	Leguire 93a	Levodopa (niedrige / hohe Dosis) + Okklusion (Vollzeit) vs. Placebo + Okklusion	Amblyopie	48–168	[61]
5	Bharthya	Levodopa + Okklusion (Vollzeit) vs. Placebo + Okklusion	Amblyopie	72–216	[62]
6	Procianoy	Levodopa + Okklusion (Vollzeit) vs. Placebo + Okklusion	Amblyopie	84–204	[63]

Tabelle 12: Studien für einen potenziellen indirekten Vergleich von Paaren von randomisierten Studien (Fortsetzung)

Nr	Studie	Behandlungsvergleich ^a	Indikation	Alter bei Therapiebeginn (Monate)	Ref.
7	Leguire 93b	Levodopa (niedrige Dosis) + Okklusion (3 Std./Tag) vs. Placebo + Okklusion	Amblyopie	72–168	[64]
8	Leguire 98	Levodopa + Okklusion (3 Std./Tag) vs. Levodopa	Amblyopie	84–144	[65]
9	Mohan	Levodopa + Okklusion (3 Std./Tag) vs. Levodopa + Okklusion (Vollzeit) vs. Levodopa	Amblyopie	48–264	[66]
10	Campos	CDP + Okklusion (1 Std./Tag) vs. Okklusion (1 Std./Tag) vs. CDP	Amblyopie	60–108	[67]
11	Fresina	CDP + Okklusion (2 Std./Tag) vs. Okklusion (1 Std./Tag)	Amblyopie	60–120	[68]
12	PEDIG Repka 04	Atropin täglich vs. Atropin am Wochenende	Amblyopie	<84	[69]
13	PEDIG Repka 07	Atropin vs. Okklusion	Amblyopie	36–84	[70]
14	PEDIG	Okklusion vs. Atropin	Amblyopie	< 84 [71–76]	
15	Kämpf	Sehtraining durch Computerspiele + Okklusion (Vollzeit): gerasterter Hintergrund vs. neutraler Hintergrund	Amblyopie	72–156	[77]
16	Keith	CAM-Therapie: gerasterter Hintergrund vs. neutraler Hintergrund	Amblyopie	60–168	[78]
17	Tytila	CAM-Therapie: gerasterter Hintergrund vs. neutraler Hintergrund	Amblyopie	60–120	[79]
18	Mehdorn	CAM-Therapie: Gitter vs. rotierende Schwarz-Weiß-Bilder	Amblyopie	36–120	[80]
19	Lennerstrand	CAM-Therapie vs. Okklusion (Vollzeit)	Amblyopie	48	[12]
20	Nyman	CAM-Therapie vs. Okklusion (Vollzeit)	Amblyopie	48–78	[81]
21	Metzler	Okklusion mit Blau-Filter: (1 Std./Tag) vs. Vollzeit	Amblyopie	36–84	[82]
22	PEDIG Holmes	Okklusion (2 Std./Tag) + Naharbeit vs. Okklusion (2 Std./Tag)	Amblyopie	< 84	[83]
23	Wallace 2006 ^c	Okklusion (2–6 Std./Tag) + Naharbeit vs. Brillengläser	Amblyopie	< 4	[84]
24	Scheiman 2005 ^c	Okklusion (2 Std./Tag) + Naharbeit + Atropin vs. Brillengläser vs. Okklusion (2 Std./Tag) + Naharbeit vs. Brillengläser	Amblyopie	84–144 > 144–204	[85]
25	PEDIG Beck	Okklusion (Vollzeit) vs. Okklusion (6 Std./Tag)	Amblyopie	< 84	[86]
26	PEDIG Repka	Okklusion (2 Std./Tag) vs. Okklusion (6 Std./Tag)	Amblyopie	< 84	[87]

Tabelle 12: Studien für einen potenziellen indirekten Vergleich von Paaren von randomisierten Studien (Fortsetzung)

Nr	Studie	Behandlungsvergleich ^a	Indikation	Alter bei Thera-	Ref.
				piebeginn (Monate)	
27	Stewart	Okklusion (12 Std./Tag) vs. Okklusion (6 Std./Tag)	Amblyopie	36–96	[88]
28	Stankovic	Okklusion gesundes Auge (Vollzeit) vs. alternierende Okklusion gesundes und amblyopes Auge	Amblyopie	65–322	[89]
29	Clarke 2003 ^c	Brillengläser + Okklusion vs. Brillengläser / keine Behandlung	Amblyopie	36–60	[90–92]
30	Friendly	Vergleich verschiedener Operationstechniken	Esotropie	5–169	[93]
31	Gharabaghi	Vergleich verschiedener Operationstechniken	Esotropie	48–168	[94]
32	Ing	alternierende Okklusion vs. Kontrolle (vor der Operation)	Esotropie	6–13	[95]
33	Kushner	Strabismusoperation (Limbus vs. Insertion)	Esotropie	168±51,6	[96]
34	PAS ^c	Strabismusoperation (Prismenadaptation vs. keine Prismenadaptation)	Esotropie	>36	[97,98]
35	Hwang 99/01	Strabismusoperation vs. Prismenadaptation	Esotropie	36–96	[99,100]
36	Ingram 1990	Brillengläser vs. keine Behandlung	Hypermetropie	6	[101]
37	Ingram 1985	Brillengläser vs. keine Behandlung	Hypermetropie	12	[102]
38	Chua	Atropin vs. Placebo	Myopie	72–144	[103]
39	Luu	Atropin vs. Placebo	Myopie	138 ± 16	[104]
40	Shih 2001	Atropin + Multifokalgläser vs. Multifokalgläser vs. Einstärkengläser	Myopie	72–156	[105]
41	Shih 1999	Atropin (3-fache Dosis) vs. Tropicamid	Myopie	72–156	[106]
42	Tan	Pirenzepin vs. Placebo	Myopie	72–156	[107]
43	Yen	Atropin + Bifokalgläser vs. Zykloplegie + Einstärkengläser vs. Placebo + Einstärkengläser	Myopie	72–168	[108]
44	COMET 2004 ^c	Einstärkenlinsen vs. Progressivgläser	Myopie	72–132	[109–112]
45	Hasebe	Einstärkengläser vs. Progressivgläser	Myopie	72–144	[113]
46	Fulk 00/02	Einstärkengläser vs. Bifokalgläser	Myopie	72–156	[114,115]
47	Grosvenor / Young	Einstärkengläser vs. Bifokalgläser (+ 1 dpt) vs. Bifokalgläser (+ 2 dpt)	Myopie	72–180	[116,117]
48	Katz	Harte Kontaktlinsen vs. Brillengläser	Myopie	72–144	[118]
49	Walline	Harte Kontaktlinsen vs. weiche	Myopie	96–132	[119]

Tabelle 12: Studien für einen potenziellen indirekten Vergleich von Paaren von randomisierten Studien (Fortsetzung)

50	Schmidt	Euthyskop ^b + Okklusion vs. Okklusion	Strabismus + Amblyopie	60–120	[120]
51	Awan	Okklusion (3 Std. + Tag) vs. Okklusion (6 Std. + Tag) vs. keine Okklusion	Strabismus	≤ 96	[121]
52	Quinn	Resektion vs. Standard Anteriorisation	Strabismus	12–168	[122]
<p>a: Gruppierung nach Indikation und Ähnlichkeit der Behandlung. b: Fixationstraining unter Ausnutzung des Nachbildeffektes nach heller Beleuchtung des Augenhintergrunds in Kombination mit einer „inversen“ Okklusion des schlecht sehenden Auges. c: Diese Studien wurden in den Behandlungsteil eingeschlossen. vs.: versus</p>					

5.3.2 Charakteristika der bewerteten Behandlungsstudien

Einen Überblick über die wesentlichen Charakteristika der Behandlungsstudien geben Tabelle 13 bis Tabelle 16.

5.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die 7 eingeschlossenen Studien wurden in den USA (4 Studien) und in Europa (3 Studien) durchgeführt, davon 1 Studie in 11 europäischen Ländern. Alle Studien wurden in einem klinischen Umfeld durchgeführt (5 Augenkliniken, 1 Well-Baby-Clinic, 1 klinische Optometrie-einrichtung).

Die Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Kinder reichte von 76 bis 532 Kinder. Der Beginn der Behandlung lag in einem Alter zwischen 6 Monaten und 17 Jahren.

Nur in 2 Studien wurden Kinder behandelt, die explizit durch eine Screeninguntersuchung auffällig geworden waren (Clarke 2003, CPIVSP 2). Ansonsten unterschieden sich die Indikationen insofern, dass diese in 4 der 7 Studien auf Risikofaktoren und / oder Symptome der Amblyopie (Hyperopie, Myopie, Strabismus) eingegrenzt wurden. 2 Studien hatten ein weiter gefasstes Patientenspektrum, das neben der manifesten Amblyopie auch deren Risikofaktoren einschloss (Wallace 2006, Scheiman 2005).

Als Interventionen wurden neben operativen Verfahren (bei Esotropie in ELISSS 2005, PAS 1996) die Okklusionsbehandlung in Kombination mit einer Brillenversorgung (Clarke 2003, Wallace 2006, Scheiman 2005) bzw. eine alleinige Brillenversorgung geprüft (COMET 2004, CPIVSP 2).

Entsprechend den vorab definierten Ein-/Ausschlusskriterien für Behandlungsstudien wurden in den Studien Kinder und Jugendliche mit Amblyopie oder amblyogenen Risikofaktoren bis zur Vollendung des 18. Lebensjahrs untersucht. In 2 Studien wurden explizit nur Kinder mit einer leichten Amblyopie eingeschlossen (COMET 2004 durch Ausschluss von Kindern u. a. mit einem [Dezimal-]Visus < 0,63, PAS 1996 durch Ausschluss von Kindern u. a. mit einem [Dezimal-]Visus von < 0,5). Die eingeschlossenen Behandlungsstudien unterschieden sich in

puncto Patienteneinschluss und Intervention erheblich, sodass sie diesbezüglich als nicht vergleichbar angesehen werden müssen (Ausnahme: Scheiman 2005, Wallace 2006).

Auch wenn es sich bei den Behandlungsstudien um 5 randomisierte und 2 nichtrandomisierte kontrollierte Studien handelt, spielt für die Beantwortung der Frage nach dem Vorteil einer früh(er)en versus einer spät(er)en Behandlung die „Direktheit“ des Vergleichs eine größere Rolle. Deshalb werden im Folgenden die Ergebnisse unterteilt nach „direkten Vergleichen“ und nach „indirekten Vergleichen“ beschrieben und innerhalb dieser Kategorien werden randomisierte und nichtrandomisierte Studien gemeinsam betrachtet.

Nachfolgend werden die Studien hinsichtlich wesentlicher Aspekte einzeln beschrieben.

I: Direkter Vergleich

Clarke 2003

Nur in der Studie von Clarke 2003 erfolgte ein direkter Vergleich einer früh(er) gegenüber einer spät(er) begonnenen Therapie unter randomisierten Bedingungen. Die einfach verblindete Studie (Messung der Zielgröße war verblindet) an 8 englischen Augenkliniken untersuchte Kinder, die durch ein Vorschulscreening im Alter von 3 bis 5 Jahren mit einer Sehschwäche auffällig geworden waren.

Die 177 eingeschlossenen Kinder wurden entweder mit einer Brille und einem Okklusionsverband behandelt (Interventionsgruppe), allein mit einer Brille versorgt (Kontrollgruppe 1) oder zunächst unbehandelt belassen (Kontrollgruppe 2). Nach 1 Jahr Beobachtungszeit wurde den Kindern aus den beiden Kontrollgruppen, sofern (noch) erforderlich, eine Therapie mit einem Okklusionsverband angeboten. Die Kinder der Kontrollgruppe 2 erhielten ggf. zusätzlich eine Brillenverschreibung. Bei Entwicklung eines manifesten Schielens oder einem Abfall der Sehschärfe im amblyopen Auge unter 0,17 Dezimalvisus konnte bereits nach 6 Monaten in den beiden Gruppen eine Vollbehandlung erfolgen.

Als Zielgröße wurden nach 1 Jahr sowie 6 Monate nach Vollversorgung der Kinder in den Kontrollgruppen die Sehschärfe unter bestmöglicher Korrektur vorhandener Refraktionsanomalien, das Stereosehen und die emotionale Beeinträchtigung gemessen.

CPIVSP 2

Es handelt sich hierbei eigentlich um eine „Screening“-Studie, die zeitlich 11 Jahre nach dem ersten Cambridge Population Infant Vision Screening Programme (CPIVSP 1, [125]) mit einem ähnlichen Design durchgeführt wurde. Die Studie wurde nicht in den Screeningabschnitt dieses Berichts eingeschlossen, weil es sich hier um eine Screeningkohorte ohne Kontrollgruppe handelte. In die einarmige Kohortenstudie war jedoch ein Behandlungsvergleich eingebettet. Kinder, die im Screening (Vidorefraktor ohne Zykloplegie) als hyperop getestet wurden ($\geq +4$ dpt), wurden im 1. Jahr der Rekrutierung einer Kontrollgruppe ohne Brillenversorgung und im 2. Jahr einer Interventionsgruppe mit

Brillenversorgung zugeteilt. Primäres Ziel dieses Vergleichs war, eine mögliche Behinderung der physiologischen Normalisierung von angeborenen Refraktionsstörungen (Emmetropisierung) zu untersuchen. Für den hier interessierenden Vergleich von hyperopen Kindern, die bereits früh (im Alter von 10 bis 11 Monaten) eine Brillenversorgung erhielten, mit Kindern, die erst im Alter von 36 bis 39 Monaten eine Brille angepasst bekamen, wurden 76 Kinder über den Zeitraum von ca. 3 ½ Jahren beobachtet und dann hinsichtlich Amblyopieprävalenz und Strabismusinzidenz ausgewertet.

Ein weiteres Ziel der Studie war es, Aspekte der motorischen und der Sprachentwicklung zu untersuchen. Hierfür wurden (nur) hyperope Kinder nachverfolgt und entsprechenden Tests unterzogen. Es fehlt allerdings eine Auswertung, die Rückschlüsse auf den hier interessierenden Einfluss der früh(er)en Behandlung erlauben würde.

ELISSS 2005

Die ELISSS Studie (Early versus Late Infantile Strabismus Surgery Study) war ursprünglich als randomisierte Studie konzipiert, wurde dann aber mit dem Hinweis auf die nicht gegebene Realisierbarkeit als nichtrandomisierte internationale multizentrische Studie in 13 europäischen Ländern an 58 Augenkliniken durchgeführt.

Bei Kindern mit Strabismus sollte der Erfolg einer frühzeitigen Operation im Vergleich zu einer spät(er) durchgeführten Operation bewertet werden. Dazu wurden nur Kinder mit infantiler Esotropie eingeschlossen. Die Zuteilung der Kinder in die Behandlungsgruppen erfolgte gemäß dem Zentrum – jedes Zentrum bot entweder nur eine frühe oder nur eine späte Behandlung an. Alle Kinder wurden zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat rekrutiert, um dann entweder früh im Alter von 6 bis 24 Monaten (Gruppe 1) oder spät zwischen 32 und 60 Monaten (Gruppe 2) operiert zu werden. Im Alter von 6 Jahren (frühestens ein Jahr nach der Operation) wurden als Hauptzielgrößen die Qualität des Binokularsehens, der manifeste Schielwinkel bei Fernfixation und die relative Restamblyopie (Amblyopie im Verhältnis zum Nachbarauge) gemessen.

II: Indirekter Vergleich

COMET 2004

Bei der COMET 2004 Studie (Correction of Myopia Evaluation Trial) handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, die bei myopen Kindern den Effekt von Progressivgläsern (PG) im Vergleich zu Einstärkengläsern (EG) auf die weitere Entwicklung der Myopie untersuchte. Als primäre Zielgröße wurde die Veränderung der Brechkraft relativ zum Ausgangswert verwendet. Die Ergebnisse wurden nach 2 verschiedenen Altersgruppen (6–9 und 10–11 Jahre) getrennt ausgewertet, und es erfolgte eine (statistische) Prüfung der Wechselwirkung zwischen Alter und Therapieeffekt. Dabei wurde die Veränderung der Brechkraft relativ zum Ausgangswert beurteilt. Neben der verblindeten Messung der Myopie (gemessen mit einem Autorefraktometer in Zykloplegie) wurde auch versucht, sowohl die Kinder als auch deren Eltern gegenüber der Behandlung (Linsentyp) zu verblinden.

Der explizite Ausschluss von Kindern mit einer manifesten Amblyopie (Visus < 0,63) schränkt die Interpretation der Ergebnisse im Sinne der diesem Bericht zugrunde liegenden Fragestellung ein.

PAS 1996

In der PAS (Prism Adaptation Study) wurde als Intervention eine operative Behandlung des Augenstellungsfehlers durchgeführt. Die multizentrische Studie untersuchte mit einem zweifach randomisierten Design schielende Kinder mit Esotropie, die eine Sehschärfe von mindestens 0,5 Dezimalvisus hatten und die, im Falle einer reduzierten Sehschärfe, mit Okklusion vorbehandelt wurden. Die in die Studie aufgenommenen Kinder wurden entweder (1. Randomisierung) präoperativ mit Prismengläsern versorgt oder zeitnah ohne Vorbehandlung operiert. Kinder, deren Schielwinkel sich durch Prismengläser verringern ließ, wurden als sogenannte „Responder“ in 2 weitere Gruppen aufgeteilt (2. Randomisierung) und einer operativen Augenstellungskorrektur unterzogen. In der ersten Gruppe wurde nach Maßgabe des Augenstellungsfehlers operiert, so wie er bei Studienbeginn gemessen wurde (vor der Prismenadaptation), wohingegen in der zweiten Gruppe die Operation auf der Basis des Stellungsfehlers nach der Prismenadaptationsphase durchgeführt wurde. Der Behandlungserfolg wurde als entsprechend definierte Response anhand der motorischen Augenstellung (Schielwinkel ≤ 8 dpt) und des binokulären Sehvermögens in Kombination mit dem Schielwinkel gemessen.

Scheiman 2005 versus Wallace 2006

Um den Voraussetzungen für einen indirekten Vergleich zwischen den beiden Studien zu entsprechen, mussten diese hinsichtlich grundlegender Studienaspekte vergleichbar sein (siehe Abschnitt 5.3.1).

Die randomisierten Studien aus den USA wurden beide von der Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG) als multizentrische (46 / 49 Zentren) randomisierte Studien durchgeführt. In beiden Studien wurde der Effekt einer Okklusionsbehandlung in Kombination mit Naharbeit und einer bestmöglichen Korrektur von Refraktionsfehlern untersucht.

Obschon beide Alterskohorten aus Scheiman 2005 im Schnitt ältere Kinder repräsentierten als die Kinder in Wallace 2006, konnte für den indirekten Vergleich nur die älteren Kinder (13 bis 17 Jahre) herangezogen werden, denn nur für diese war eine Vergleichbarkeit der Behandlung (jeweils ohne zusätzliche Gabe von Atropin) gegeben. Allerdings unterschieden sich die Studien hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit für die primäre Zielgröße (5 Wochen bei Wallace 2006, 24 Wochen bei Scheiman 2005). Deshalb wurden für den indirekten Vergleich die Ergebnisse der Kinder aus Wallace 2006 verwendet, die über die 5. Woche hinaus bis zur 51. Woche nachbeobachtet und zusätzlich einer Auswertung der jeweils „besten Sehschärfemessung während des Beobachtungszeitraums“ unterzogen worden waren (Tabelle 4 der Publikation Wallace 2006). Die beiden Studien unterschieden sich geringfügig in den festgelegten Grenzwerten für Amblyopie und den verordneten Okklusionszeiten. In

beiden Studien wurden Kinder mit einer Sehschärfe von 0,5–0,05 eingeschlossen, die Anforderungen an das besser sehende Auge waren jedoch bei Wallace 2006 höher ($\geq 0,5$ versus $\geq 0,8$ Dezimalvisus). Der Umfang der zu verordnenden Okklusionsbehandlung betrug bei Wallace 2006 2 Stunden, wohingegen bei Scheiman 2005 tatsächlich bei 62 % der Kinder 2 Stunden, bei 35 % 4 Stunden und bei 4 % 6 Stunden verordnet wurden. Dies könnte die Ergebnisse zugunsten der älteren Kinder verzerren.

Die Zielgrößen in den Studien wurden unterschiedlich gemessen (Responderate bei Scheiman 2005 / Sehschärfe bei Wallace 2006). Dennoch ließen sich aus der nach Sehtafelzeilen kategorisierten Ergebnistabelle Daten kumulieren (Tabelle 4 der Publikation Wallace 2006), die den Responder-Ergebnissen aus Scheiman 2005 entsprachen (Summe aller Kinder mit einer Verbesserung von ≥ 2 Sehtafelzeilen bei Wallace 2006 im Vergleich zur Response, definiert als eine Verbesserung von ≥ 2 Sehtafelzeilen bei Scheiman 2005).

5.3.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Wesentliche Aspekte der Studien- und Publikationsqualität hinsichtlich der einbezogenen Studien sind in Tabelle 17 und Tabelle 18 dargestellt.

Bei den 7 Studien handelte es sich um 2 nichtrandomisierte kontrollierte Studien (CPIVSP 2, ELISSS 2005) und um 5 randomisierte Studien. Mit einer Ausnahme (PAS 1996) finden sich in allen randomisierten Studien adäquate Angaben zum Randomisierungsprozess und zur Patientenzuteilung. In der Studie von Wallace 2006 wurde zwar nicht explizit das Concealment beschrieben, allerdings finden sich in der 1 Jahr zuvor publizierten Studie der gleichen Arbeitsgruppe (Scheiman 2005) eine nahezu gleichlautende Beschreibung dieses Prozesses, sodass es gerechtfertigt scheint, die gleiche, bei Scheiman 2005 in diesem Punkt suffizient beschriebene Prozedur für beide Studien anzunehmen. Schwerer wiegt, dass für eine der nichtrandomisierten Studien weder Ausgangswerte berichtet noch eine für Störgrößen adjustierte Auswertung vorgenommen wurde (CPIVSP 2).

Die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich wesentlicher Ausgangsmerkmale war bei 3 der 7 Studien gegeben (Clarke 2003, COMET 2004, Scheiman 2005), bei 1 Studie unklar (CPIVSP 2) und bei 3 Studien nicht gegeben. Bei ELISSS 2005 favorisierte der horizontale Schielwinkel die Gruppe der spät(er) operierten Kinder, bei PAS 1996 fiel der initial gemessene Sehschärfenunterschied zwischen beiden Augen zugunsten der nicht prismenadaptierten Kontrollgruppe aus und bei Wallace 2006 befanden sich deutlich mehr Mädchen in der Kontrollgruppe.

In der Studie ELISSS 2005 fehlen vergleichbare Angaben zu den Ausgangswerten bezüglich der als „primärer Endpunkt“ bezeichneten Ausprägung der Amblyopie, gemessen als Verhältnis der Sehschärfe des schlechter sehenden Auges zum besser sehenden Auge. Zu Studienbeginn wurde nicht die Sehschärfe gemessen, sondern eine 5-stufige ordinale Skala erfasst, die aus dem Fixationsverhalten des Auges abgeleitet wurde. Inwieweit die qualitativ beschriebene anfängliche Gleichverteilung dieses Surrogats für die Gleichverteilung der

Sehschärfe valide ist, bleibt fraglich. Ebenfalls nicht berichtet wurden die Ausgangswerte für das binokulare Sehvermögen, obwohl dies als ein primärer Endpunkt geplant war.

In 4 der Studien wurde die Zielgröße entweder verblindet erhoben (Clarke 2003, COMET 2004), oder es war zumindest ein Bemühen erkennbar, die Messung zu objektivieren, indem die Ergebnisse im Falle der Einstufung als (Non-)Responder durch einen verblindeten Nachuntersucher bestätigt werden mussten (Scheiman 2005) oder die Messung in Anwesenheit eines Beobachters der konträren Behandlungsgruppe durchgeführt wurde (ELISSS 2005). In den verbleibenden 3 Studien waren diesbezüglich keine Anstrengungen erkennbar.

In 5 der Studien wurde eine Fallzahlplanung beschrieben, die nur in einem Fall ohne Begründung unterschritten wurde (ELISSS 2005). In 2 Studien finden sich hierzu keine Angaben (CPIVSP 2) bzw. es wurde eine Kalkulation durchgeführt, diese aber nur qualitativ und somit nicht nachvollziehbar beschrieben (Clarke 2003).

Nur in 2 Studien (COMET 2004, PAS 1996) lag der Anteil fehlender Daten unter 5 %. In 5 Studien fand sich ein nennenswerter Datenverlust (Lost-to-follow-up > 5 %), der bei 2 Studien sogar mehr als 20 % betrug (CPIVSP 2, ELISSS 2005) und bei CPIVSP 2 zusätzlich einen erheblichen Unterschied zwischen den Gruppen zeigte (absolut 8 %). Bei Clarke 2003 betrug die Rückantwortrate der Fragebögen bezüglich der emotionalen Beeinträchtigung der Kinder zu Studienende nur noch 52 % und war in den Studiengruppen höchst unterschiedlich ausgeprägt (5/59 versus 33/59 bzw. 39/59), weshalb diese Ergebnisse im Weiteren nicht dargestellt werden. Mit einer Ausnahme wurden in allen Studien alle zugeteilten Kinder im Rahmen einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip (Clarke 2003, CPIVSP 2, COMET 2005) bzw. einer Sensitivitätsanalyse in die Auswertung miteinbezogen (PAS 1996, Wallace 2006, Scheiman 2005). Bei ELISSS 2005 wurde die Auswertung als eine Intention-to-Treat-Analyse bezeichnet. Die Ergebnisbeschreibung in den Tabellen zeigte, dass je nach Endpunkt nur 75–76 % der Kinder ausgewertet wurden – was dem ITT-Prinzip widerspricht.

Bei CPIVSP 2 erwies sich die Gruppengröße mit 61 und 36 Kindern (Interventions- und Kontrollgruppe) als auffallend unterschiedlich. Die Rekonstruktion des Patientenflusses zeigte einen erheblichen Datenverlust im Vorfeld des Einschlusses in die Behandlungsstudie. So wurden von den 376 im Screening entdeckten hyperopen Kindern nur 97 (61 + 36) Kinder eingeschlossen. Der Schwund erklärt sich zum Teil über mögliche Fehldiagnosen des Screeningtests und spontane Rückbildungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Dennoch bleibt das Fehlen von 105 Kindern unerklärt (28 %) [126]. Die Drop-out-Raten nach dem Studieneinschluss wurden für die hyperopen Kinder mit 19 % angegeben [126]. Dieser Wert bezieht sich auf den Datenverlust, der ab dem Zeitpunkt der Brillenversorgung bis zur Erhebung der Sehschärfe im Alter von ca. 4 Jahren beobachtet wurde. Hier muss ein erheblicher Selektionsprozess vor Einschluss der Kinder in die Studie angenommen werden. Eine Anfrage bei der Erstautorin mehrerer Publikationen zu dieser Studie blieb leider unbeantwortet.

In der gleichen Studie wurden bei der Auswertung der Daten multiple statistische Tests

gerechnet, ohne dass hierfür das Signifikanzniveau adjustiert worden wäre. Für die Endpunkte Sehschärfe und Strabismus wurden insgesamt 30 paarweise Vergleiche angestellt ohne genaue Angaben der p-Werte (berichtet werden Signifikanzkategorien).

Die in der Studie von Scheiman 2005 zugrunde gelegte Definition der (Non-) Responder birgt die Unsicherheit, dass (I) ein möglicherweise früh einsetzender, aber nicht dauerhafter Behandlungseffekt genauso als Response gewertet wird wie ein dauerhafter Behandlungseffekt (was aus Sicht der Kinder nicht sinnvoll wäre) und dass (II) ein sich spät einstellender Behandlungserfolg zu einen früheren Zeitpunkt als Nonresponse eingestuft und damit nicht erkannt wird (was aus Sicht der Betroffenen ebenfalls unsinnig wäre).

In der Ergebnisbeschreibung wurde bei ELISSS 2005 von der 7-stufigen Ordinalskala für das binokulare Sehen selektiv die Stufe 3 den zusammengefassten Stufen 4 bis 7 gegenübergestellt, ohne genauere Begründung – die Stufe 3 war die Stufe mit dem größten Unterschied zugunsten der frühen Intervention.

Zusammenfassend müssen 3 Studien als mit „groben Mängeln“, d. h. mit großer Ergebnisunsicherheit verbunden, und 3 Studien mit „leichten Mängeln“ (Clarke 2003, Scheiman 2005, Wallace 2006) behaftet eingestuft werden. Eine Studie zeigte keine erkennbaren Mängel (COMET 2004).

Tabelle 13: Charakteristika der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, direkter Vergleich

Studie	Design	Indikation	Behandlung, Vergleich	N	Land / Versorgungskontext / Rekrutierungszeitraum	Relevante Zielkriterien
Clarke 2003	RCT	Amblyopie bei Screening entdeckt	Für 1 Jahr – Okklusion + Brillenversorgung – Brillenversorgung allein – Keine Behandlung Danach für 0,5 Jahre Vollversorgung für alle	59 59 59	UK / 8 Kinder-Augenkliniken / 04–1999 bis 12–2000	Sehschärfe Binokularsehen
CPIVSP 2	CCT ^a	Hyperopie bei Screening entdeckt	Korrektur durch Augengläser Keine Korrektur für ca. 2 Jahre	58 18	UK / 8 „Well-Baby-Clinics“ / 07–1992 bis 07–1994	Amblyopieprävalenz Strabismusprävalenz Emmetropisierung
ELISSS 2005	CCT ^b	Frühkindlicher Strabismus (Esotropie)	Frühzeitige Schieloperation Späte(re) Schieloperation (nach im Mittel ca. 2 Jahren)	231 301	Europa (11 Länder) / 58 Augenkliniken / 05–1993 bis 10–1996	Relative Sehschärfe ^c Strabismus Binokularsehen
<p>a: Chronologische Zuteilung (Kinder aus den ersten 12 Monaten der Studie zunächst keine Korrektur, Kinder aus der nachfolgenden Periode sofortige Korrektur). b: Zuteilung nach Zentren. c: Quotient der Sehschärfe von schlechter und besser sehendem Auge. UK: United Kingdom RCT: Randomized Controlled Trial CCT: Clinical Controlled Trial</p>						

Tabelle 14: Basisdaten der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, direkter Vergleich

Studie	Art und Schweregrad der Sehstörung zu Beginn	Geschlecht w / m (%)	Alter bei Beginn der früh(er)en Behandlung (Monate)	Alter bei Beginn der spät(er)en Behandlung (Monate)	Alter bei Zielgrößenerhebung (Monate)	Relevante Ausschlusskriterien
Clarke 2003	Sehschärfe ^a 1,0 im besser sehenden Auge Sehschärfe ^a 0,17-0,67 im amblyopen Auge	KA ^b	46	58	54–78	Andere Augenerkrankungen
CPIVSP 2	Hyperopie ≥ 4 dpt	KA	10–11	36–39	Sehschärfe und Strabismus: ca. 48–54	KA ^c
ELISSS 2005	Konvergenter Strabismus (Esotropie) $5^\circ \leq$ Schielwinkel $\leq 30^\circ$	52 / 48	6–24	32–60	72	Auftreten des Strabismus ab dem 5. Lebensmonat Frühgeburt, Missbildungen bei Geburt Kongenitaler Nystagmus Neurologische Defizite Augenmotilitätsstörungen
<p>a: Dezimalvisus. b: Bei einer Subgruppe von 144 Kindern (81 % der Gesamtgruppe) betrug das Geschlechtsverhältnis 49 % / 51 %. c: Allerdings wurden Kinder mit Anisometropie, Myopie, Strabismus oder anderen Augenerkrankungen in gesonderten Gruppen mit beobachtet. KA: keine Angabe dpt: Dioptrien</p>						

Tabelle 15: Charakteristika der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, indirekter Vergleich

Studie	Design	Indikation	Behandlung, Vergleich	N	Land / Versorgungskontext / Rekrutierungszeitraum	Relevante Zielkriterien
COMET 2004	RCT	Myopie ^a	Progressivgläser versus Einstärkengläser	235	USA / 4 klinische Optometrieinrichtungen / 09-1997 bis 09-1998	Myopieprogression
				243		
PAS 1996	RCT	Erworbener Strabismus (Esotropie)	Prismenadaptierte Schieloperation versus konventionelle Operation	64 (199) ^b	USA / 14 Augenkliniken / 04-1984 bis 04-1989	Schielwinkel
				67 (134) ^b		
PEDIG						
Wallace 2006	RCT	Amblyopie	Okklusion (2 Std.) + Naharbeit (1 Std.) + Brillenversorgung versus Brillenversorgung	87	USA / 46 klinische Augen-zentren / 03-2004 bis 06-2005	Sehschärfe
				93		
Scheiman 2005	RCT	Amblyopie	Okklusion (2–6 Std.) + Naharbeit (1Std.) (+ Atropin) ^c + Brillenversorgung versus Brillenversorgung	55 (201) ^c	USA / 49 klinische Augen-zentren / 10-2002 bis 03-2004	Sehschärfe
				48 (203) ^c		
<p>a: Etwa ein Viertel der Kinder durch Screening entdeckt.</p> <p>b: In Klammern jeweils Gesamtzahl der in der Studie in 2 übergeordnete Arme randomisierten Kinder: oben Strategie mit Prismenadaptation (199), unten Strategie ohne Prismenadaptation (134); bei den Kindern aus der Gruppe mit prismenadaptierter Schieloperation wurde bei erfolgreicher Adaptation („Responder“) nochmals randomisiert in solche, die nach dem mit der Prismenadaptation ermittelten Winkel operiert wurden (61), und solche, die nach dem Ausgangswinkel operiert wurden (67).</p> <p>c: Für Kinder im Alter von 7–12 Jahren; ein indirekter Vergleich mit dieser Gruppe ist aufgrund der zusätzlichen Atropingabe nicht möglich.</p> <p>UK: United States of America RCT: Randomized Controlled Trial</p>						

Tabelle 16: Basisdaten der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, indirekter Vergleich

Studie	Art und Schweregrad der Sehstörung zu Beginn	Geschlecht w / m (%)	Alter bei Ein-schluss (Monate)	Alter bei Zielgrößen-erhebung (Monate)	Relevante Ausschlusskriterien
COMET 2004	-4 dpt ≤ Myopie ≤ -1,25 dpt	52 / 48	72-119 120-132	108-155 156-168	Sehschärfe < 0,63 ^a Anisometropie (> 1 dpt) Astigmatismus (> 1,5 dpt) Strabismus Andere Augenerkrankungen Geburtsgewicht < 1 250 g
PAS 1996	Konvergenter Strabismus (Esotropie) 12° ≤ Schielwinkel ≤ 40°	38 / 42	36-59 60-95 ≥ 96	48-71 72-107 ≥ 108	Sehschärfe < 0,5 ^a Auftreten des Strabismus vor dem 6. Lebensmonat Vertikaler Strabismus > 3 dpt Differenz Nah- und Fernabweichung > 10° Fusion beim Rotfilter-Test Nystagmus
PEDIG	Amblyopie mit Strabismus und / oder Anisometropie und bestkorrigierter Sehschärfe ^a im schlechter / besser sehenden Auge / interokularer Sehschärfedifferenz von				Myopie < -6 dpt im amblyopen Auge
Wallace 2006	0,05-0,5 / ≥ 0,5 / ≥ 3 Sehzeilen	49 / 51	36-84	≥ 37-85 ^b	Voroperationen am Auge
Scheiman 2005	0,05-0,5 / ≥ 0,8 / -	54 / 46 (44 / 56) ^c	156-204 (84-155) ^c	≥ 158-206 ^d ≥ 86-157 ^d	(Myopie < -0,5 dpt im gesunden Auge) ^c
<p>a: Dezimalvisus. b: Beobachtungsdauer mindestens 5 Wochen (bis keine Verbesserung mehr erzielt wurde). c: Kinder im Alter von 7-12 Jahren erhielten in der Interventionsgruppe zusätzlich eine Behandlung mit Atropin. Deren Einbezug in den indirekten Vergleich ist im Prinzip nicht möglich. d: Beobachtungsdauer mindestens 6 Wochen (bis keine Verbesserung mehr erzielt wurde). dpt: Dioptrien</p>					

Tabelle 17: Studien- bzw. Publikationsqualität der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, direkter Vergleich

Studie	Randomisierung / Concealment	Verblindete Zielgrößen-erhebung	Fallzahlplanung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Berücksichtigung von Störgrößen	Transparenz des Patientenflusses / Ausschlüsse von der Auswertung	Biometrische Qualität
Clarke 2003	Adäquat / Adäquat	Ja	(Nein) ^b	Ja	Nein	Darstellung der Anzahl Lost-to-follow-up nach Gruppen, aber ohne Gründe (je nach Zielkriterium Ausschluss von 13–48 ⁱ % der Kinder, ohne große Unterschiede zwischen den Gruppen) Auswertung nach ITT	Leichte Mängel ^c
CPIVSP 2	– ^a	Unklar	Nein	Unklar	Nein	Darstellung der Anzahl Lost-to-follow-up nach Gruppen, aber ohne Gründe (Ausschluss von 19–27 % ⁱ der Kinder je nach Gruppe) Auswertung nach ITT	Grobe Mängel
ELISSS 2005	– ^a	(Nein) ^d	(Ja) ^e	Nein ^f	(Ja) ^g	Darstellung der Anzahl Lost-to-follow-up nach Gruppen, aber ohne Gründe Je nach Zielkriterium Ausschluss von 24–25 % der Patienten, ohne große Unterschiede zwischen den Gruppen	Grobe Mängel ^h
<p>a: Keine randomisierte Studie.</p> <p>b: Es wurde lediglich erwähnt, dass 50 Kinder pro Gruppe für eine mehr als ausreichende Power sorgten, um einen klinisch relevanten Unterschied (in der Sehschärfe) von ≥ 1 Sehzeile zu entdecken.</p> <p>c: Im Kontext aller Studien zu einem direkten Vergleich.</p> <p>d: Die Abschlussuntersuchung sollte von einem Untersucher der Vergleichsgruppe kontrolliert werden; dies erfolgte bei 76 % der Patienten aus der Interventions- und 88 % der Patienten aus der Kontrollgruppe (bezogen auf diejenigen, die an der Abschlussuntersuchung teilnahmen).</p> <p>e: Es wurden (ohne nähere Begründung) nur 70 % der geplanten Patientenzahl eingeschlossen; darüber hinaus ergab sich (ungeplant) eine ungleiche Verteilung der Patientenzahl auf die Gruppen.</p> <p>f: Als relevant diskutierte Unterschiede bei 1 von 4 a priori definierten prognostischen Merkmalen: Differenz des Mittelwerts des horizontalen Schielwinkel ca. 2°.</p> <p>g: Der Einfluss von 4 a priori definierten wesentlichen prognostischen Merkmalen auf die 3 Zielgrößen wurde untersucht und kein Zusammenhang festgestellt; daraufhin wurde deren mögliche Störeinkwirkung als unwahrscheinlich angesehen und keine adjustierte Analyse vorgenommen.</p> <p>h: U. a. auch deshalb, weil die Auswertungsstrategie bezüglich des Umgangs mit dem Problem des multiplen Testens bei 3 primären Zielgrößen zwischen den Publikationen ohne nähere Begründung wechselte: In der Design-Publikation war von einer Bonferroni-Holm-Adjustierung die Rede, in der Ergebnis-Publikation von einer hierarchischen Ordnung der Hypothesen.</p> <p>i: Angaben aus der Publikation, die nicht überprüfbar waren, da die Ergebnisse nur relativ dargestellt werden. Die Gruppenstärken sind mit 58 / 18 sehr unterschiedlich, sodass im Vorfeld eine starke Selektion vermutet werden muss (siehe auch Beschreibung im Text).</p> <p>j: Die Rückantwortrate bezüglich der Fragebögen zur emotionalen Beeinträchtigung lag bei 52 %.</p>							

Tabelle 18: Studien- bzw. Publikationsqualität der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, indirekter Vergleich

Studie	Randomisierung / Concealment	Verblindete Zielgrößen-erhebung	Fallzahlplanung	Vergleichbarkeit der Gruppen	Berücksichtigung von Störgrößen	Transparenz des Patientenflusses / Ausschlüsse von der Auswertung	Biometrische Qualität
COMET 2004	Adäquat / adäquat	Ja	Ja ^a	Ja	Nein	Darstellung der Anzahl Lost-to-follow-up nach Gruppen (2,6 % bzw. 0,4 %), aber ohne Gründe Auswertung aller Kinder (LOCF)	Keine Mängel ^b
PAS 1996	Unklar / unklar	(Nein) ^c	Ja	Nein ^d	Nein	Darstellung der Anzahl Lost-to-follow-up bzw. Protokollverletzer nach Gruppen (4,7 % vs. 0 %), mit Gründen Sensitivitätsanalyse mit Einschluss aller Kinder	Grobe Mängel
PEDIG							
Wallace 2006	Adäquat / (adäquat) ^e	(Unklar) ^f	Ja	Nein ^g	Ja	Darstellung der Anzahl Lost-to-follow-up nach Gruppen (3,4 % bzw. 6,5 %), aber ohne Gründe Sensitivitätsanalyse mit Einschluss aller Kinder	Leichte Mängel
Scheiman 2005	Adäquat / adäquat	(Nein) ^h	Ja	Ja ⁱ	Ja	Darstellung der Anzahl Lost-to-follow-up nach Gruppen (10,0 % bzw. 9,2 %), aber ohne Gründe Auswertung aller Kinder mit Wertung der Drop-outs als Nonresponder	Leichte Mängel
<p>a: Die Fallzahlplanung basiert auf einem α-Fehler von 1 %, ausgewertet wurde gemäß der Publikation mit einem Irrtumsniveau von 5 %.</p> <p>b: Besonders hervorzuheben ist die adäquate statistische Auswertung des (Behandlungseffekt) modifizierenden Effekts des Alters anhand eines Interaktionstests.</p> <p>c: Es erfolgte eine verblindete Erhebung der primären Zielgröße zum Zeitpunkt 6 Monate; für den vorliegenden Bericht relevant ist allerdings der Zeitpunkt 12 Monate, da nur für diesen Zeitpunkt nach Altersgruppen stratifizierte Daten vorliegen.</p> <p>d: Bezüglich des Anteils von Patienten mit vergleichbarer Sehschärfe in beiden Augen.</p> <p>e: Legt man zusätzlich die Informationen aus der Scheiman 2005 zugrunde, die von der gleichen Forschergruppe 1 Jahr früher durchgeführt wurde, dann kann ein adäquates Concealment vermutet werden.</p> <p>f: Es erfolgte explizit eine verblindete Erhebung der primären Zielgröße zum Zeitpunkt 5 Wochen; für den Bericht relevant ist allerdings die im Studienverlauf best erzielte Sehschärfe, da nur diese zwischen den beiden Altersgruppen vergleichbar war. Es ist nicht beschrieben, dass alle Messungen verblindet durchgeführt wurden.</p> <p>g: Ungleiche Geschlechtsverteilung.</p> <p>h: Die eigentliche Messung war unverblindet, diese musste jedoch in allen Fällen, in denen die Responder- oder Nonresponder-Definition erfüllt war, von einem verblindetem Untersucher bestätigt werden.</p> <p>i: Der Anteil Kinder ohne Vorbehandlung lag in der Interventionsgruppe etwas niedriger, allerdings wurde deren Ausmaß durch die Einschlusskriterien auf weniger als 1 Monat innerhalb des letzten halben Jahres vor Studienbeginn begrenzt.</p> <p>LOCF: Last observation carried forward</p>							

5.3.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

5.3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu dem Zielkriterium „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.3.3.2 Sehvermögen

Das Sehvermögen wurde in 5 der 7 Studien als Zielkriterium unterschiedlich operationalisiert: Gemessen wurde die Amblyopieprävalenz, das Verhältnis der Sehschärfe im schlechter sehenden Auge zur Sehschärfe im besser sehenden Auge (sogenannte Restamblyopie), die Sehschärfe als kontinuierliche Variable oder als definierte Response. In 1 Studie wurde das Stereosehvermögen mit einer 7-stufigen Ordinalskala bestimmt, entsprechend dem Bestehen / Nichtbestehen des für jede Kategorie definierten Stereotests (ELISSS 2005).

I: Direkter Vergleich

Die Ergebnisse aus den Studien zu dieser Zielgröße sind detailliert in Tabelle 19 dargestellt.

Clarke 2003

Nach 1½ Jahren Beobachtungszeit zeigte sich zwischen den Kindern (ca. 3 Jahre alt), die zu Studienbeginn behandelt wurden (Brille und Okklusion); und den Kindern, die erst 1 Jahr später die gleiche Behandlung (falls erforderlich) erhielten, kein Unterschied in der mittleren Sehschärfe (p-Wert für Trend = 0,996). Die Studie war allerdings nicht dafür konzipiert worden, die Äquivalenz von früher und spät(er)er Behandlung nachzuweisen.

CPIVSP 2

In der Gruppe der früh behandelten Kinder wurde die Amblyopieprävalenz nahezu halbiert (37,9 % versus 66,7 %; $p < 0,05$). Die Unterschiede zwischen hyperopen Kindern mit und ohne Behandlung waren unabhängig davon, ob die Kinder die verordnete Sehhilfe mehr als 50 % ihrer Wachzeit getragen hatten oder nicht.

ELISSS 2005

Einer der 3 primären Endpunkte war die Restamblyopie, gemessen als Sehschärfe im schlechter sehenden Auge im Verhältnis zur Sehschärfe im besser sehenden Auge. Diese zeigte einen geringen, aber signifikanten Vorteil zugunsten der früh operierten Kinder (86,7 % versus 82,6 %, $p = 0,023$).

Tabelle 19: Ergebnisse der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, direkter Vergleich

Studie	Zielgröße (Dezimalvisus)	Behandlungsbeginn		p-Wert
		Früh	Spät	
Clarke 2003	Sehschärfe in LogMAR (SD)	0,170 (0,13)	0,170 (0,15)	0,996 ^a
CPIVSP 2	Amblyopieprävalenz (Visus \leq 0,67)	37,9 %	66,7 %	< 0,05 ^b
ELISSS 2005	Restamblyopie (SD) ^c	86,7 % (0,18)	82,6 % (0,20)	0,023

a: p-Wert für Trend (ANOVA).
b: Die Publikation enthält keine genaue Angaben zum p-Wert; nach eigener Berechnung ist $p = 0,32$ (χ^2 -Test).
c: Gemessen als Verhältnis der Sehschärfe des schlechter sehenden Auges zur Sehschärfe des besser sehenden Auges.

II: Indirekter Vergleich

Die Ergebnisse aus den 2 Studien zu dieser Zielgröße sind in Tabelle 20 dargestellt.

Scheiman 2005, Wallace 2006

Für diesen indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse der älteren Kinder aus Scheiman 2005 (13–17 Jahre) mit den jüngeren Kindern aus Wallace 2006 (3–7 Jahre) hinsichtlich eines relativen Response-Kriteriums verglichen (Verbesserung von mindestens 2 Sehtafelzeilen im Vergleich zum Ausgangswert). Dazu mussten die Ergebnisse aus Tabelle 4 der Publikation zu Wallace 2006 hinsichtlich der erfolgreich behandelten Kinder mit einer Verbesserung der Sehschärfe um 2 und mehr Sehtafelzeilen in jeder Behandlungsgruppe addiert werden. Zu indirekten Vergleichen von Wallace 2006 mit der Altersgruppe 7–12 Jahre von Scheiman 2005 siehe Abschnitt 6 zur Diskussion der Stellungnahmen.

Betrachtet man zunächst die Auswertung aller Kinder, so erwies sich die kombinierte Behandlung mit Brille, Okklusion, Atropin und Naharbeit (Interventionsgruppe) in der Gruppe der jüngeren Kindern der bloßen Brillenversorgung (Kontrollgruppe) als überlegen (62 % Therapieerfolg versus 36 % entsprechend einem nicht adjustierten Odds ratio für jüngere Kinder in Wallace 2006: 2,90; 95 %-KI 1,58–5,50 [$p < 0,001$]). In der Gruppe der älteren Kinder zeigte sich kein signifikanter Effekt (25 % Therapieerfolg für ältere Kinder aus Scheiman 2005 versus 23 %; Odds ratio: 1,15; 95 %-KI 0,46–2,84 [$p = 0,38$]). Vergleicht man beide Effekte miteinander, zeigt sich, dass das Odds ratio für den Therapieerfolg bei den früh behandelten Kindern um den Faktor 2,56 größer ist als in der Gruppe der spät behandelten Kinder ($2,90 / 1,15 = 2,56$; 95 %-KI 0,85–7,67) – ein nicht signifikanter Vorteil für die früh(er)e Behandlung.

Bei Scheiman 2005 wurden die Ergebnisse der älteren Kinder auch stratifiziert nach Kindern mit und ohne Vorbehandlung ausgewertet. Hier zeigte sich, dass auch im (sehr) späten Alter von 13 bis 17 Jahren noch ein relativ starker Behandlungseffekt bei den Kindern ohne

Vorbehandlung (also die eigentlich für die dem vorliegenden Bericht zugrunde liegende Fragestellung relevante Gruppe) nachweisbar war (Response 47 % versus 20 %; Odds ratio 3,56; $p = 0,03$), im Unterschied zu der Gruppe der vorbehandelten Kinder, wo sogar ein eher nachteiliger Effekt durch die (wiederholte und späte) Intervention zu verzeichnen war (Response 16 % versus 25 %; Odds ratio 0,56; $p = 0,72$). Wenn für den indirekten Vergleich die eigentlich relevante Subgruppe der nicht vorbehandelten Kinder herangezogen wird, verschwindet der oben beschriebene mögliche Effekt zugunsten der früh(er)en Behandlung ($2,90 / 3,56 = 0,83$; 95 %-KI 0,17–4,01).

Der Vergleich der relativen Response-Raten beantwortet jedoch nicht die Frage, ob in einem bestimmten Kindesalter eine bessere Endsehschärfe zu erzielen ist (absolute Response). Dies kann aus den in beiden Studien dargestellten kumulativen Verteilungen der Sehschärfenklassen abgeleitet werden. Da sich die Definitionen für eine „mäßige“ und „schwere“ Amblyopie zum Zeitpunkt des Studienbeginns in beiden Studien leicht unterscheiden (Wallace 2006: 0,50–0,20 und 0,16–0,05; Scheiman 2005: 0,50–0,25 und 0,20–0,05), werden im Folgenden die Ergebnisse zu mäßigen und schweren Amblyopien kumuliert verglichen. Für den Vergleich wurde ein Schwellenwert von 0,5 und 0,8 Dezimalvisus gewählt.

Auch diese Auswertung zeigt keinen Vorteil zugunsten einer früh(er)en Behandlung. Das Odds ratio für Therapieerfolg zeigte für beide Schwellenwerte (0,8/0,5) einen Vorteil für die spät(er) behandelten Kinder (Therapieerfolg $\geq 0,8$: Odds ratio 0,70; 95 %-KI 0,13 –3,77; Therapieerfolg $\geq 0,5$: Odds ratio 0,71; 95 %-KI 0,24 –2,05).

Tabelle 20: Ergebnisse der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, indirekter Vergleich

Studie / Zielgröße (Dezimalvisus)	Subgruppe	Behandlungseffekt (Odds ratio ^a)		
		Früh	Spät	Früh / Spät
<u>Relative Sehschärfenverbesserung ≥ 2 Sehtafelzeilen</u>				
Wallace 2006	Alle Kinder	2,9 (1,58–5,50) ^b	–	–
Scheiman 2005	Alle Kinder	–	1,15 (0,46–2,84)	2,56 (0,85–7,67) ^b
	Subgruppe der nicht vor- behandelten Kinder	–	3,56 (0,83–15,18) ^b	0,83 (0,17–4,01) ^b
<u>Absolute Sehschärfenverbesserung auf $\geq 0,8$</u>				
Wallace 2006	Alle Kinder	1,13 (0,51–2,52)	–	–
Scheiman 2005	Alle Kinder	–	1,63 ^c (0,37–7,23)	0,70 (0,13–3,77)
<u>Absolute Sehschärfenverbesserung auf $\geq 0,5$</u>				
Wallace 2006	Alle Kinder	1,82 (0,99–3,33)	–	–
Scheiman 2005	Alle Kinder	–	2,57 ^c (1,07–6,18)	0,71 (0,24–2,05)
a: In Klammern 95 %-Konfidenzintervall, soweit in der Publikation angegeben.				
b: Eigene Berechnungen.				
c: Die Berechnung fußt auf Daten der Publikation zur kumulativen Verteilung der Sehschärfenklassen. Hierbei wurden 22 von 485 Kinder wegen fehlender Daten ausgeschlossen				

5.3.3.3 Psychosoziale Beeinträchtigungen

Zu dem Zielkriterium „Psychosoziale Beeinträchtigungen“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.3.3.4 Emotionale Beeinträchtigungen

Zu dem Zielkriterium „Emotionale Beeinträchtigungen“ wurden in den Studien keine Daten berichtet. Zwar wurde in der Studie von Clarke 2003 die emotionale Beeinträchtigung durch die unterschiedlichen Behandlungen untersucht, jedoch sind die Daten für den hier interessierenden Vergleich der früh(er)en im Vergleich zur spät(er)en Behandlung nicht interpretierbar. Dies lag an der mit 52 % zu niedrigen Rücklaufquote von versendeten Fragebögen zum Ende der Nachbeobachtungszeit und der darüber hinaus je nach Behandlungsgruppe höchst unterschiedlichen Rücklaufquote: In der Gruppe der spät(er)en

Behandlung beruhte die Auswertung auf 5 der 59 je Gruppe randomisierten Kindern (8,5 %), in den beiden früh(er)en Behandlungsgruppen auf 33 bzw. 39 Kindern (60 % bzw. 66 %).

5.3.3.5 Kognitive und bildungsrelevante Beeinträchtigungen

Zu dem Zielkriterium „kognitive und bildungsrelevante Beeinträchtigungen“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.3.3.6 Unerwünschte Behandlungsnebenwirkungen

Zu dem Zielkriterium „unerwünschte Behandlungsnebenwirkungen“ wurden Daten in 1 Studie berichtet. Die Studie CPIVSP 2 untersuchte zwar den Einfluss einer Brillenversorgung im Vorschulalter auf die Entwicklung der Refraktionsfehler, allerdings sind aus den Ergebnissen keine Rückschlüsse auf eine Assoziation mit dem Behandlungsbeginn möglich.

Die Autoren der Studie ELISSS 2005 schätzten den Anteil der spontanen Rückbildung der Esotropie zu Mikrostrabismus auf ca. 12 % – das heißt, dass bei 12 % der operierten Kinder dieser Studie ein spontaner Rückgang der Esotropie auch ohne Operation erfolgt wäre. In der gleichen Studie unterschied sich auch die Häufigkeit von durchgeführten Reoperationen, die in der Gruppe der früh(er) operierten leicht höher war (1,18 versus 0,99 Reoperationen pro Kind, ohne Angaben zur Signifikanz).

5.3.4 Ergänzende Informationen: Strabismus, Binokularesehen und Refraktionsfehler

Als ergänzende Zielgrößen wurden in den verschiedenen Studien das *räumliche Sehvermögen* (Clarke 2003, ELISSS 2005), der *Schielwinkel* (ELISSS 2005, PAS 1996) bzw. die *Prävalenz von Strabismus* (CPIVSP 2) und die *Myopieprogression* (COMET 2004) untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 und Tabelle 22 dargestellt.

I: Direkter Vergleich

Gemessen mit dem Standard-Random-dot-Test zeigte das binokulare Sehvermögen am Ende der Nachbeobachtungsphase bei Clarke 2003 in allen Gruppen ungefähr gleiche Ergebnisse (geometrisches Mittel des mittleren Stereosehvermögens betrug in der spät(er) behandelten Gruppe 72 Bogensekunden, in den beiden früh(er) behandelten Gruppen 62 Bogensekunden [Brille + Okklusion] bzw. 65 Bogensekunden [nur Brille]; $p = 0,324$). Dieses Ergebnis wurde, abgesehen von der fehlenden Äquivalenzfragestellung, von den Autoren als gleichwertiges Behandlungsergebnis interpretiert. Diese Studie zeigte auch, dass nicht nur die spätere Versorgung zu vergleichbaren Ergebnissen führte, sondern auch eine Versorgung nur mit einer Brille (im Unterschied zur zusätzlichen Okklusion).

Für die Beurteilung des *binokularen Sehvermögens* wurden bei ELISSS 2005 von 532 eingeschlossenen Kindern 398 diesbezüglich ausgewertet (75 %). Aus der siebenstufigen Ordinalskala für binokulares Sehen wurden in der Publikation die Ergebnisse für die 3. Kategorie alleine und für die Gesamtheit aus 4. bis 7. Kategorie mit folgendem Ergebnis

beschrieben: Im Alter von 6 Jahren bestanden 13,5 % der frühzeitig behandelten Kinder versus 3,9 % der spät(er) behandelten Kinder den entsprechenden Test (3. Kategorie: Bagolini-Test musste positiv sein und die Titmusfliege erkannt werden). Nur 3,0 % der früh(er)en Behandlungsgruppe bzw. 3,9 % der spät(er)en Behandlungsgruppe hatten ein Stereosehvermögen, das über die 3. Kategorie hinausreichte. Fasst man die Kategorien 1 bis 2 zusammen (das entspricht den Kindern, die keinen oder nur den einfachsten der 6 möglichen Sehtests bestanden hatten), so haben 83,6 % der früh und 92,1 % der spät operierten Kinder ein schlechteres Binokularsehen, als es den Erfordernissen des Bagolini-Tests entspricht. Der jeweilige Mittelwert aus 7 Kategorien betrug 1,91 (frühe Behandlungsgruppe) und 1,69 (späte Behandlungsgruppe; $p = 0,001$).

Die Häufigkeit, wie oft nach einer Strabismusoperation ein verbleibender Schielwinkel von $< 10^\circ$ erreicht wurde, wies in der Studie von ELISSS 2005 bei der Abschlussuntersuchung keinen signifikanten Unterschied zwischen der früh(er) behandelten Gruppe (35,1 %) und der spät(er)en Gruppe auf (34,8 %).

In der Studie CPIVSP 2 wurde bezüglich der *Prävalenz von Schielen* bei hyperopen Kindern ($> +4$ dpt) kein signifikanter Unterschied zwischen den früh(er) mit Brille behandelten und den spät(er) behandelten Kindern berichtet (in den Publikationen zur Studie findet sich hierzu keine Angabe von Schätzern bzw. eines konkreten p-Werts).

Tabelle 21: Ergebnisse der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, ergänzende Informationen aus direktem Vergleich

Studie	Zielgröße (Dezimalvisus)	Behandlungsbeginn		p-Wert
		Früh	Spät	
Clarke 2003	Binokularsehen ^a	62 (33–115)	72 (35–151)	0,324 ^b
CPIVSP 2	Strabismusprävalenz	–	–	NS ^c
ELISSS 2005	Binokularsehvermögen ^d	1,91 (0,89)	1,69 (0,94)	0,001 ^e
ELISSS 2005	Schielwinkel ($< 10^\circ$)	35,1 %	34,8 %	NS ^c

a: Angaben in Bogensekunden des geometrischen Mittelwerts (± 1 Standardabweichung nach Delogarithmieren).
b: p-Wert für Unterschied zwischen allen 3 Gruppen.
c: In der Publikation findet sich nur die Aussage, dass der Unterschied nicht signifikant war, ohne Angabe eines Schätzers.
d: Mittelwert aus 7 Kategorien mit Standardabweichung in Klammer (Kategorie 2: Stereosehvermögen, wenn der Bagolini-Test positiv war und die Stubenfliege des Titmus-Tests nicht erkannt wurde).
e: p-Wert für Gesamtunterschied zwischen den Gruppen alle 7 Kategorien betreffend.
NS: Nicht signifikant (kein genauer p-Wert in Publikation angegeben)

II: Indirekter Vergleich

Die Verlangsamung der *Myopieprogression* durch die Verordnung von Progressivgläsern (PG) im Vergleich zu den üblichen Einstärkengläsern (ES) war in beiden Altersgruppen von

COMET 2004 relativ gering ausgefallen (-0,20 dpt in 3 Jahren) und trat im Wesentlichen nur im ersten Jahr auf – unabhängig vom Alter bei Behandlung (Differenz der Myopie zwischen PG und EG im Alter 6–9 Jahre: 0,20 dpt [95 %-KI: -0,05–0,46]; Alter 10–11 Jahre: 0,19 dpt [95 %-KI: -0,06–0,45]). Die Abhängigkeit des Behandlungseffekts vom Alter wurde im Rahmen eines multifaktoriellen Interaktionsmodells als nicht signifikant getestet.

Bei PAS 1996 wurde mit dem *Schielwinkel* ebenfalls keine direkt patientenrelevante Zielgröße gemessen. Der Vergleich der Kinder, die entsprechend dem prismenadaptierten Schielwinkel operiert wurden (Interventionsgruppe), mit denen, die ohne Prismenadaptation operiert wurden (Kontrollgruppe), erfolgte stratifiziert nach 3 Altersgruppen (3–4 Jahre, 5–7 Jahre, ≥ 8 Jahre). Hieraus ließ sich (nach eigenen Berechnungen) der Behandlungseffekt in Abhängigkeit vom Alter abschätzen, der jedoch für keine Altersgruppe eine (statistisch signifikante) Überlegenheit zeigte. Vergleicht man die Odds ratios in den 3 Altersgruppen, so zeigt sich für die mittlere Altersgruppe das höchste Odds ratio (Optimumcharakteristik). In der Tabelle 22 sind die Erfolgsraten der Operation nach prismenadaptiertem Schielwinkel im Vergleich zu den Erfolgsraten der konventionellen Operation nach Eingangsschielwinkel dargestellt. Die Ergebnisse sind jedoch so unpräzise, dass sich hieraus keine klaren Schlüsse ziehen lassen.

Tabelle 22: Ergebnisse der Behandlungsstudien: frühzeitige versus spät(er)e Behandlung, ergänzende Informationen aus indirektem Vergleich

Studie	Zielgröße (Dezimalvisus)	Behandlungseffekt ^a			
		Früh	intermediär	Spät	Früh / intermediär / spät
COMET 2004	Myopieprogression ^b	-0,19 dpt (-0,06–0,45)	–	-0,20 dpt (-0,05–0,46)	Früh – spät 0,01 (NS) ^c
PAS 1996	Schielwinkel ^d	3,88 (0,45–33,34)	–	–	<u>Früh / intermediär</u> 0,33 (0,02–6,64) ^e
		–	11,63 (1,46–92,85)	–	<u>Intermediär / spät</u> 9,96 (0,78–126,73) ^e
		–	–	1,17 (0,27–5,05)	<u>Früh / spät</u> 3,33 (0,25–44,92) ^e

a: In Klammern 95 %-Konfidenzintervalle, sofern in der Publikation berichtet.
 b: Dargestellt ist der Gruppenunterschied der jeweiligen Differenzen zu den Ausgangswerten innerhalb einer Gruppe.
 c: In der Publikation wurde beschrieben, dass der Unterschied zwischen den Altersgruppen in einem multifaktoriellen Interaktionsmodell als nicht signifikant getestet wurde.
 d: Effekt als Odds ratios; dargestellt sind die Erfolgsraten der Operation nach prismenadaptiertem Schielwinkel im Vergleich zu den Erfolgsraten der konventionellen Operation nach Eingangsschielwinkel–Werte aus den nach Alter stratifizierten Rohdaten (Erfolg war definiert als ≤ 8 pdpt).
 e: Eigene Berechnungen.
 NS: nicht signifikant (kein genauer p-Wert in Publikation angegeben) SER: Spherical Equivalent Refraction

5.3.5 Zusammenfassung der Therapiestudien

Es wurden 7 Studien gefunden, aus denen ein möglicher Nutzen einer frühzeitigen im Vergleich zu einer spät(er)en Behandlung hinsichtlich der für den vorliegenden Bericht vorab definierten patientenrelevanten bzw. ergänzend betrachteten Endpunkte abgeleitet werden kann. Letztlich finden sich Daten zum Sehvermögen, zu unerwünschten Behandlungsfolgen, (stark eingeschränkt) zur Prävalenz von Strabismus, zum räumlichen Sehvermögen und zur Myopieprogression. Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder kognitive / bildungsrelevante Aspekte wurden genauso wenig untersucht wie eine eventuelle psychosoziale Beeinträchtigung durch die Behandlungsmaßnahmen in einem vorgezogenen Kindesalter. Daten im Sinne der Fragestellung dieses Berichts zur emotionalen Beeinträchtigung lagen aus 1 Studie vor, diese waren aber aufgrund des hohen Datenverlusts nicht interpretierbar.

Mit verschiedenen Studiendesigns (5 RCT, 2 CCT) wurden die Effekte einer Okklusionsbehandlung, Brillenverordnung, Strabismusoperation oder einer Kombination aus diesen bei amblyopen Kindern oder Kindern mit amblyogenen Risikofaktoren (Strabismus, Hyperopie, Myopie) auf verschiedene Zielgrößen hin untersucht (Sehschärfe / relative Sehschärfe, Amblyopieprävalenz, Strabismusprävalenz, Stereosehvermögen, Schielwinkel nach operativer Korrektur, Refraktionsentwicklung).

Die Ergebnisse aus den *Vergleichen mit höchster Evidenz* (2 direkte Vergleiche innerhalb 1 randomisierten Studie; siehe auch Abschnitt 5.3.1) ließ für Kinder im Alter von 4 Jahren keinen gravierenden Nachteil erkennen, wenn die Behandlung um 1 Jahr verschoben wird. Dies galt sowohl für die Sehschärfe als auch für das ergänzend betrachtete Stereosehvermögen. Einschränkend muss allerdings bemerkt werden, dass die Studie nicht als Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheitsstudie und ohne A-priori-Definition von Irrelevanzbereichen konzipiert war.

Die Ergebnisse aus ebenfalls direkten Vergleichen, aber zwischen nichtrandomisierten Kollektiven (5 Vergleiche in 2 Studien) zeigten die Sehschärfe betreffend in einem Fall einen geringen Effekt zugunsten der früh(er)en Intervention bezüglich der relativen Sehschärfe¹ von absolut 4,1 %, im anderen Falle eine deutlich unterschiedliche (ca. 1,8-fach höhere) Amblyopieprävalenz ebenfalls zugunsten der früh(er)en Intervention. In beiden Studien fand die vorgezogene Behandlung im Kindesalter von ca. 1 Jahr statt (frühe Intervention), die spät(er)e Behandlung erfolgte mit einer Verzögerung von ca. 2 Jahren.

Die ergänzend betrachteten Zielkriterien der gleichen Evidenzkategorie zeigten für die Strabismusprävalenz, dass sich diese durch eine vorzeitige Behandlung der Hypermetropie nicht signifikant beeinflussen ließ. Eine um ca. 2 Jahre vorgezogene Operation von Kindern mit einem Strabismus führte ebenfalls zu keiner signifikanten Verbesserung des Operationsergebnisses, gemessen als ein Schielwinkel ≤ 10 Grad. In der gleichen Studie fand

¹ Gemessen als Verhältnis des Sehvermögens des schlechter sehenden Auges zum besser sehenden Auge

sich allerdings eine geringe Verbesserung des Stereosehens in der Gruppe der früh operierten Kinder.

Die Ergebnisse aus *indirekten Vergleichen* innerhalb einer Studie zeigten sowohl für die Myopieprogression als auch für den Schielwinkel nach operativer Korrektur (in je 1 Studie) keinen bzw. keinen klar erkennbaren Vorteil einer vorverlagerten Behandlung.

Daten aus einem indirekten Vergleich zwischen 2 Studien lieferten bezüglich der Sehschärfe zunächst Evidenz für eine deutliche Überlegenheit einer frühzeitigen Behandlung von Amblyopien mit einer Kombination aus Okklusion, Brillenversorgung und Naharbeit. Die Chance auf einen Therapieerfolg im Sinne der Studie (Verbesserung des Sehvermögens im amblyopen Auge um mehr als 2 Sehtafelzeilen) war bei den jüngeren Kindern ca. 3-mal höher als bei den älteren. Dies betraf die Behandlung von Kindern in einem Alter von ca. 5 Jahren im Vergleich zur Behandlung mit ca. 15 Jahren. Allerdings verschwand der Effekt gänzlich, wenn für den Vergleich die eigentlich relevante Subgruppe der nicht vorbehandelten Kinder herangezogen wurde.

Bezüglich unerwünschter Behandlungseffekte wurden in einer Studie als Folge der früheren Intervention (Strabismusoperation) häufigere Reoperationen (19 %) und Überbehandlungen (12 %) gefunden.

Zusammenfassend ergibt sich kein einheitliches Bild: Es finden sich mit Einschränkungen Hinweise auf Vorteile einer früheren Behandlung (4 von 10 Vergleichen). In 6 von 10 Vergleichen ließen sich keine Effekte nachweisen. In 3 Studien, von denen hier mehrere Endpunkte berichtet wurden, waren die Ergebnisse nur innerhalb 1 Studie konsistent (im Sinne eines nicht nachweisbaren Vorteils). Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse war für kein Zielkriterium möglich.

5.4 Diagnostik

5.4.1 Resultierender Studienpool

Es konnten insgesamt 189 potenzielle Diagnosestudien identifiziert werden. Davon wurden 27 in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Eine detaillierte Auflistung der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 23 dargestellt. 5 Studien wurden, da sie verschiedene Diagnoseverfahren bewerteten, in der Tabelle jeweils zweifach aufgelistet und entsprechend mit (1) und (2) gekennzeichnet (Kennedy 1995, Miller 1999, Briscoe 1998, Rüssmann 1990, Simons 1996). Insgesamt werden 32 Vergleiche aus 27 Studien betrachtet.

Eine alphabetische Auflistung der relevanten 27 Studien findet sich auch in Abschnitt 8.3. Eine Übersicht über die im Volltext gesichteten, aber ausgeschlossenen Referenzen (mit Nennung des Ausschlussgrundes) findet sich in Anhang B. Falls für eine Studie mehrere Ausschlussgründe vorlagen, was häufig der Fall war, ist nur einer angegeben.

Tabelle 23: Studien zur diagnostischen Güte

Nr	Publikation	Literatur	Ref.
<i>Vergleich von verschiedenen Untersuchern und / oder Screeningprogrammen</i>			
1	Chui 2004	Chui et al. J AAPOS 2004; 8(6): 566–570.	[130]
2	De Becker 1992	De Becker I et al. Ophthalmology 1992; 99(6): 998–1003.	[131]
3	Eibschitz-Tsimhoni 2000 ^a	Eibschitz-Tsimhoni M et al. J AAPOS 2000; 4(4): 194–149.	[46]
4	Kennedy 1995 ¹	Kennedy R et al. Can J Ophthalmol 1995; 30(4): 193–197.	[132]
5	Rasmussen 2000 ^a	Rasmussen F et al. Acta Paediatr 2000; 89(7): 824–829.	[54]
6	Spowart 1998	Spowart KM et al. J Med Screen 1998; 5(3): 131–132.	[133]
7	Wick 1975	Wick B et al. Am J Optom Physiol Opt 1975; 52(9): 607–613.	[134]
8	Williams 2001 ^b	Williams C et al. Ophthalmic Epidemiol 2001; 8(5): 279–295.	[55]
<i>Vergleich verschiedener Sehschärfepförfverfahren</i>			
9	Bertuzzi 2006	Bertuzzi F et al. Acta Ophthalmol Scand 2006; 84(6): 807–811.	[135]
10	Briscoe 1998 ¹	Briscoe D et al. Br J Ophthalmol 1998; 82(4): 415–418.	[136]
11	Carl 1994	Carl H. [Dissertation]. Hamburg: Universität.; 1994.	[137]
12	Friendly 1978	Friendly DS. Trans Am Ophthalmol Soc 1978; 76: 383–480.	[138]
13	Hohmann 1990	Hohmann A et al. Spektrum der Augenheilkunde 1990; 4(6): 240–244.	[139]
14	Miller 1999 ¹	Miller JM et al. J AAPOS 1999; 3(3): 160–165.	[140]
15	Rüssmann 1990 ¹	Rüssmann W et al. Offentl Gesundheitswes 1990; 52(2): 77–84.	[141]
16	Simons 1996 ¹	Simons K et al. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1996; 33(2): 104–113.	[142]
a: Die Studie wurde auch in den Screeningteil des Berichts eingeschlossen.			
b: Die Studie wurde auch in den Behandlungsteil des Berichts eingeschlossen.			
1: Innerhalb einer Studie wurden verschiedene Diagnoseverfahren bewertet: Diagnoseverfahren 1.			

Tabelle 23: Studien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Nr	Publikation	Literatur	Ref.
<i>Vergleich verschiedener Refraktionsmessverfahren</i>			
17	Angi 1993	Angi MR et al. Ger J Ophthalmol 1993; 2(3): 182–188.	[143]
18	Barry 2001	Barry JC et al. Br J Ophthalmol 2001; 85(10): 1179–1182.	[144]
19	Chan 1996	Chan OY et al. Ophthalmic Physiol Opt 1996; 16(3): 203–210.	[145]
20	Hamer 1992	Hamer RD et al. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1992; 29(4): 232–239.	[146]
21	Hope 1994	Hope C et al. Aust N Z J Ophthalmol 1994; 22(3): 193–202.	[147]
22	Kennedy 1995 ²	Kennedy R et al. Can J Ophthalmol 1995; 30(4): 193–197.	[132]
23	Miller 1999 ²	Miller JM et al. J AAPOS 1999; 3(3): 160–165.	[140]
24	Ottar 1995	Ottar WL et al. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1995; 32(5): 289–295.	[32]
25	Schworm 1997	Schworm HD et al. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997; 210(3): 158–164.	[31]
<i>Vergleich von verschiedenen Messverfahren, die das Binokularsehen bewerten</i>			
26	Briscoe 1998 ²	Briscoe D et al. Br J Ophthalmol 1998; 82(4): 415–418.	[136]
27	Hope 1990	Hope C et al. Aust N Z J Ophthalmol 1990; 18(3): 319–324.	[148]
28	Huynh 2005	Huynh SC et al. Am J Ophthalmol 2005; 140(6): 1130–1132.	[149]
29	Pott 1998	Pott JW et al. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1998; 35(4): 216–222.	[150]
30	Rüßmann 1990 ²	Rüßmann W et al. Offentl Gesundheitswes 1990; 52(2): 77–84.	[141]
31	Simons 1996 ²	Simons K et al. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1996; 33(2): 104–113.	[142]
32	Walraven 1975	Walraven J. Am J Ophthalmol 1975; 80(5): 893–900.	[151]
1: Innerhalb einer Studie wurden verschiedene Diagnoseverfahren bewertet: Diagnoseverfahren 1.			
2: Innerhalb einer Studie wurden verschiedene Diagnoseverfahren bewertet: Diagnoseverfahren 2.			

5.4.2 Charakteristika der bewerteten Diagnosestudien

5.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Studientypen

Bei 25 der 27 eingeschlossenen Studien handelte es sich um Querschnittsstudien, das heißt, hier wurden Index- und Referenztests gleichzeitig oder kurz hintereinander durchgeführt. Bei den beiden Längsschnittstudien handelte es sich bei Eibschitz-Tsimhoni 2000 um eine retrospektive Längsschnittstudie, wohingegen die Studie von Williams 2001 prospektiv angelegt war. In einem Großteil der Studien wurde zunächst der Index- und anschließend der Referenztest durchgeführt (22 von 27 Studien). In einer Studie war die Reihenfolge der Testdurchführung zufällig gewählt (Friendly 1978). 2 Studien machten zur Reihenfolge der Testdurchführung keine genauen Angaben (Walraven 1975, Wick 1975). Das Alter der untersuchten Kinder lag zwischen 2 Monaten und 78 Monaten. Bei Schworm 1997, Carl 1994 und Eibschitz-Tsimhoni 2000 waren einige Kinder auch älter (maximal 96 Monate). 2 Studien berichteten über Vorschulkinder, machten aber keine exakte Angabe zum Alter (Kennedy 1995, Rüssmann 1990).

Studienpopulation / Versorgungskontext

Die Studien wurden in Europa, Asien, Nordamerika und Australien / Neuseeland durchgeführt – 5 in Deutschland. Getestet wurden je nach Studie zwischen 92 und 1 765 Vorschulkinder. Die Untersuchungen erfolgten größtenteils in Vorschuleinrichtungen. In 5 Studien fand die Untersuchung in einer „Health Unit“ (Ambulanz) statt, in weiteren 5 Studien wurde über den Ort der Untersuchung keine Angabe gemacht. Wie durch die Einbeziehungswise Ausschlusskriterien für Diagnosestudien (siehe Abschnitte 4.1.3.4) definiert, wurden in den vorliegenden Bericht nur Vorschulkinder aus der Gesamtbevölkerung ohne Einschränkung auf bekannte Risikofaktoren aufgenommen.

Vergleich von Untersuchern / Screeningprogrammen, verwendete Index- und Referenztests

In 8 Studien wurden verschiedene Untersucher und / oder Screeningprogramme verglichen (siehe Tabelle 24 bis Tabelle 26). Die Tests wurden von unterschiedlichen Berufsgruppen durchgeführt (Krankenschwester, Arzhelferin, angeleitete Hilfskräfte, Augenarzt oder Orthoptist). Die dabei eingesetzten diagnostischen Tests reichten von der Messung der Sehschärfe (Lea-pictures, HOTV-Charts, Snellen-E-Test, STYCAR-graded-balls, STYCAR-single-letter-matching-Test, Polaroid-mirror-Test, Kay's pictures, HOTV-Einzelsehzeichen, Cardiff-Test) über die Messung des binokularen Sehens (Frisby plates, Random-dot-Stereotest, Lang-II-Random-dot-Stereotest, Worth-4-dot Test, Titmus-Test), Messung von Refraktionsstörungen (Autorefraktor, Photorefraktometrie, Skiaskopie) bis zum Nachweis von Sehachsenabweichungen mit dem Abdecktest, Prismen-Basis-Außen-Test und zu unterschiedlichen Kombinationen aus den oben beschriebenen Tests.

Zur Überprüfung der Ergebnisse diente in 4 Studien die Untersuchung eines Augenarztes bzw. Orthoptisten, in 2 Studien wurde die Refraktionsbestimmung in Zykloplegie wiederholt. In 2 weiteren Studien wurde der Indextest mit der als Goldstandard geltenden zykloplegischen Skiaskopie verglichen, oder der gleiche Sehtest wurde von einem Orthoptisten anstelle einer Krankenschwester durchgeführt.

Die Studie Williams 2001 bewertete ein weniger intensives Screening im Vergleich zu einem intensiven Screening (5 Einladungen zum Sehscreening im Alter von 8, 12, 18, 25 und 31 Monaten). Die Testeigenschaften der beiden Strategien wurden im Vergleich mit der Referenzuntersuchung im Alter von 37 Monaten ermittelt. In der Studie wurden unter anderem die Testeigenschaften einzelner Tests (und deren Kombinationen) zu verschiedenen Screeningzeitpunkten bestimmt. Dies erlaubte einen Vergleich der Testgüte der gleichen Testbatterie in Abhängigkeit vom Kindesalter.

In einer weiteren Studie (Eibschitz-Tsimhoni 2000) wurden diagnostische Kenngrößen eines Screeningprogramms in einer Region mit institutionalisiertem Screening ermittelt. Hier wurde das Zielkriterium Amblyopiehäufigkeit 5,5–7 Jahre nach dem Screening erhoben.

Diagnostik der Sehschärfe, verwendete Index- und Referenztests

8 der eingeschlossenen Diagnosestudien bewerteten die diagnostische Validität verschiedener Sehschärfepfprüfverfahren (siehe Tabelle 27 bis Tabelle 37).

Als Indextest diente dabei ein Sehschärfepfprüfverfahren nach dem Snellen-Prinzip (Snellen-E-Test, H-Test, Lea-Test, C-Test, R5-Test, HOTV-Test). Eine Studie, die einen computerbasierten STYCAR-Sehtest evaluierte, überprüfte die Ergebnisse mit dem gleichnamigen Standardsehtest (Briscoe 1998). In 3 Studien wurde das Sehschärfepfprüfverfahren (Indextest) mit einer klinischen Untersuchung als Referenztest verglichen (klinische Untersuchung mit Sehschärfepfprüfung bei Friendly 1978 oder ohne Sehschärfepfprüfung bei Hohmann 1990, Bertuzzi 2006). Miller 1999 bewertete den Lea-Test. Als Referenztest wurde die zykloplegische Autorefraktometrie eingesetzt. 2 weitere Studien setzten unter anderem die Skiaskopie beziehungsweise Photorefraktion ohne Zykloplegie und den Abdecktest als Referenzverfahren ein (Rüssmann 1990, Simons 1996). Insgesamt verwendeten 4 Studien, in denen Sehschärfemessverfahren bewertet wurden, als Referenztest auch eine Sehschärfepfprüfung (Briscoe 1998, Friendly 1978, Carl 1994, Simons 1996). Der Referenztest bei Rüssmann 1990 wurde dabei nicht eindeutig beschrieben.

Diagnostik von Refraktionsstörungen, verwendete Index- und Referenztests

Von den insgesamt 27 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien bewerteten 9 die diagnostische Güte automatischer Refraktionsverfahren als Indextest (siehe Tabelle 30 bis Tabelle 38).

Die Untersuchung der Refraktion (Indextest) erfolgte dabei immer ohne Zykloplegie entweder mit einem Photo- oder Videorefraktometer (beide ermöglichen eine binokulare Refraktionsmessung und Messung der Augenfehlstellung) oder Autorefraktometer (die

Refraktionsmessung erfolgt monokular direkt am Auge, weshalb Augenfehlstellungen damit nicht beurteilt werden können).

Zur Abklärung beziehungsweise Überprüfung des Ergebnisses (Referenztest) fand in 5 Studien eine zyклоplegische Refraktionsbestimmung mit dem Retinoskop Verwendung (Hamer 1992, Hope 1994, Miller 1999, Ottar 1995, Schworm 1997).

In der Studie von Miller 1999 kam als Referenztest die zyклоplegische Autorefraktometrie zum Einsatz. Deren Refraktionsergebnisse wurden jedoch mit einer zyклоplegischen Skiaskopie verglichen. Waren die Ergebnisse vergleichbar, wurde die Messung mit dem Autorefraktometer verwendet. Dies wurde mit der besseren Reproduzierbarkeit automatischer Messungen gegenüber den manuellen Messungen begründet. In 3 Studien wurde eine klinische oder orthoptische Untersuchung mit Skiaskopie ohne Zyκλοplegie (Chan 1996, Kennedy 1995) oder ohne Refraktionsbestimmung durchgeführt (Barry 2001). In einer weiteren Studie wurde eine zyκλοplegische Autorefraktion als Referenztest eingesetzt (Angi 1993).

Zwar erschienen die Ergebnisse bei 5 der oben angeführten Studien (Hamer 1992, Hope 1994, Miller 1999, Ottar 1995, Schworm 1997) insofern vergleichbar, als hier verschiedene Refraktionsmessverfahren an einem ähnlichen Referenztest gemessen wurden (der Skiaskopie in Zyκλοplegie), jedoch zeigt sich bei genauer Betrachtung der Referenzuntersuchungen, dass diese ganz unterschiedliche Populationen definierten: Es wurden eben nicht vergleichbare Refraktionsstörungen gemessen, sondern in jeweils unterschiedlichen Kombinationen wurden diese auf bestimmte Refraktionsstörungen eingeschränkt (nur Astigmatismus in Kombination mit Hypermetropien bei Miller 1999, nur Hypermetropien / Anisometropien bei Hope 1994), oder es wurde zusätzlich auf Strabismus und / oder Fehlbildungen untersucht (Hope 1994, Ottar 1995, Schworm 1997). Zusätzlich unterschied sich das Kindesalter teilweise erheblich (von 6 bis 9 Monate alten Kindern bei Hope 1994 bis zu im Mittel 61,7 Monate alten Kindern bei Schworm 1997).

Diagnostik des Binokularsehens, verwendete Index- und Referenztests

Das beidäugige Sehen wurde in insgesamt 7 Studien evaluiert (siehe Tabelle 33 bis Tabelle 35).

Die Untersuchung des Binokularsehens erfolgte in 3 Studien mit dem Random-dot-Stereotest als Indextest (Hope 1990, Simons 1996, Briscoe 1998). Außerdem wurden der Lang-Stereotest (Lang-II-Stereotest bei Huynh 2005, Lang-I-Stereotest bei Rüssmann 1990), der Deka-Stereotest (Rüssmann 1990), der Polaroid-Suppression-Test (Pott 1998), der Titmus-Test (Walraven 1975) und der Small-target-binocular-suppression-Test (Simons 1996) bewertet.

Die Wahl des Referenztests bei der Untersuchung des binokularen Sehvermögens hängt davon ab, welche hierarchische Stufe dieser Sehleistung geprüft werden soll (Simultansehen beider Augen als einfachste Funktion, Fusion der Bilder beider Augen und Stereopsis mit

räumlichem Seheindruck). Ein Goldstandard für das Binokularsehen an sich ist schon aufgrund der unterschiedlichen Sinneseindrücke nicht zu erwarten. So finden sich in den Studien die unterschiedlichsten Tests als Referenzverfahren: Standard-Random-dot-Stereotest, zyktoplegische Autorefraktion, Abdecktest, Skiaskopie ohne Zyktoplegie, Sehschärfepfung mit oder ohne Abdecktest und der TNO-Test. Am häufigsten wurde dabei der Abdecktest eingesetzt (Hope 1990, Huynh 2005, Rüssmann 1990, Simons 1996). In den Studien Hope 1990 und Rüssmann 1990 wurde die genaue Verwendung des Referenztests nicht eindeutig beschrieben.

5.4.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Alle Studien wurden bei anfänglich unbekanntem Sehstatus durchgeführt, sodass diesbezüglich von einer Anwendungssituation ausgegangen werden kann. In Angi 1993 wurden die Sensitivität und Spezifität auf Basis der Anzahl der untersuchten Augen berechnet, alle anderen Querschnittsstudien verwendeten die Anzahl der untersuchten Kinder. Somit konnte für die statistische Analyse für fast alle Studien eine adäquate Auswertungseinheit herangezogen werden. Die Gütekriterien der verschiedenen Testverfahren waren entweder direkt angegeben oder konnten aus Angaben in den Publikationen berechnet werden. In 10 von 27 Studien wurden Angaben zur gegenseitigen Verblindung der Ergebnisse von Index- und Referenztest beziehungsweise zur gegenseitigen unabhängigen Testdurchführung gemacht. In diesen Studien konnte eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis des Ergebnisses des jeweils anderen Testverfahrens durch den Untersucher hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Die restlichen Studien machten keine klaren Angaben zur gegenseitigen unabhängigen Testdurchführung. In einer Vielzahl der Studien fehlten Angaben zu wesentlichen Aspekten der Durchführung, Auswertung und Interpretation der Testverfahren. Das Hauptproblem stellte in den meisten Studien der Referenztest dar. Beispielsweise ist von vielen der eingesetzten Referenzmethoden unklar, inwieweit sie als Referenzverfahren hinreichende diagnostische Güte besitzen (zum Beispiel die Refraktionsbestimmung ohne Zyktoplegie).

Ein weiteres Problem bestand in den unterschiedlichen Schwellenwerten der verschiedenen Testverfahren, die für den Index- und Referenztest uneinheitlich definiert waren (siehe dazu Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38, Tabelle 39). Spezielle Aspekte der Studien- und Publikationsqualität einzelner Studien werden im Folgenden beschrieben.

Vergleich von Untersuchern / Screeningprogrammen

In der Studie von De Becker 1992 wurden nicht alle Testnegativen nachuntersucht, sondern nur eine zufällige Stichprobe von 200 Kindern (entsprechend 1,8 % aller unauffällig getesteten Kinder). Die Berechnung der Testgüte basiert bei Kennedy 1995 ebenfalls auf der Hochrechnung einer Stichprobe von 20 % aus der Gruppe der screeningnegativen Kinder, was in beiden Fällen zu einer tendenziellen Unterschätzung der falsch-negativen Testergebnisse und folglich zu einer Überschätzung der Sensitivität führen kann.

Bezüglich der Studie Eibschitz-Tsimhoni 2000 muss angemerkt werden, dass die Berechnung auf dem Ausschluss der Kinder beruht, die das Screeningprogramm nicht wahrgenommen hatten (180 Nichtteilnehmer und 808 Teilnehmer). Weil „Nichtteilnehmer“ in jedem Screeningprogramm möglich sind und dies letztlich eine Eigenschaft des Programms selbst darstellt, sollten diese bei der Beurteilung der Kenngrößen des Programms zumindest ergänzend berücksichtigt werden (sogenannte Intention-to-screen-Auswertung).

Bei Williams 2001 wurden unter anderem die Testeigenschaften von einzelnen Tests (und deren Kombinationen) zu verschiedenen Screeningzeitpunkten bestimmt. Hierfür wurde nur ein Teil der gescreenten Kinder ausgewertet, nämlich die Kinder, die allen Screeningeinladungen gefolgt waren und die Referenzuntersuchung im Alter von 37 Monaten wahrgenommen hatten – das war bei 876 Kindern der Fall, entsprechend 43 % der in die Screeninggruppe eingeschlossenen 2029 Kinder. In der gleichen Studie wurde die Testgüte einzelner Tests (und Kombinationen aus diesen) aus der Testbatterie des Referenztests bestimmt, so wie dieser im Kindesalter von 37 Monaten durchgeführt worden war. Hierbei wurde somit der jeweilige Test gegen sich selbst validiert, was zu schwer interpretierbaren Ergebnissen führt.

Diagnostik der Sehschärfe

Selbst wenn die zykloplegische Skiaskopie den Goldstandard bei der Refraktionsbestimmung darstellt, kann diese Methode nicht ohne Weiteres als sinnvolle Referenzmethode bei der Bewertung von Sehschärfepförfverfahren herangezogen werden. Zumindest lässt sich so nicht die Frage beantworten, wie gut ein Sehtest die Sehschärfe zu messen in der Lage ist. Die bei Miller 1999 gefundene Konstellation beantwortet eher die Frage, wie gut ein Sehtest potenziell amblyogene Refraktionsanomalien entdecken kann – in der Studie Miller 1999 wurden diese auf das Erkennen eines Astigmatismus beschränkt, und folgerichtig wurde in dieser Studie die Sehschärfeprüfung im unkorrigierten Zustand durchgeführt. Mit der Zielsetzung, Amblyopien zu entdecken, werden Sehtests sinnvollerweise im bestkorrigierten Zustand durchgeführt.

In der Studie Carl 1994 wurden die beiden verglichenen Testverfahren beide einmal als Index- und das andere Mal als Referenzmethode eingesetzt – eine Begründung dieses Vorgehens wurde aus der Publikation nicht ersichtlich.

In einigen Studien wurden der Referenztest selbst (Rüssmann 1990) oder die Schwellenwerte des Referenztests (Friendly 1978) nicht eindeutig definiert. Bei Simons 1996 wurden die erforderlichen Zahlenangaben für die Vierfeldertafel nicht klar beschrieben.

Diagnostik von Refraktionsstörungen

Die Definition „positives Testergebnis“, das heißt der Schweregrad der Sehstörung, der mit dem jeweiligen Test entdeckt werden sollte, wurde in 6 der 9 Studien relativ uneinheitlich oder unklar definiert. Miller 1999, Chan 1996 und Schworm 1997 verwendeten jedoch

identische Schwellenwerte für Index- und Referenztest innerhalb der Studie (siehe Tabelle 38).

Diagnostik des Binokularsehens

Die Definition „positives Testergebnis“, das heißt der Schweregrad der Sehstörung, der mit dem Test identifiziert werden sollte, wurde in 2 Studien mit ca. 600 Winkelsekunden angegeben (Random-dot-E-Stereotest bei Briscoe 1998, Lang-II-Stereotest bei Huynh 2005). Der Titmus-Stereotest galt bei Walraven 1975 als bestanden, wenn das Kind nach den Flügeln der Stubenfliege griff (Schwellenwert: 200 Winkelsekunden). In den 4 verbleibenden Studien wurde die Definition des Schwellenwerts nicht klar beschrieben (Hope 1990, Pott 1998, Rüssmann 1990, Simons 1996). Bei Hope 1990 und Rüssmann 1990 wurde auch der Referenztest nicht eindeutig beschrieben.

In 4 weiteren Studien (Hope 1990, Huynh 2005, Rüssmann 1990, Simons 1996) wurde unter anderem der Abdecktest als Referenztest eingesetzt. Dieser Test stellt eine Goldstandardmethode bei der Untersuchung des latenten und manifesten Strabismus dar. Stereotests bewerten hingegen die unterschiedlichen Qualitätsstufen des Binokularsehens (mit ihnen kann zum Beispiel kleinwinkliges Schielen als Ursache für eine Amblyopie aufgedeckt werden).

Walraven 1975 beschrieb als Referenztest den TNO-Stereotest. Als Indextest diente der Titmus-Stereotest (Titmus-Fliege).

Bei Simons 1996 beruhen die Ergebnisse zur Testgüte auf einer Studienpopulation mit genau einem auffälligen Kind.

Zusammenfassend wurde die Studienqualität bei 23 von 27 Diagnosestudien als mit „groben Mängeln“ behaftet eingestuft, 4 Studien wurden mit „leichten Mängeln“ bewertet. Die Qualität der Studiendurchführung bzw. der Berichterstattung erwies sich in mehrfacher Hinsicht als eingeschränkt. In 16 Studien war die gegenseitige Verblindung der jeweils zuerst erhobenen Testergebnisse nicht klar beschrieben bzw. in 1 Fall definitiv nicht gegeben. Die Darstellung nicht interpretierbarer bzw. nicht durchgeführter Tests fehlte in einem Großteil der Studien (13 Studien) oder war nicht klar beschrieben (3 Studien). Ein häufiges Problem der Diagnosestudien war die fehlende Eignung des Referenztests. Viele Referenzuntersuchungen besaßen nicht die diagnostische Güte, um als Goldstandard zu gelten (zum Beispiel die Skiaskopie ohne Zykloplegie), oder sie wurden ungenau beschrieben. Bei ca. einem Drittel der Vergleiche (22 von 63) war der Indextest oder eine Komponente des Indextests auch Bestandteil des Referenztests, was (je nach logischer Verknüpfung der Testergebnisse innerhalb der Testkombination bezüglich der Definition eines positiven Tests) zu schwer interpretierbaren Ergebnissen bezüglich der Sensitivität oder Spezifität führte. Ein weiteres Problem waren die unterschiedlichen Schwellenwerte, die den Grad einer Sehstörung definierten. Die Schwellenwerte unterschieden sich oft nicht nur zwischen den Studien, sondern wurden auch für Index- und Referenztest uneinheitlich definiert.

Die tabellarische Darstellung wichtiger Studiencharakteristika (Basisdaten, Beschreibung der Testverfahren, wesentliche Aspekte der Studien- und Publikationsqualität) folgt in ihrer Reihenfolge den 4 gefundenen Testkategorien: (I) Vergleich von Untersuchern / Screeningprogrammen, (II) Sehschärfenprüfverfahren, (III) Verfahren zur Messung der Refraktion und des (IV) Binokularsehens.

Tabelle 24: Charakteristika der Diagnosestudien (Bewertung verschiedener Untersucher / Screeningprogramme)

Studie	Studiendesign	Reihenfolge der Tests	Anzahl eingeschlossener Kinder	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielkriterien
Chui 2004	Querschnittstudie	I → R ^a	178	Kanada ^b	Testgüte, Testdauer (I)
De Becker 1992	Querschnittstudie	I → R	11 734 (10 932 negativ und 802 positiv getestet; eine randomisierte Probe von 200 negativ getesteten und 45 positiv getesteten Kindern wurde für die Goldstandarduntersuchung herangezogen)	Kanada, 13 Ambulanzen und Augenarztpraxen	Testgüte, Testdauer (R)
Eibschitz-Tsimhoni 2000	Längsschnittstudie (retrospektiv)	I → R	988	Israel, Child Welfare Clinic	Testgüte
Kennedy 1995 ¹	Querschnittstudie	I → R	1 245	Kanada, Kindergarten	Testgüte
Rasmussen 2000	Querschnittstudie	I → R	400	Schweden, Ambulanz	Testgüte
Spowart 1998	Querschnittstudie	I → R	766	Schottland, 22 Grundschulen	Testgüte
Wick 1975	Querschnittstudie	unklar	1 613	USA, Grundschule	Testgüte
Williams 2001	Längsschnittstudie (prospektiv)	I → R	2 029 wurden in die Interventionsgruppe (Screeninggruppe) randomisiert (davon wurden 876 Kinder, die an jedem Screeningtermin teilnahmen, ausgewertet)	Großbritannien, Forschungseinrichtung	Testgüte
<p>a: Zuerst der Indextest (I), anschließend der Referenztest (R). b: Keine Angabe zum Untersuchungsort. 1: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum zweiten Mal gelistet. I: Indextest R: Referenztest</p>					

Tabelle 25: Basisdaten der Diagnosestudien (Bewertung verschiedener Untersucher / Screeningprogramme)

Studie	Anzahl nicht ausgewerteter Kinder ^a	Alter (Monate, Mittelwert und / oder Altersverteilung ^b)	Geschlecht w / m (%) ^c	Population (laut Studienangabe)	Ausschlusskriterien
Chui 2004	37 (von 178)	35–58	keine Angabe	Vorschulkinder rekrutiert aus „Public Health Wellness Sessions“ einer ländlichen Gemeinde	bekannte Nebenwirkungen auf pupillenerweiternde Augentropfen
De Becker 1992	43 (von 200)	54–66	keine Angabe	Vorschulkinder, die sich für die Schule anmeldeten	fehlende Motivation, akute Augenkrankheiten
Kennedy 1995 ¹	8 (von 1 253)	Kindergartenkinder (keine weiteren Angaben)	keine Angabe	Kindergartenkinder	behinderte Kinder
Rasmussen 2000	137 (von 400)	36–47	keine Angabe	randomisiert ausgewählte Kinder, die 1990 geboren wurden und Anfang 1993 im Kreis Uppsala wohnten	keine Angabe
Spowart 1998	48 (von 766)	60–71	keine Angabe	Grundschüler aus Glasgow, ungeachtet der Anamnese	keine Angabe
Wick 1975	0	Kindergartenkinder bis 72	keine Angabe	Kindergartenkinder	keine Angabe
Williams 2001	1 468 (von 3 490) 946 (von 2 029) ^d	8–37	47,6 / 52,4 46,6 / 53,4 ^d	Kinder der „Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood“, geboren zwischen 1. April 1991 und 31. Dezember 1991	teilnehmende Geschwister an der Studie
Eibschitz-Tsimhoni 2000	180 (von 988)	1. Screening: 12–30 2. Nachuntersuchung: 96–107	keine Angabe	Kinder aus 16 Schulen aus dem Bezirk Haifa in Israel, die zwischen 1988 und 1990 an einem Sehscreening teilnahmen	Kinder, die neu in den Bezirk Haifa zogen
<p>a: Falls Anzahl > 0, in Klammern die Anzahl der primär in die Studie eingeschlossenen Kinder. b: Mittelwert oder Altersverteilung je nach Angabe in Studie. c: Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der primär in die Studie eingeschlossenen Kinder. d: Betrifft die Auswertungen des intensiven Screeningarms vor dem 37. Lebensmonat. Ausgewertet wurden nur Kinder, die alle Screeninguntersuchungen wahrgenommen hatten. 1: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum ersten Mal gelistet w: weiblich m: männlich</p>					

Tabelle 26: Studien- bzw. Publikationsqualität der Diagnosestudien (Bewertung verschiedener Untersucher / Screeningprogramme)

Studie	Überprüfung (Index)Test- ergebnis ^a	Kontinuität Referenztest ^b	Auswertung- seinheit ^c	Verblindung bzw. gegenseitig unabhängige Testdurch- führung ^d	Darstellung und Dokumentation nicht interpretier- barer bzw. nicht durchgeführter Tests	Zuverlässiger Referenztest	Biometrische Qualität ^e
Chui 2004	ja	ja	adäquat	ja	nein	ja	leichte Mängel
De Becker 1992	ja	ja	adäquat	ja	nein	ja	leichte Mängel
Eibschitz-Tsimhoni 2000	ja	nein	adäquat	unklar	unklar	unklar	grobe Mängel
Kennedy 1995 ¹	ja	ja	adäquat	ja	ja	unklar	leichte Mängel
Rasmussen 2000	ja	ja	adäquat	ja	ja	unklar	leichte Mängel
Spowart 1998	ja	ja	adäquat	unklar	ja	unklar	grobe Mängel
Wick 1975	ja	ja	adäquat	nein	ja	unklar	grobe Mängel
Williams 2001	ja	unklar	adäquat	(ja) ^f	unklar	unklar	grobe Mängel

Diese Tabelle enthält eine Auswahl der wichtigsten von insgesamt 14 Bewertungsaspekten für Diagnosestudien (siehe QUADAS [52]) sowie die Angabe zur „Auswertungseinheit“.

a: Abklärung des Ergebnisses des Indextests mit einem anderen Test (Referenztest) für die gesamte Stichprobe oder einen zufällig ausgewählten Teil der Stichprobe.

b: Verwendung desselben Referenztests unabhängig vom Ergebnis des Indextests für die gesamte Stichprobe oder einen zufällig ausgewählten Teil der Stichprobe.

c: Inadäquat, falls Augen verwendet wurden.

d: Bezieht sich auf beide Tests; einer von beiden Tests wird je nach Reihenfolge immer unabhängig vom anderen Test durchgeführt.

e: Qualitätskriterien und Angaben zur biometrischen Qualität sind in Anhang E einzusehen.

f: Vermutlich verblindet. In der Publikation zu den Therapieergebnissen [47] wird für das gleiche Kollektiv die Untersuchung als „verblindet“ beschrieben.

1: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum ersten Mal gelistet.

Tabelle 27: Charakteristika der Diagnosestudien (Sehschärfeprüfverfahren)

Studie	Studiendesign	Reihenfolge der Tests	Anzahl der Vorschulkinder	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielkriterien
Bertuzzi 2006	Querschnittstudie	I → R ^a	149	Italien, ophthalmologisches Institut der Universität	Testgüte, Testdauer (I)
Briscoe 1998 ¹	Querschnittstudie	I → R	292	Israel, 7 Kindergärten	Testgüte
Carl 1994	Querschnittstudie	I → R	673	Deutschland, Vorschuleinrichtung	Testgüte
Friendly 1978	Querschnittstudie	randomisiert	633 ^b	USA, 35 Vorschuleinrichtungen	Testgüte, Testdauer (I)
Hohmann 1990	Querschnittstudie	unklar	518	Deutschland, 5 Kindergärten	Testgüte
Miller 1999 ¹	Querschnittstudie	I → R	279	USA, 7 HSC oder CC	Testgüte
Rüssmann 1990 ¹	Querschnittstudie	I → R	254	Deutschland, 5 Kindergärten	Testgüte, Testdauer (I)
Simons 1996 ¹	Querschnittstudie	I → R	114	USA, 1 Vorschuleinrichtung	Testgüte, Testdauer (I,R)
<p>I: Indextest R: Referenztest a: Reihenfolge der Tests: zuerst der Indextest (I), anschließend (→) der Referenztest (R). b: 633 Kinder wurden ursprünglich eingeschlossen, davon nahmen 408 am Screening und der klinischen Untersuchung teil (zykloplegische Skiaskopie). 1: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum ersten Mal gelistet. CC: Community Centres (Gemeindezentrum) HSC: Head Start Centres</p>					

Tabelle 28: Basisdaten der Diagnosestudien (Sehschärfeprüfverfahren)

Studie	Anzahl nicht ausgewerteter Vorschulkinder^a	Alter (Monate, Mittelwert und / oder Altersspanne^b)	Geschlecht w / m (%)^c	Population (laut Studienangabe)	Ausschlusskriterien
Bertuzzi 2006	6 (von 149)	38–54	keine Angabe	Kindergartenkinder, die sich noch keinem Sehtest und keiner ophthalmologischen Untersuchung unterzogen haben	fehlende Kooperation
Briscoe 1998 ¹	2 (von 292)	48–83	keine Angabe	Kindergartenkinder	fehlende Kooperation
Carl 1994	23 (von 673)	54–95	51,6 / 48,4	Kinder die an Vorschuluntersuchung teilnahmen	fehlende Kooperation
Friendly 1978	178 (von 633) ^d 200 (von 633) ^e	30–83	keine Angabe	farbige Kinder aus der Mittelschicht und aus Familien mit unterem Einkommen; zusätzlich wurde eine Gruppe Kinder mit weißer Hautfarbe aus der Oberschicht eingeschlossen	keine Angabe
Hohmann 1990	104 (von 518)	36–78	keine Angabe	Kindergartenkinder	keine Angabe
Miller 1999 ¹	34 (von 279)	36–71	keine Angabe	gesunde ophthalmologisch unauffällige Kinder	Alter: jünger als 3 oder älter als 5, Frühförderung, Augenkrankheiten, Brillenträger
Rüssmann 1990 ¹	49 (von 254)	unklar, 55 der 254 Kinder waren 72 Monate alt	keine Angabe	Kindergartenkinder	keine Angabe
Simons 1996 ¹	2 (von 114)	53; 36–71	keine Angabe	Vorschulkinder	fehlende Kooperation, Augenkrankheiten
<p>a Falls Anzahl > 0 → in Klammern die Anzahl der primär in die Studie eingeschlossenen Kinder. b Mittelwert oder Altersspanne, je nach Angabe in Studie. c Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der primär in die Studie eingeschlossenen Kinder. d Angaben beziehen sich auf den E-Test. e Angaben beziehen sich auf den Lea-Test. 1 Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum ersten Mal gelistet. w weiblich m: männlich</p>					

Tabelle 29: Studien- bzw. Publikationsqualität der Diagnosestudien (Sehschärfeprüfverfahren)

Studie	Überprüfung (Index)Test-ergebnis ^a	Kontinuität Referenztest ^b	Auswertungseinheit ^c	Verblindung bzw. gegenseitig unabhängige Testdurchführung ^d	Darstellung und Dokumentation nicht interpretierbarer bzw. nicht durchgeführter Tests	Zuverlässiger Referenztest	Biometrische Qualität ^e
Bertuzzi 2006	ja	ja	adäquat	unklar	nein	nein	grobe Mängel
Briscoe 1998 ¹	ja	ja	adäquat	ja	nein	unklar ^f	leichte Mängel
Carl 1994	ja	ja	adäquat	unklar	nein	unklar ^g	grobe Mängel
Friendly 1978	ja	ja	adäquat	unklar	ja	unklar ^h	grobe Mängel
Hohmann 1990	ja	ja	adäquat	unklar	ja	nein	grobe Mängel
Miller 1999 ²	ja	ja	adäquat	ja	ja	nein	grobe Mängel
Rüssmann 1990 ¹	ja	ja	adäquat	unklar	ja	nein	grobe Mängel
Simons 1996 ¹	ja	ja	adäquat	ja	nein	nein	grobe Mängel

Diese Tabelle enthält eine Auswahl der wichtigsten von insgesamt 14 Bewertungsaspekten für Diagnosestudien (siehe QUADAS [52]) sowie die Angabe zur „Auswertungseinheit“.

a: Abklärung des Ergebnisses des Indextests mit einem anderen Test (Referenztest) für die gesamte Stichprobe oder einen zufällig ausgewählten Teil der Stichprobe.

b: Verwendung desselben Referenztests unabhängig vom Ergebnis des Indextests für die gesamte Stichprobe oder einen zufällig ausgewählten Teil der Stichprobe.

c: Inadäquat, falls Augen verwendet wurden.

d: Bezieht sich auf beide Tests; einer von beiden Tests wird je nach Reihenfolge immer unabhängig vom anderen Test durchgeführt.

e: Qualitätskriterien und Angaben zur biometrischen Qualität sind in Anhang E einzusehen.

f: Standard-Snellen-Test wurde als Referenztest eingesetzt.

g: C-Test wurde als Referenztest eingesetzt.

h: Eine klinische Untersuchung einschließlich E-Test und Lea-Test wurde als Referenztest eingesetzt.

1: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum ersten Mal gelistet.

2: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum zweiten Mal gelistet.

Tabelle 30: Charakteristika der Diagnosestudien (Refraktionsverfahren)

Studie	Studiendesign	Reihenfolge der Tests	Anzahl getesteter Vorschulkinder	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielkriterien
Angi 1993	Querschnittstudie	I → R ^a	212	Italien, 2 Krabbelgruppen	Testgüte, Testdauer (I)
Barry 2001	Querschnittstudie	I → R	427	Deutschland, 29 Kindergärten	Testgüte
Chan 1996	Querschnittstudie	R → I ^b	361	Hongkong, 2 Kindergärten	Testgüte
Hamer 1992	Querschnittstudie	I → R	92	USA ^c	Testgüte
Hope 1994	Querschnittstudie	I → R	368	Neuseeland, Ambulanzen	Testgüte
Kennedy 1995 ²	Querschnittstudie	I → R	1 253	Kanada, Kindergärten	Testgüte
Miller 1999 ²	Querschnittstudie	I → R	279	USA, 7 „Head Start Centre“ oder „Community Centres“	Testgüte
Ottar 1995	Querschnittstudie	I → R	1 003	USA, spezialisierte „Health Centres“ und Kinderärzte	Testgüte
Schworm 1997	Querschnittstudie	I → R	180	Deutschland, Kindergärten und Krabbelgruppen	Testgüte
<p>a: Zuerst der Indextest (I), anschließend der Referenztest (R). b: Zuerst der Referenztest (R), anschließend der Indextest (I). c: Keine Angabe zum Untersuchungsort. 2: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum zweiten Mal gelistet. I: Indextest R: Referenztest</p>					

Tabelle 31: Basisdaten der Diagnosestudien (Refraktionsverfahren)

Studie	Anzahl nicht ausgewerteter Vorschulkinder ^a	Alter (Monate, Mittelwert und / oder Altersspanne ^b)	Geschlecht w / m (%) ^c	Population (laut Studienangabe)	Ausschlusskriterien
Angi 1993	14 (von 212)	43±7	48 / 52	konsekutiv ausgewählte Kinder	fehlende Kooperation
Barry 2001	23 (von 427)	36–47	keine Angabe	Kinder ungeachtet der Anamnese	fehlendes Einverständnis
Chan 1996	0	36–65	keine Angabe	Kindergartenkinder	keine Angabe
Hamer 1992	0	8,4 (2–47)	keine Angabe	Kinder rekrutiert aus PEC und KÄ	keine Angabe
Hope 1994	90 (von 368)	6–9	47 / 53	Kleinkinder verschiedener ethnischer Abstammung	keine Angabe
Kennedy 1995 ²	8 (von 1 253)	unklar (Kindergartenkinder)	keine Angabe	Kindergartenkinder	behinderte Kinder
Miller 1999 ²	34 (von 279)	36–71	keine Angabe	gesunde ophthalmologisch unauffällige Kinder	Alter: jünger als 3 und älter als 5 Jahre, Frühförderung, Augenkrankheiten, Brillenträger
Ottar 1995	54 (von 1 003)	28,7 (6–59)	49 / 51	gesunde ophthalmologisch unauffällige Kinder	kürzlich stattgefunden ophthalmologische Untersuchung, ophthalmologische Vorerkrankung und / oder systemische Erkrankung, kleiner PD, fehlende Kooperation
Schworm 1997	10 (von 180)	61,7 (3–84)	keine Angabe	gesunde ophthalmologisch unauffällige Kinder	Fixationsprobleme

a: Falls Anzahl > 0, wird in Klammern die Anzahl der primär in die Studie eingeschlossenen Kinder beschrieben.
b: Mittelwert und / oder Altersspanne, je nach Angabe in der Studie.
c: Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der primär in die Studie eingeschlossenen Kinder.
2: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum zweiten Mal gelistet.
w: weiblich m: männlich KÄ: Kinderärzte PEC: Parent Education Classes – Weiterbildung für Eltern PD: Pupillendurchmesser

Tabelle 32: Studien- bzw. Publikationsqualität der Diagnosestudien (Refraktionsverfahren)

Studie	Überprüfung (Index)Test-ergebnis ^a	Kontinuität Referenztest ^b	Auswertungseinheit ^c	Verblindung bzw. gegenseitig unabhängige Testdurchführung ^d	Darstellung und Dokumentation nicht interpretierbarer bzw. nicht durchgeführter Tests	Zuverlässiger Referenztest	Biometrische Qualität ^e
Angi 1993	ja	ja	inadäquat	ja	ja	nein	leichte Mängel
Barry 2001	ja	ja	adäquat	unklar	unklar	nein	grobe Mängel
Chan 1996	ja	ja	adäquat	unklar	nein	nein	grobe Mängel
Hamer 1992	ja	ja	adäquat	ja	nein	ja	leichte Mängel
Hope 1994	ja	ja	adäquat	ja	nein	ja	grobe Mängel
Kennedy 1995 ²	ja	ja	adäquat	ja	ja	nein	leichte Mängel
Miller 1999 ²	ja	ja	adäquat	ja	ja	ja	grobe Mängel
Ottar 1995	ja	ja	adäquat	unklar	nein	ja	leichte Mängel
Schworm 1997	ja	ja	adäquat	unklar	ja	ja	leichte Mängel
<p>Diese Tabelle enthält eine Auswahl der wichtigsten von insgesamt 14 Bewertungsaspekte für Diagnosestudien (siehe QUADAS [52]) sowie die Angabe zur „Auswertungseinheit“.</p> <p>a: Abklärung des Ergebnisses des Indextests mit einem anderen Test (Referenztest) für die gesamte Stichprobe oder einen zufällig ausgewählten Teil der Stichprobe.</p> <p>b: Verwendung desselben Referenztests unabhängig vom Ergebnis des Indextests für die gesamte Stichprobe oder einen zufällig ausgewählten Teil der Stichprobe.</p> <p>c: Inadäquat, falls Augen verwendet wurden.</p> <p>d: Bezieht sich auf beide Tests; einer von beiden wird je nach Reihenfolge immer unabhängig vom anderen durchgeführt.</p> <p>e: Qualitätskriterien und Angaben zur biometrischen Qualität sind in Anhang E einzusehen.</p> <p>2: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum zweiten Mal gelistet.</p>							

Tabelle 33: Charakteristika der Diagnosestudien (Messverfahren zum Binokularsehen)

Studie	Studiendesign	Reihenfolge der Tests	Anzahl der Vorschulkinder	Land / Versorgungskontext	Relevante Zielkriterien
Briscoe 1998 ²	Querschnittstudie	I → R ^a	292	Israel, 7 Kindergärten	Testgüte
Hope 1990	Querschnittstudie	I → R	176	Neuseeland, Health Clinic	Testgüte
Huynh 2005	Querschnittstudie	I → R	1 765	Australien, 35 Grundschulen	Testgüte
Pott 1998	Querschnittstudie	I → R	201	Niederlande ^c	Testgüte, Testdauer (I, R)
Rüssmann 1990 ²	Querschnittstudie	I → R	254	Deutschland, 5 Kindergärten	Testgüte, Testdauer (I)
Simons 1996 ²	Querschnittstudie	R → I ^b	114	USA, Vorschuleinrichtung	Testgüte, Testdauer (I, R)
Walraven 1975	Querschnittstudie	unklar	129	Niederlande, 2 Krabbelgruppen	Testgüte
<p>a: Zuerst der Indextest (I), anschließend der Referenztest (R). b: Zuerst der Referenztest (R), anschließend der Indextest (I). 2: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum zweiten Mal gelistet. I: Indextest R: Referenztest</p>					

Tabelle 34: Basisdaten der Diagnosestudien (Messverfahren zum Binokularsehen)

Studie	Anzahl nicht ausgewerteter Vorschulkinder^a	Alter (Monate, Mittelwert und / oder Altersspanne^b)	Geschlecht w / m (%)^c	Population (laut Studienangabe)	Ausschlusskriterien
Briscoe 1998 ²	2 (von 292)	48–72	keine Angabe	Kindergartenkinder	fehlende Kooperation
Hope 1990	8 (von 176)	36–48	keine Angabe	Vorschulkinder, die an allgemeiner Vorsorgeuntersuchung teilnahmen	fehlende Kooperation
Huynh 2005	25 (von 1 765)	72–83	keine Angabe	Grundschul Kinder	keine Angabe
Pott 1998	5 (von 201)	60–71	keine Angabe	Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 2 500g und 4 500g und normalem perinatalen Verlauf	Frühgeborene; fehlende Kooperation; technische Gründe
Rüssmann 1990 ²	49 (von 254)	unklar, 55 der 254 Kinder waren 72 Monate alt	keine Angabe	Kindergartenkinder	keine Angabe
Simons 1996 ²	2 (von 114)	53; 36–60	keine Angabe	ophthalmologisch unauffällige Vorschulkinder	fehlende Kooperation, Augenkrankheiten
Walraven 1975	19 (von 129)	24–71	keine Angabe	Klein- und Vorschulkinder	fehlende Kooperation

a: Falls Anzahl >0 => in Klammern die Anzahl der primär in die Studie eingeschlossenen Kinder.
b: Mittelwert oder Altersspanne je nach Angabe in Studie.
c: Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der primär in die Studie eingeschlossenen Kinder.
1: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum ersten Mal gelistet.
2: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum zweiten Mal gelistet.
w: weiblich m: männlich

Tabelle 35: Studien- bzw. Publikationsqualität der Diagnosestudien (Messverfahren zum Binokularsehen)

Studie	Überprüfung (Index)Test- ergebnis ^a	Kontinuität Re- ferenztest ^b	Auswertungs- einheit ^c	Verblindung bzw. gegenseitig unabhängige Testdurch- führung ^d	Darstellung und Dokumentation nicht interpre- tierbarer bzw. nicht durchge- führter Tests	Zuverlässiger Referenztest	Biometrische Qualität ^e
Briscoe 1998 ²	ja	ja	adäquat	ja	nein	unklar	leichte Mängel
Hope 1990	ja	ja	adäquat	ja	ja	nein	grobe Mängel
Huynh 2005	ja	ja	adäquat	unklar	ja	ja	grobe Mängel
Pott 1998	ja	ja	adäquat	unklar	ja	nein	leichte Mängel
Rüssmann 1990 ²	ja	ja	adäquat	unklar	ja	unklar	grobe Mängel
Simons 1996 ²	ja	nein	adäquat	ja	nein	unklar	grobe Mängel
Walraven 1975	ja	ja	adäquat	unklar	nein	unklar	grobe Mängel
<p>Diese Tabelle enthält eine Auswahl der wichtigsten von insgesamt 14 Bewertungsaspekten für Diagnosestudien (siehe QUADAS [52]) sowie die Angabe zur „Auswertungseinheit“.</p> <p>a: Abklärung des Ergebnisses des Indextests mit einem anderen Test (Referenztest) für die gesamte Stichprobe oder einen zufällig ausgewählten Teil der Stichprobe.</p> <p>b: Verwendung desselben Referenztests unabhängig vom Ergebnis des Indextests für die gesamte Stichprobe oder einen zufällig ausgewählten Teil der Stichprobe.</p> <p>c: Inadäquat, falls Augen verwendet wurden.</p> <p>d: Bezieht sich auf beide Tests; einer von beiden Tests wird je nach Reihenfolge immer unabhängig vom anderen Test durchgeführt.</p> <p>e: Qualitätskriterien und Angaben zur biometrischen Qualität sind in Anhang E einzusehen.</p> <p>2: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum zweiten Mal gelistet.</p>							

5.4.3 Ergebnisse zu Testgüte und zeitlichem Aufwand

Testgüte und zeitlicher Aufwand für verschiedene Untersucher und / oder Screeningprogramme

In 8 von 27 Diagnosestudien wurden die Güte verschiedener Tests und Testkombinationen sowie die Anwendung der gleichen Tests von unterschiedlichen Untersuchern unter Screeningbedingungen beurteilt. Als Goldstandard für die Diagnose einer Amblyopie und deren Risikofaktoren kann eine komplette ophthalmologische und / oder orthoptische Untersuchung mit zyклоplegischer Skiaskopie gelten. Die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der verschiedenen Untersucher und / oder Screeningprogramme werden in Abhängigkeit von den verwendeten Referenzverfahren in Tabelle 36 dargestellt.

In den Tabellen wurden alle Angaben zu Sensitivität und Spezifität anhand der Angaben in den Publikationen nachvollzogen (siehe Anhang D). Sofern diese Ergebnisse von den Angaben in der Publikation abwichen, wurden die selbst berechneten Werte berichtet und als „eigene Berechnungen“ in den Tabellen gekennzeichnet.

Auf die Ableitung von prädiktiven Werten wurde aufgrund der methodischen Probleme der Studien verzichtet.

Folgende Vergleiche wurden in den 8 Studien beschrieben (gruppiert nach Indextest):

- Screening durch Krankenschwester mit Visus- und Binokularsehtest versus ophthalmologische / orthoptische Untersuchung mit Sehtest und zyклоplegischer Skiaskopie (Chui 2004, De Becker 1992)
- Screening durch Krankenschwester mit Binokularsehtest versus orthoptische Untersuchung (Rasmussen 2000)
- Screening mit Sehtest durch Krankenschwester versus Orthoptist (Spowart 1998)
- Screening mit Sehtest und Binokularsehtest durch Arzthelferin versus ophthalmologische/orthoptische Untersuchung mit Photoscreener (ohne Zyклоplegie) und Sehtest (Kennedy 1995)
- Screening mit Sehtest, Binokularsehtest und Refraktionsmessung durch angeleitete Hilfskraft versus ophthalmologische und orthoptische Untersuchung (ohne Zyклоplegie) und Sehtest (Wick 1975)
- Mehrmaliges Screening durch Orthoptist und Schuleingangsuntersuchung versus Regelversorgung ohne Screening und Schuleingangsuntersuchung (Williams 2001)
- Screening im Alter von 12 bis 30 Monaten versus Abschlussuntersuchung im Alter von 8 Jahren (Eibschitz-Tsimhoni 2000)

Besondere Aspekte einzelner Studien werden im Folgenden beschrieben.

Chui 2004 differenzierte in der Studie zwischen 2 Altersgruppen: Kinder < 41 Monate und Kinder \geq 41 Monate. Die verwendeten Sehtests zeigten bezüglich der jüngeren Alterskohorte eine höhere Sensitivität (75 % / 50 %) bei niedrigerer Spezifität (68 % / 95 %).

Die Testgüte des Screeningprogramms bei Eibschitz-Tsimhoni 2000 wurde 5,5 bis 7 Jahre nach der Testdurchführung beurteilt. Die Sensitivität des Screeningprogramms (Kindesalter bei Testdurchführung ca. 12 bis 30 Monate) bezüglich Amblyopien lag bei 86 % (95 %-Konfidenzintervall 83–88 %) und die Spezifität betrug 99 % (95 %-Konfidenzintervall 98–99 %). Allerdings blieben bei dieser Berechnung die „Nichtteilnehmer“ (180 von 988) unberücksichtigt.

Bei Spowart 1998 wurde der gleiche Sehtest als Index- und als Referenztest mit jeweils identischen Schwellenwerten von 2 unterschiedlichen Testern eingesetzt – einer Schulschwester und einem Orthoptisten. Bei dem verwendeten Sehtest handelte es sich um den STYCAR-single-letter-matching-Test. Die Ergebnisse der Krankenschwester stimmten, gemessen an den Resultaten des Orthoptisten, in 83 % der auffälligen Kinder (Sensitivität) und in 95 % der unauffälligen Kinder (Spezifität) mit dem Ergebnis de Orthoptisten überein.

Williams 2001 bewertete ein weniger intensives Screening im Vergleich zu einem intensiven Screening. Die Testeigenschaften der beiden Strategien wurden im Vergleich mit der Referenzuntersuchung im Alter von 37 Monaten ermittelt. Das intensive Screening zeigte im Vergleich zur Regelversorgung eine mit 68 % versus 32 % höhere Sensitivität bezüglich Amblyopien und deren Risikofaktoren, bei ähnlicher Spezifität (95 % versus 92 %).

In der gleichen Studie wurden die Testeigenschaften des jeweils gleichen Tests bei verschiedenen Altersgruppen analysiert (diese Ergebnisse beziehen sich nur auf die Gruppe des intensiven Screenings). Im Trend zeigten die Tests eine Zunahme der Sensitivität mit dem Alter bei gleich hoher Spezifität. Beispielsweise erhöhte sich die Sensitivität für die Testkombination aus Abdecktest und Sehtest bezüglich der Amblyopie / Strabismus von 16 % bei 12 Monate alten Kindern auf 47 % bei 31 Monate alten Kindern, wohingegen die Spezifität unverändert hoch ausfiel (12 Monate: 100 %, 31 Monate: 99 %). Die Bestimmung von Refraktionsfehlern zeigte zu den gleichen Zeitpunkten eine jeweils höhere und weniger altersabhängige Sensitivität bezüglich der Entdeckung von Strabismus / Amblyopien (Sensitivität im Alter von 12 Monaten: 62 %; 31 Monate: 64 %; Spezifität im Alter von 12 Monaten: 85 %; 31 Monate: 97 %).

Aus keiner Studie konnten Angaben zum Zeitaufwand für den Vergleich der verschiedenen Untersucher oder Screeningprogramme entnommen werden. In einer Studie wurden jedoch Angaben zum zeitlichen Aufwand des Indextests gemacht (Chui 2004). Dabei wurde für das Krankenschwesterscreening ein Zeitaufwand von im Durchschnitt 5 Minuten angegeben (Sehschärfepfung mit dem Lea-Test und die Prüfung des Stereosehens mit dem Frisby Stereotest). De Becker 1992 gab den Zeitaufwand einer ophthalmologischen und orthoptischen Untersuchung unter Zykloplegie mit mindestens 40 Minuten an (entsprechend der Zeitdauer nach Tropfengabe bis zum Untersuchungsbeginn).

Testgüte und zeitlicher Aufwand für verschiedene Sehschärfemessverfahren

In 8 der 27 Diagnosestudien wurde die Güte verschiedener Sehschärfemessverfahren bewertet. Bezüglich der Indextests fanden sich 3 unterschiedliche Grenzwerte für positive Testergebnisse: 0,5 / 0,7 / 0,8 Dezimalvisus nach Snellen (0,5 bei Briscoe 1998, Miller 1999, Simons 1996, 0,7 bei Rüssmann 1990, Friendly 1978, Carl 1994, 0,8 bei Hohmann 1990, Bertuzzi 2006). Als Referenztests wurden ganz unterschiedliche Verfahren und Kombinationen aus diesen eingesetzt (Sehtests, Refraktionsmessung, Abdecktest, Stereosehtest, klinische Untersuchung), sodass eine einheitliche Schwellenwertangabe nicht möglich war. Zum Beispiel wurde in einer Studie die diagnostische Güte zweier Tests durch gegenseitigen Abgleich ermittelt, indem das R5-Sehtestgerät im Vergleich zum tafelbasierten C-Test bewertet wurde und vice versa (Carl 1994). In einer weiteren Studie wurde eine klinische Untersuchung mit zykloplegischer Skiaskopie und Sehschärfemessung als Referenzmethode eingesetzt (Friendly 1978). Miller 1999 setzte nur die zykloplegische Skiaskopie als Referenzverfahren ein.

Folgende Vergleiche wurden in den 8 Studien beschrieben (gruppiert nach Indextest):

- R5-Test versus C-Test und vice versa (Carl 1994)
- R5-Test versus Skiaskopie ohne Zykloplegie und Abdecktest (Rüssmann 1990)
- Computerbasierter Snellen-Test versus Standard-Snellen-Test und Random-dot-Stereotest basierend auf einer Sehtafel (Briscoe 1998)
- Snellen-E-Test / STYCAR-letter-matching-Test versus klinische Untersuchung inklusive zykloplegischer Skiaskopie und Sehschärfemessung (Friendly 1978)
- Lea-Test versus ophthalmologische Untersuchung mit zykloplegischer Skiaskopie, Abdecktest, Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts (Bertuzzi 2006)
- Lea-Test versus zykloplegische Skiaskopie (Miller 1999)
- Lea-Test und Autorefraktion ohne Zykloplegie versus zykloplegische Skiaskopie (Miller 1999)
- HOTV- oder E-Test (je nach Alter) versus Photorefraktometrie ohne Zykloplegie und Abdecktest (Simons 1996)
- H-Test versus Skiaskopie ohne Zykloplegie (Hohmann 1990)
- C-Test versus Skiaskopie ohne Zykloplegie und Abdecktest (Rüssmann 1990)

Augrund der Heterogenität der Referenz- und / oder Indextestverfahren konnte keine gepoolte Ergebnisdarstellung erfolgen. Die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der verschiedenen Testverfahren werden in Abhängigkeit von den verwendeten Referenzverfahren in Tabelle 37 dargestellt. Besondere Aspekte einzelner Studien werden im Folgenden beschrieben.

In einer Studie (Carl 1994) wurden die beiden verglichenen Testverfahren beide einmal als Index- und das andere Mal als Referenzmethode eingesetzt. Die Sensitivität des R5-Tests

versus den C-Test lag bei 54 %, vice versa lag die Sensitivität des C-Tests bei 84 %. Dass hier unterschiedliche Sensitivitäten gefunden wurden war zu erwarten, da die beiden Tests unterschiedliche Sehfähigkeiten prüfen: Der R5-Test prüft Einzelsehzeichen, der C-Test Reihensehzeichen.

Zum Zeitaufwand für den Vergleich Sehschärfemessung und Photorefraktometrie ohne Zykloplegie konnten aus 1 Studie Angaben entnommen werden (Simons 1996). Der zeitliche Aufwand für die Photorefraktion war dabei deutlich geringer im Vergleich zur Sehschärfemessung mit HOTV- oder E-Test (je 30–60 Sekunden für den STRDS und STBS, 45–60 Sekunden für die Photorefraktion versus 5 Minuten für die Sehschärfemessung). In einer weiteren Studie wurden Angaben zum zeitlichen Aufwand des Indextests gemacht (Rüssmann 1990). Dabei wurde für den C-Test ein durchschnittlicher Zeitaufwand von 10 Minuten pro Kind und für den R5-Test ein durchschnittlicher Zeitaufwand von 3 Minuten pro Kind beschrieben. Friendly 1978 berichtete einen Zeitaufwand für den E-Test von im Durchschnitt 94 Sekunden und für den Lea-Test von 76 Sekunden. Bei Bertuzzi 2006 fand sich der Hinweis, dass die Durchführung des Sehtests (15 Zeilen Lea-Test mit Reihenoptotypen) bei sehr kooperativen Kindern ca. 10 Minuten erforderte.

Testgüte und zeitlicher Aufwand verschiedener Refraktionsverfahren

In 9 der 27 Diagnosestudien wurde die Güte automatischer Refraktionsverfahren (Auto-/ Photo- / Videorefraktometer) ohne Zykloplegie untersucht. Alle identifizierten Studien (bis auf Angi 1993, hier wurden Augen evaluiert) machten Angaben zur Sensitivität und Spezifität auf Basis der untersuchten Kinder. Folgende Vergleiche wurden in den 9 Studien beschrieben (Gruppierung nach Indextest):

- Automatische Refraktionsverfahren (Photo- und Autorefraktometrie) ohne Zykloplegie versus zykloplegische Skiaskopie (Hamer 1992, Hope 1994, Miller 1999, Ottar 1995, Schworm 1997)
- Automatische Refraktionsverfahren (Auto- und Photorefraktometrie) ohne Zykloplegie versus klinische Untersuchung (mit Skiaskopie ohne Zykloplegie oder ohne Refraktionsbestimmung) (Chan 1996, Kennedy 1995)
- Photorefraktometrie ohne Zykloplegie versus klinische Untersuchung mit Skiaskopie ohne Zykloplegie (Chan 1996, Kennedy 1995)
- Autorefraktometrie und Videorefraktometrie ohne Zykloplegie versus zykloplegische Autorefraktometrie (Angi 1993)
- Autorefraktometrie ohne Zykloplegie versus klinische Untersuchung ohne Refraktionsbestimmung (Barry 2001)

Die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der verschiedenen Testverfahren werden in Abhängigkeit von den verwendeten Referenzverfahren in Tabelle 38 dargestellt. Besondere Aspekte einzelner Studien werden im Folgenden beschrieben.

In 5 Studien (Hamer 1992, Hope 1994, Miller 1999, Ottar 1995, Schworm 1997) wurden verschiedene Refraktionsmessverfahren mit einem ähnlichen Referenztest verglichen – der Skiaskopie in Zyклоplegie. Anhand dieser dem Prinzip nach gleichen Referenztests wurden in den Studien unterschiedliche Populationen definiert: In jeweils unterschiedlichen Kombinationen wurden Refraktionsstörungen auf bestimmte Subtypen eingeschränkt (nur Astigmatismus in Kombination mit Hypermetropie bei Miller 1999, nur Hypermetropien / Anisometropien bei Hope 1994), oder es wurde zusätzlich auf Strabismus und / oder Fehlbildungen untersucht (Schworm 1997, Hope 1994, Ottar 1995). Zusätzlich unterschied sich das Kindesalter teilweise erheblich (von 6 bis 9 Monate alten Kindern bei Hope 1994 bis zu im Mittel 61,7 Monate alten Kindern bei Schworm 1997).

Der erforderliche Zeitaufwand wurde bei Angi 1993 für die Untersuchung mit dem Videorefraktor auf 10 bis 15 Kinder pro Stunde geschätzt.

Ergebnisse zur Testgüte und zum zeitlichen Aufwand der Studien, die das Binokularsehen bewerteten

In 7 der 27 Diagnosestudien wurde die Güte subjektiver Messverfahren zum Binokularsehen untersucht. Folgende Vergleiche wurden in den 7 Studien beschrieben (Reihenfolge nach Indextest):

- Lang-II-Stereotest versus Abdecktest (Huynh 2005)
- Lang-II-Stereotest versus Sehschärfemessung (Huynh 2005)
- Lang-II-Stereotest versus zyклоplegische Autorefraktion (Huynh 2005)
- Small-target-binokular-suppression-Test versus Abdecktest, Sehschärfemessung und Photorefraktometrie ohne Zyклоplegie (Simons 1996)
- Small-target-random-dot-Stereogramm versus Abdecktest, Sehschärfemessung und Photorefraktometrie ohne Zyклоplegie (Simons 1996)
- Random-dot-E-Stereotest versus Screening mit Abdecktest und Sehschärfemessung (Hope 1990)
- Computerbildschirm-Random-dot-E-Stereotest oder Computerbildschirm-Worth-4-dot-Test versus Standard-Random-dot-E-Stereotest und Sehschärfenmessung (Briscoe 1998)
- Lang-Stereotest (entsprechend dem Lang-I-Stereotest) versus Abdecktest, 4-Dioptrien-Prismenbasis-außen-Test, Fixationstest und Skiaskopie ohne Zyклоplegie (Rüssmann 1990)
- Deka-Stereotest versus Abdecktest und Skiaskopie ohne Zyклоplegie (Rüssmann 1990)
- Polaroid-Suppression-Test versus Sehschärfemessung mit Rotterdam-C-Test (Pott 1998)
- Titmus-Stereotest versus TNO-Stereotest (Walraven 1975)

Augrund der Heterogenität der Referenztestverfahren konnte keine gepoolte Ergebnisdarstellung erfolgen. Die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der verschiedenen Testverfahren werden in Abhängigkeit von den verwendeten Referenzverfahren in Tabelle 39 dargestellt. Besondere Aspekte einzelner Studien werden im Folgenden beschrieben.

Die Tests zur Messung des Stereosehvermögens zeigen in Summe eine hohe Spezifität (im Median 91 %) bei geringer Sensitivität (im Median 60 %). Simons 1996 fand für den STBS und für den STRDS im Vergleich mit dem Abdecktest, Sehschärfemessung und Photorefraktometrie ohne Zykloplegie eine Sensitivität von 100 %. Dieses Ergebnis beruht auf einer Studienpopulation, in der sich nur ein krankes Kind befunden hatte.

Aus 2 Studien konnten Angaben zum Zeitaufwand für den Vergleich Binokulartest und Sehschärfetest beziehungsweise eines Screenings entnommen werden. Pott 1998 verglich dabei den Zeitaufwand des Polaroid-Suppression-Tests mit der Sehschärfemessung (C-Test). Der zeitliche Aufwand für den Polaroid-Suppression-Test erwies sich als deutlich geringer (< 1 Minute versus 3,5–4 Minuten für den C-Test, je nach Abstand der Sehtafel von 40 Zentimetern bzw. 6 Metern). Simons 1996 verglich den Zeitaufwand des Small-target-random-dot-Stereogramms (STRDS) und des Small-target-binokular-suppression-Tests (STBS) mit einem Screening, bestehend aus einer Sehschärfemessung und einer Photorefraktometrie. Sowohl für den STRDS als auch für den STBS wurde ein zeitlicher Aufwand von 30 bis 60 Sekunden beschrieben. Das Screening hingegen nahm im Durchschnitt 6 Minuten in Anspruch (45 bis 60 Sekunden für die Photorefraktion einschließlich der Positionierung der Kinder und der Bildverarbeitung und 5 Minuten für die Sehschärfemessung mit dem HOTV- oder E-Test).

5.4.4 Zusammenfassung der Diagnosestudien

Insgesamt konnten 27 Diagnosestudien in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen werden. Mehrheitlich handelte es sich um Querschnittsstudien (25 von 27) und 2 Längsschnittstudien.

Die gefundenen Referenztests erwiesen sich bezüglich der von ihnen definierten Populationen als so unterschiedlich, dass zu keiner der unten beschriebenen Kategorien eine Zusammenfassung der Ergebnisse gleicher Referenztests (im Sinne der Testgüte verschiedener Tests bezüglich einer vergleichbaren Zielgruppe) oder der Ergebnisse gleicher Indextests (im Sinne einer Verifizierung gefundener Testeigenschaften) möglich war.

Verschiedene Untersucher und / oder Screeningprogramme

In 8 Studien wurden verschiedene Untersucher und / oder Screeningprogramme miteinander verglichen. Mit Ausnahme von 2 Einzeltests wurden mehr oder weniger umfangreiche Testbatterien einmalig oder wiederholt, singulär oder in Ergänzung zur Regelversorgung eingesetzt. Die meisten Studien dieser Kategorie hatten die Sehschärfe als Zielgröße des Indextests gemessen (6 Studien), die mit einer Ausnahme um eine / mehrere weitere Zielgrößen (im Sinne von amblyogenen Risikofaktoren) ergänzt wurden.

Die Studie (Eibschitz-Tsimhoni 2000) kam den Erfordernissen der idealtypischen Validierung am nächsten: Hierzu wurde eine dem Goldstandard ähnliche Testkombination als Screeningtest im frühen Kindesalter (1–2,5 Jahre) mit einem Goldstandard zu einem ca. 6 Jahre späteren Zeitpunkt verglichen. Allerdings muss die so ermittelte Testgüte des Screeningprogramms (Sensitivität = 86 %; Spezifität = 99 %) als eine Überschätzung angesehen werden, weil „Nichtteilnehmer“ des Screeningprogramms in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Eine weitere Studie validierte die Testgüte ebenfalls im Rahmen einer Längsschnittuntersuchung (Williams 2001). Die Sensitivität und Spezifität betrug für das intensiviertere Screeningprogramm bezüglich der Prävalenz von Amblyopien und / oder Strabismus im Kindesalter von 3 Jahren 68 % und 95 %. Die Testgüte der Regelversorgung (diese enthielt 2 Untersuchungen inkl. eines Abdecktests) betrug bezüglich der Sensitivität und Spezifität im gleichen Zeitraum 32 % und 92 %. Auch hier muss eine Überschätzung der Testgüte vor allem des intensivierten Screeningprogramms vermutet werden, da ein erheblicher Anteil an Kindern, insbesondere aus der Screeninggruppe, nicht in die Auswertung einfluss (ausgewertet wurden aus der Gruppe der regelversorgten Kinder 64 %, aus der intensiven Screeninggruppe 53 % der eingeschlossenen Kinder). In der gleichen Studie wurde auch die Testgüte der einzelnen Komponenten der Screeningtestbatterie zu verschiedenen Zeitpunkten (8/12/18/25/31 Monate) und in verschiedenen Kombinationen dargestellt – jeweils im Vergleich mit der Goldstandarduntersuchung im Alter von 37 Monaten. Im Trend nahm in allen Testvarianten die Sensitivität mit zunehmendem Kindesalter zu, während die Spezifität etwa gleich ausfiel.

In 1 Studie (Spowart 1998) wurde der gleiche Test (STYCAR-Sehtest) von 2 verschiedenen Berufsgruppen durchgeführt. Die Ergebnisse der Krankenschwester stimmten, gemessen an den Resultaten des Orthoptisten, in 83 % der auffälligen Kinder (Sensitivität) und in 95 % der unauffälligen Kinder (Spezifität) mit dem Ergebnis der Orthoptisten überein. In 6 weiteren Studien dieser Kategorie (Chui 2004, De Becker 1992, Kennedy 1995, Wick 1975, Rasmussen 2000, Williams 2001) müssen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden, da der Indextest, oder Teile der Testbatterie des Indextests, auch Bestandteil des Referenztests waren. Dies scheint nur dann ein sinnvolles Vorgehen zu sein, wenn der in den Referenztest inkorporierte Test als Goldstandard zum Nachweis des entsprechenden Merkmals gilt, was eventuell für den Abdecktest zur Entdeckung von Strabismus angenommen werden kann (Williams 2001).

Die in den Studien angegebene Sensitivität schwankte zwischen 0 % und 86 % (Median 62 %), die Spezifität zwischen 68 % und 100 % (Median 96 %).

Sehschärfeprüfverfahren

Von den eingeschlossenen Diagnosestudien bewerteten 8 die diagnostische Validität verschiedener Sehschärfeprüfverfahren (Snellen-E-Test, H-Test, Lea-Test, C-Test, R5-Test, HOTV-Test). Bei der Bewertung der Güte von Sehschärfeprüfverfahren unterschieden sich die Referenzverfahren zwischen den Studien enorm. Die Validierung erfolgte nicht in jedem Fall anhand der Sehschärfe. So wurden in 5 der Studien die Sehtests dahingehend bewertet,

wie gut diese Refraktionsstörungen und / oder Achsenfehlstellungen und / oder Anomalien der Augen erkennen können (Friendly 1978, Bertuzzi 2006, Homann 1990, Rüssmann 1990, Miller 1996). Die geringe Sensitivität von Sehtests bezüglich der Entdeckung von Refraktionsstörungen zeigt die offensichtlich geringe Eignung einer solchen Strategie für ein Screeningprogramm, das nach manifesten und potenziellen Amblyopien suchen soll.

Betrachtet man die Studien, die als Referenzverfahren eine Sehschärfenmessmethode eingesetzt haben, zeigte sich, dass die Sensitivität des E-Tests, gemessen am auffälligen Befund einer klinischen Untersuchung einschließlich zykloplegischer Refraktion und Sehschärfemessung, bei 76 % lag. Die Spezifität betrug 92 % (Friendly 1978). Das Alter des zugrunde liegenden Studienkollektivs betrug 3 bis 6 Jahre. Die Sensitivität des STYCAR-Tests lag beim selben Vergleich bei 45 %, die Spezifität betrug 89 % (Friendly 1978). Die Schwellenwerte, die den Grad einer Sehstörung angeben, wurden in dieser Studie jedoch nicht deutlich beschrieben.

Eine Studie verglich den C-Test, gemessen am auffälligen Befund des R5-Tests – und vice versa –, mit unterschiedlichen Ergebnissen. Unklar bleibt, wie die Angaben zur Testgüte interpretiert werden sollen, wenn in Ermangelung eines Goldstandards wahlweise beide Tests als Referenz dienen.

Die in den Studien angegebene Sensitivität schwankte zwischen 9 % und 100 % (Median 79 %), die Spezifität zwischen 8 % und 100 % (Median 89 %).

Automatische Refraktionsverfahren (Autorefraktometer und Photorefraktometer)

Es fanden sich 9 Studien zur diagnostischen Güte automatischer Refraktionsverfahren (Photorefraktometrie, Auto- und Videorefraktometrie). In allen Studien wurden die Tests hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Refraktionsstörungen zu messen, validiert. In 3 Studien wurde diese um die Fähigkeit, eine manifeste Amblyopie (Barry 2001, Chan 1996, Kennedy 1995), bzw. um die Fähigkeit, Strabismus und / oder Fehlbildungen zu erkennen (6 Studien), erweitert.

In 5 Studien wurde die Güte automatischer Refraktionsverfahren (ohne Zyklusplegie) am auffälligen Befund der als Goldstandard geltenden zyklusplegischen Skiaskopie gemessen (Hamer 1992, Hope 1994, Miller 1999, Ottar 1995, Schworm 1997). „Automatisch“ ist in diesem Zusammenhang nicht gleichzusetzen mit objektiv. So werden beispielsweise bei der Photorefraktometrie die automatisiert erzeugten Bilder (Kamera) von Hand ausgewertet. Bei den als Autorefraktion und Videorefraktion bezeichneten Verfahren wird dagegen die Bewertung computergestützt vom System vorgeschlagen.

Die in den Studien angegebene Sensitivität schwankte zwischen 46 % und 98 % (Median 77 %), die Spezifität zwischen 53 % und 100 % (Median 77 %).

Messverfahren zu Binokularsehen

Das binokulare Sehen wurde anhand verschiedener Tests in 7 Studien evaluiert (Random-dot-Stereotest, Worth-4-dot-Test, Lang-I-Stereotest, Lang-II-Stereotest, Deka-Stereotest, Polaroid-Suppression-Test, Titmus-Test, Small-target-binocular-suppression-Test). In 5 der Studien wurden die Testergebnisse verglichen mit Sehschärfentests (Briscoe 1998, Hope 1990, Huynh 2005, Pott 1998, Simons 1996) bzw. in 4 Studien auch hinsichtlich deren Vermögen, Strabismus zu erkennen (Hope 1990, Huynh 2005, Rüssmann 1990, Simons 1996).

In einem Kindesalter von 2 bis 6 Jahren zeigten die Tests in Summe eine hohe Spezifität. Zu diesen Bewertungen muss angemerkt werden, dass der häufig eingesetzte Abdecktest dann eine Goldstandardmethode darstellt, wenn das binokulare Sehen in Hinblick auf latenten oder manifesten Strabismus untersucht wird. Die in den Studien verwendeten Stereotests bewerten darüber hinaus die unterschiedlichen Qualitätsstufen des Binokularsehens (Fusion und räumliches Sehen), was die vergleichsweise geringe Sensitivität dieser Tests erklären könnte.

Die in den Studien angegebene Sensitivität schwankte zwischen 14 % und 100 % (Median 60 %), die Spezifität zwischen 69 % und 99 % (Median 91 %).

Die Studienqualität wurde bei 23 von 27 Diagnosestudien als mit „groben Mängeln“ behaftet eingestuft. 4 Studien wurden mit „leichten Mängeln“ bewertet. Die Qualität der Studiendurchführung bzw. der Berichterstattung erwies sich in mehrfacher Hinsicht als eingeschränkt: So g150

war die gegenseitige Verblindung des jeweils zuerst erhobenen Testergebnisses in vielen Studien unklar, nicht interpretierbare bzw. nicht durchgeführte Tests waren nicht beschrieben, bei ca. einem Drittel der Vergleiche war der Indextest (oder eine Komponente des Indextests) auch Bestandteil des Referenztests (Incorporation bias), oder die Schwellenwerte bezüglich des Grads der Sehstörung unterschieden sich nicht nur zwischen den Studien, sondern wurden auch für Index- und Referenztests uneinheitlich definiert.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich die Eignung eines Tests für die Screeningfragestellung aus den eingeschlossenen Studien nur schwer ableiten lässt. Für diesen Zweck wäre maßgeblich, wie valide eine geeignete Testkombination – bei jüngeren Kindern angewendet – die Amblyopie im spät(er)en Kindesalter erkennen kann. Diese Fragestellung wurde in 3 Studien (Williams 2001, Eibschitz-Tsimhoni 2000, Rasmussen 2000) näherungsweise abgebildet. Die Ergebnisse unterliegen jedoch in allen Fällen erheblichen methodischen Beschränkungen.

In zweiter Linie interessant waren singuläre Tests, die gegen eine Referenztestkombination validiert wurden, die sowohl manifeste Amblyopien als auch deren Risikofaktoren erfasste. Ohne dass ein bestimmter Einzeltest diesbezüglich einen klaren Vorteil demonstriert hätte, zeigten die Stereotests gegenüber den Sehtests und den Refraktionsmessverfahren die geringste Sensitivität. Bei der Spezifität lagen die Stereotests am höchsten.

Die Einschätzung von Tests (Einzeltest oder Testkombination), die einzelne Risikomerkmale erkennen, bezüglich ihrer Eignung für Screeningmaßnahmen setzt voraus, dass der prognostische Wert des jeweiligen Risikomerkmals (beispielsweise gemessen am natürlichen Verlauf) bekannt ist – was auf der Basis der vorliegenden Studien nicht abgeleitet werden kann.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war aufgrund der großen Heterogenität (bezüglich der verwendeten Referenztests / Indextests, des Kindesalters und der Schwellenwerte) obsolet.

Tabelle 36: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich von verschiedenen Untersuchern und / oder Screeningprogrammen

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)
Chui 2004	<u>Tester:</u> Ophthalmologische und orthoptische Untersuchung <u>Visus:</u> Lea-logMAR-Test [Abstand: 3 m] <u>Binokularsehen:</u> Frisby-Stereo-Test oder Titmus-Test [Abstand: 30 cm] <u>Strabismus:</u> Abdecktest, NPC <u>Refraktion:</u> Skiaskopie in Zykloplegie	<u>Visus:</u> monokulare oder binokulare Sehschärfe < 0,5, und / oder mehr als zwei logMAR-Linien Unterschied zwischen beiden Augen <u>Binokularsehen:</u> Frisby-Test unter 600"; Titmus-Test unter 400" <u>Strabismus:</u> jeder <u>Refraktion:</u> Myopie: $\geq 0,75$ dpt, Hyperopie $\geq 3,5$ dpt, Astigmatismus $\geq 1,5$ dpt, Anisometropie $\geq 1,0$ dpt; <u>Abnormalität:</u> jede	<u>Tester:</u> Screening durch Krankenschwester <u>Visus:</u> Lea-logMAR-Test [Abstand: 3 m] <u>Binokularsehen:</u> Frisby-Stereo-Test [Abstand 30 cm] <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 6,8 % Alter: < 41 Monate 22,6 % Alter: ≥ 41 Monate	<u>Visus:</u> monokulare oder binokulare Sehschärfe < 0,5 <u>Binokularsehen:</u> unter 600" <u>Abnormalität:</u> jede z. B. Strabismus, Nystagmus <u>Sensitivität^a</u> <u>Spezifität^a</u> 75 % (43–95 %)* 68 % (52–82 %)* 50 % (12–88 %)* 95 % (88–99 %)*
De Becker 1992	<u>Tester:</u> Ophthalmologe und Orthoptist <u>Visus:</u> HOTV-Test <u>Binokularsehen:</u> Random-dot-Stereotest <u>Refraktion:</u> Skiaskopie in Zykloplegie	<u>Visus:</u> monokulare oder binokulare Sehschärfe $\leq 0,67$, und / oder mehr als 2 LogMAR-Zeilen Unterschied zwischen beiden Augen <u>Refraktion:</u> Myopie: $\geq 0,75$ dpt, Hyperopie $\geq 3,5$ dpt, Astigmatismus $\geq 1,5$ dpt, Anisometropie $\geq 1,0$ dpt <u>Binokularsehen:</u> > 70" <u>Abnormalität:</u> jede <u>Sonstiges:</u> jeder unvollständige Referenztest	<u>Tester:</u> Screening durch Krankenschwester <u>Visus:</u> HOTV-Test <u>Binokularsehen:</u> Random-dot-Stereotest <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 9,9 % –	<u>Visus:</u> monokulare oder binokulare Sehschärfe $\leq 0,67$ <u>Binokularsehen:</u> > 200" <u>Abnormalität:</u> jede <u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 34 % ^d (32–37 %) 96 % ^d (96–97 %)
Eibschitz-Tsimhoni 2000	<u>Tester:</u> unklar <u>Visus:</u> Snellen-Test <u>Refraktion:</u> Skiaskopie, Einsatz der Zykloplegie unklar (Nachuntersuchung im Alter von 8 Jahren)	<u>Visus:</u> korrigierte Sehschärfe $\leq 0,5$ (Snellensehschärfe) oder interokularer Unterschied > 1 Zeile	<u>Tester:</u> Ophthalmologe oder Orthoptist <u>Refraktion:</u> Skiaskopie ohne Zykloplegie <u>Strabismus:</u> Hirschbergtest, Fixationstest, Konvergenz- / Divergenztest, Abdecktest <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 2,2 % –	keine genaue Angabe: Kinder mit grenzwertigen Befunden wurden zu einem späteren Zeitpunkt nachuntersucht <u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 86 % (64–97 %)* 99 % (98–99 %)*

Tabelle 36: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich von verschiedenen Untersuchern und / oder Screeningprogrammen (Fortsetzung)

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)
Kennedy 1995 ¹	<u>Tester:</u> Orthoptist und Ophthalmologe <u>Visus:</u> Snellen oder STYCAR (je nach Kooperation des Kindes) <u>Refraktion:</u> Skiaskopie ohne Zykloplegie <u>Binokularsehen:</u> Titmus-Stereotest <u>Strabismus:</u> Abdecktest <u>klinische Untersuchung</u>	<u>Visus:</u> monokular und / oder binokular < 0,7 <u>Refraktion:</u> Hyperopie: > 3,0 dpt, Myopie > 3,0 dpt, Astigmatismus: > 2 dpt <u>Binokularsehen:</u> unter 80'' <u>Strabismus:</u> jede sichtbare Augenabweichung im Abdecktest	<u>Tester:</u> Screening durch Arzthelferin <u>Visus:</u> Snellen-E- oder STYCAR-Graded-Balls <u>Binokularsehen:</u> Titmus Stereotest <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 6,3 % manuelle Technik	<u>Visus:</u> monokulare oder binokulare Sehschärfe < 0,5; <u>Binokularsehen:</u> unter 80'' <u>Sensitivität^a</u> <u>Spezifität^a</u> 9 % (4–18%)* 99,5 % (99–100)*
Rasmussen 2000	<u>Tester:</u> Orthoptist <u>Binokularsehen:</u> Lang-II-Random-dot-Stereotest <u>Strabismus:</u> Abdecktest und Motilitätstest	<u>Binokularsehen:</u> 2 von 3 Bildern sollten erkannt werden <u>Strabismus:</u> ICD-9-Diagnose nach Kategorie 378	<u>Tester:</u> Krankenschw. <u>Binokularsehen:</u> Lang-II-Random-dot-Stereotest <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 4,6 % –	<u>Binokularsehen:</u> 2 von 3 Bildern sollten erkannt werden <u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 33 % (10–65 %) 85 % (80–89 %)
Spowart 1998	<u>Tester:</u> Orthoptist <u>Visus:</u> Sehschärfemessung mit STYCAR	<u>Visus:</u> Sehschärfe < 0,67	<u>Tester:</u> Krankenschw. <u>Visus:</u> Sehschärfemessung mit STYCAR <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 4,2 % –	<u>Visus:</u> Sehschärfe < 0,67 <u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 83 % (65–94 %)* 95 % (93–96 %)*
Wick 1975	<u>Tester:</u> Ophthalmologe und Orthoptist <u>Visus:</u> Snellen-Test <u>Strabismus:</u> Abdecktest <u>Refraktion:</u> Skiaskopie ohne Zykloplegie	<u>Visus:</u> monokular oder binokular ≤ 0,5 <u>Refraktion:</u> Hyperopie ≥ 1,5 dpt, Myopie ≥ 0,5 dpt, Astigmatismus ≥ 1 dpt, Anisometropie ≥ 1 dpt <u>Strabismus Ferne (Nähe):</u> Esophorie ≥ 5(6) pdpt, Exophorie ≥ 5(10) pdpt, Hyperphorie ≥ 2(2) pdpt, jede Tropie	<u>Tester:</u> angelernte Hilfskraft <u>Visus:</u> Snellen-Test <u>Binokularsehen:</u> Polaroid Mirror Method <u>Refraktion:</u> Plus Sphäre-Test mit 1,5 dpt <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 17,0 % –	<u>Visus:</u> monokular oder binokular < 0,7 <u>Binokularsehen:</u> jede Suppression <u>Refraktion:</u> wenn mit +1,5 dpt Gläser der Sehtest mit Visus 1,0 erkannt => Hyperopie ≥ 1,5 dpt <u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 83 % (78–87 %)* 99 % (98–99 %)*

Tabelle 36: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich von verschiedenen Untersuchern und / oder Screeningprogrammen (Fortsetzung)

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)						
Williams 2001	<u>Tester:</u> Orthoptist im Kindesalter von 37 Monate <u>Visus:</u> je nach Alter Cardiff-Test, Kay's Pictures, HOTV-Einzelsehzeichen ^b <u>Strabismus:</u> Abdecktest <u>unterschiedliche Testkombinationen</u> <u>Binokularsehen:</u> Lang-Test oder Frisby-Test ^b , 2-Prismen-Basis-außen-Test <u>Refraktion:</u> Photorefraktometrie (Topcon PR2000) ohne Zykloplegie, die bei Auffälligkeit durch eine zykloplegische Skiaskopie bestätigt wurde	prinzipiell gleiche Tests wie beim Indextest mit teilweise strikteren Schwellenwerten <u>Visus:</u> interokularer Unterschied < 0,0 logMAR-Einheiten <u>Refraktion:</u> Skiaskopie mit Zykloplegie für positive Ergebnisse der Photorefraktometrie (Topcon PR2000)	<u>Intensives Screening</u> ^b <u>Tester:</u> Orthoptist im Kindesalter von 8, 12, 18, 25, 31 Monate und normale Versorgung mit 2 definierten Untersuchungen im Alter von 8 und 18 Monaten (inkl. Abdecktest) <u>Visus:</u> Kay's Pictures, HOTV-Einzelsehzeichen, Cardiff-Test ^b <u>Strabismus:</u> Abdecktest <u>unterschiedliche Testkombinationen</u> <u>Regelversorgung</u> <u>Tester:</u> normale Versorgung durch Allgemeinarzt und „Health visitor“ mit 2 definierten Untersuchungen im Alter von 8 und 18 Monaten (inkl. Abdecktest) <u>Strabismus:</u> Covertest <u>Visus:</u> unklar (Beobachtung des Sehverhaltens)	<u>Intensives Screening</u> <u>Visus:</u> Schwellenwerte abhängig vom verwendeten Sehtest + Alter (Cardiff: unter 0,9 logMAR mit 12 Monaten und 0,3 mit 31 Monaten); + ungleiche Reaktion auf Abdecken der Augen <u>Refraktion:</u> Myopie > 1,5 dpt, Hyperopie > 1,5 dpt, Anisometropie > 0,5 dpt, Astigmatismus > 1,0 dpt <u>Strabismus:</u> jede sichtbare Abweichung Abdecktest.	<u>Regelversorgung</u> <u>Visus:</u> jeder Verdacht <u>Covertest:</u> jeder Verdacht					
						<u>Prävalenz</u>	<u>Zielgröße</u>	<u>Subgruppe</u> ^c	<u>Sensitivität</u> ^a	<u>Spezifität</u> ^a
						3,5 % ^c	Strabismus / Amblyopie	Intensives Screening	68 % (56–79 %)	95 % (94–96 %)
								Regelversorgung	32 % (20–46 %)	92 % (91–94 %)
								Abdecktest + Visustest 12M	16 % (07–30 %)	100 % (99–100 %)
								Abdecktest + Visustest 31M	44 % (30–60 %)	99 % (99–100 %)
								Photorefraktion ohne Zyklopl. 12M	62 % (47–76 %)	97 % (95–98 %)
								Photorefraktion ohne Zyklopl. 31M	64 % (49–78 %)	97 % (96–98 %)
							Amblyopie ohne Strabismus	Sehtest 12M	0 % (0–20 %)*	97 % ^f (95–98 %)*
								Sehtest 31M	18 % (04–43 %)	96 % ^f (95–97 %)
		Photorefraktion ohne Zyklopl. 12M	65 % (38–86 %)	83 % (81–86 %)						
		Photorefraktion ohne Zyklopl. 31M	65 % (38–86 %)	96 % (95–97 %)						
	Strabismus	Abdecktest 12M	25 % (11–45 %)	100 % (100 %)						
		Abdecktest 31M	64 % (44–81 %)	100 % (100 %)						
		Photorefraktion ohne Zyklopl. 12M	61 % (41–79 %)	84 % (81–86 %)						
		Photorefraktion ohne Zyklopl. 31M	64 % (44–81 %)	96 % (95–97 %)						

Tabelle 36: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich von verschiedenen Untersuchern und / oder Screeningprogrammen (Fortsetzung)

1: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum ersten Mal gelistet.

: Selbst berechnete Werte (ergänzend oder abweichend zu den Werten in der Publikation) sind mit einem Asterix () versehen

a: In Klammern 95 %-Konfidenzintervall.

b: Nur zur Dokumentation (ohne Therapiekonsequenz) wurden durchgeführt: Binokularsehen: Lang-Test oder Frisby-Test je nach Alter, 2-Prismen-Basis-außen-Test, Refraktion: Photorefraktometrie (Topcon PR2000) ohne Zykloplegie.

c: In der Publikation liegen auch Daten zu den Zeitpunkten 8, 18, 25 Monate vor. Für eine bessere Übersichtlichkeit wurden nur die Ergebnisse für 12 und 31 Monate dargestellt.

d: Eigene Berechnung basierend auf einer Hochrechnung der Stichprobe auf die Studienpopulation.

e: Aus der kumulativen Inzidenz beider Gruppen berechnet: 122 Amblyopie- / Strabismusfälle von 3 490 eingeschlossenen Kindern.

f: Eigene Berechnung abweichend zum Ergebnis der Studie (dort wurde eine höhere Spezifität beschrieben).

M: Monat(e) Photoref. o. Z.: Photorefraktion ohne Zykloplegie

Tabelle 37: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Sehschärfeprüfverfahren

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)	
Bertuzzi 2006	<u>Tester:</u> Ophthalmologe <u>Refraktion:</u> zyktoplegische Skiaskopie <u>Strabismus:</u> Abdecktest <u>Anomalien:</u> Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts	<u>Myopie:</u> $\geq 3,0$ dpt (bilateral) oder $\geq 1,5$ dpt (unilateral) <u>Hyperopie:</u> einseitig $\geq 1,0$ dpt, beidseitig $\geq 3,0$ dpt <u>Astigmatismus:</u> $\geq 1,5$ dpt <u>Strabismus:</u> jede Abweichung im Abdecktest <u>Anomalie:</u> jede	<u>Tester:</u> erfahrener Untersucher <u>Visus:</u> Lea-Test (15-Zeilen-Falltafel, Reihenoptotypen)	<u>Visus:</u> Sehschärfe $\geq 1 / < 0 / 8 / < 0 / 63 / < 0 / 5 / < 0 / 4 / < 0 / 32$	
			<u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 16,1 % Visus ≥ 1 Visus $< 0,8$ Visus $< 0,63$ Visus $< 0,5$ Visus $< 0,4$ Visus $< 0,32$	<u>Sensitivität^a</u> <u>Spezifität^a</u> 87 % (66–97 %) 8 % (4–15%) 96 % (78–100 %) 83 % (75–90 %) 78 % (56–93 %) 93 % (87–97 %) 39 % (20–62 %) 98 % (94–100 %) 17 % (5–39 %) 99 % (95–100 %) 9 % (1–28 %) 100 % (97–100 %)	
Briscoe 1998 ¹	<u>Tester:</u> unklar <u>Visus:</u> Standard-Snellen-Test (Einzeloptotypen) <u>Binokularsehen:</u> Random-dot-Stereotest	<u>Visus:</u> Sehschärfe $< 0,5$ <u>Binokularsehen:</u> 638''	<u>Tester:</u> unklar <u>Visus:</u> Computerbildschirm-Snellen-Test (Einzeloptotypen)	<u>Visus:</u> Sehschärfe $\leq 0,5$	
			<u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 27,7 % –	<u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 81 % (71–89 %)* 83 % (78–88 %)*	
Carl 1994	<u>Tester:</u> Ophthalmologe <u>Visus:</u> C-Test (und R5-Test und vice versa)	<u>Visus:</u> Sehschärfe $\leq 0,7$	<u>Tester:</u> keine Angabe <u>Visus:</u> R5-Test	<u>Visus:</u> Sehschärfe $\leq 0,7$	
			<u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 21,5 % R5-Test als Indextest ^b C-Test als Indextest	<u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 55 % (46–63 %)* 89 % (86–92 %)* 84 % (76–89 %)* 95 % (92–96 %)*	

Tabelle 37: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Sehschärfeprüfverfahren (Fortsetzung)

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)				
Friendly 1978	<u>Tester:</u> Ophthalmologe und Orthoptist <u>Visus:</u> Snellen-E-Test bzw. STYCAR-Test <u>Refraktion:</u> zyktoplegische Skiaskopie <u>klinische Untersuchung</u>	<u>Visus:</u> monokulare und / oder binokulare Sehschärfe < 0,7 oder > 120 sec Testzeit (ohne das eine Sehschärfe besser als 0,7 erreicht wurde) <u>Refraktion:</u> Myopie > 1,75 dpt und / oder Astigmatismus ≥ 1,5	<u>Tester:</u> erfahrener Untersucher <u>Test 1– Visus :</u> Snellen-E-Test und STYCAR-Test (unklar ob Einzel- oder Reihenoptotypen) <u>Test 2– Visus :</u> STYCAR-Letter-matching-Test (unklar ob Einzel- oder Reihenoptotypen)	<u>Visus:</u> Schwellenwert für Sehtest vergleichbar mit Schwellenwert des Referenztests				
					Prävalenz	Subgruppe	Sensitivität^a	Spezifität^a
					18,5 %	Test 1: E-Test alle Kinder Test 1: E-Test < 48 M	76 % (58–89 %)* 79 % (54–94 %)*	92 % (87–96 %)* 86 % (74–94 %)*
		14,5 %	Test 2: STYCAR-Letter-matching-Test alle Kinder Test 2: STYCAR-Letter-matching-Test < 48 M	45 % (26–64 %)* 44 % (14–79 %)*	90 % (84–94 %)* 78 % (67–87 %)*			
Hohmann 1990	<u>Tester:</u> unklar <u>Refraktion:</u> Skiaskopie (o. Zyk.) <u>klinische Untersuchung:</u> ohne Sehschärfemessung	<u>Refraktion:</u> Hyperopie ≥ 2,5 dpt, Astigmatismus ≥ 1,0 dpt, Anisometropie ≥ 1,0 dpt	<u>Tester:</u> unklar <u>Visus:</u> H-Test (Einzeloptotypen) Prävalenz Subgruppe	<u>Visus:</u> Sehschärfe < 0,8 ^d Sensitivität Spezifität				
			21,5 % –	98 % (93–100 %)* 97 % (94–99 %)*				
Miller 1999 ¹	<u>Tester:</u> erfahrener Untersucher (keine weitere Angabe) <u>Refraktion:</u> zyktoplegische Autorefraktometrie bestätigt durch zyktoplegische Skiaskopie (entspricht zyktoplegischer Skiaskopie)	<u>Alter: < 24 Monate:</u> Refraktion: Astigmatismus > 2,5 dpt <u>und</u> Hyperopie > 5 dpt oder Myopie > 4 dpt oder Anisometropie > 1,5 dpt <u>Alter: 24–48 Monate:</u> Refraktion: Astigmatismus > 2,0 dpt <u>und</u> Hyperopie > 4 dpt oder Myopie > 2,5 dpt oder Anisometropie > 1,5 dpt <u>Alter: 48–84 Monate:</u> Refraktion: Astigmatismus > 1,5 dpt <u>und</u> Hyperopie > 4 dpt oder Myopie > 1,5 dpt oder Anisometropie ≥ 1,5 dpt	<u>Tester:</u> erfahrener Untersucher (keine weitere Angabe) <u>Visus:</u> Lea-Test ohne Korrektur durch Sehhilfe (LogMAR-Lea-Symbole, Reihenoptotypen)	<u>Visus:</u> unkorrigierte Sehschärfe < 0,5 ^d , oder mehr als 2 LogMAR-Zeilen Unterschied zwischen beiden Augen <u>Kombination 1:</u> Positiv wenn Visus und Refraktion positiv <u>Visus:</u> siehe oben <u>Refraktion:</u> identisch mit Referenztest <u>Kombination 2:</u> Positiv wenn Visus oder Refraktion positiv <u>Visus:</u> siehe oben <u>Refraktion:</u> identisch mit Referenztest				
					Prävalenz	Subgruppe	Sensitivität	Spezifität
					31,0 %	VAS VAS und NCARS VAS oder NCARS	91 % (82–96 %)* 86 % (76–93 %)* 96 % (89–99 %)*	44 % (37–52 %)* 94 % (89–97 %)* 37 % (30–45 %)*

Tabelle 37: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Sehschärfeprüfverfahren (Fortsetzung)

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)
Rüssmann 1990 ¹	<u>Tester</u> : jugendärztlicher Dienst <u>Refraktion</u> : Skiaskopie ohne Zykloplegie <u>Strabismus</u> : Abdecktest, 4dpt Prismenbasis-außen-Test, Fixationstest	<u>Refraktion</u> : Hyperopie > 2 dpt, Myopie > 1 dpt, Astigmatismus > 1,5 dpt, Achsendifferenz > 40° <u>Strabismus</u> : wenn der Abdecktest nicht durchführbar war wurde das als manifester Strabismus gewertet	<u>Tester</u> : jugendärztlicher Dienst <u>Visus</u> : C-Test und R5-Test (Reihenoptotypen) ggf. mit getragener Brille <u>Sonstige</u> : es wurden verschiedene Testkombinationen verwendet Prävalenz 12,7 % Subgruppe R5 (0,7) R5 (1,0) C (0,7) C (1,0)	<u>Visus</u> : monokulare oder binokulare Fernsehschärfe < 0,7 bzw. < 1,0 Sensitivität^a 31 % (14–52 %)* 50 % (32–68 %)* 69 % (48–86 %)* 92 % (75–99 %)* Spezifität^a 92 % (87–96 %)* 75 % (68–81 %)* 82 % (76–87 %)* 50 % (42–57 %)*
Simons 1996 ¹	<u>Tester</u> : Orthoptist <u>Visus</u> : Sehtest HOTV- oder E-Test (je nach Alter, unklar ob Einzeloptotypen oder Reihensehzeichen) <u>Refraktion</u> : Photorefraktometrie ohne Zykl. <u>Strabismus</u> : Abdecktest	<u>Visus</u> : monokular / binokular < 0,5 oder mehr als 1 LogMAR-Linie Unterschied zwischen beiden Augen <u>Refraktion</u> : Anisometropie nach MTI oder Topcon Photoscreener <u>Strabismus</u> : jede im Abdecktest sichtbare Augenabweichung	<u>Tester</u> : keine Angabe <u>Visus</u> : HOTV- oder E-Test (je nach Alter, unklar ob Einzeloptotypen oder Reihensehzeichen) <u>Strabismus</u> : Abdecktest Prävalenz 0,9 % Subgruppe –	<u>Visus</u> : monokulare oder binokulare Sehschärfe < 0,5, oder mehr als 1 LogMAR-Linie Unterschied zwischen beiden Augen Sensitivität 100 % (3–100 %) ^{c,*} Spezifität 92 % (85–96 %)*
<p>1: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum ersten Mal gelistet.</p> <p>*: Selbst berechnete Werte (ergänzend oder abweichend zu den Werten in der Publikation) sind mit einem Asterix (*) versehen.</p> <p>a: In Klammern 95 %-Konfidenzintervall.</p> <p>b: Index und Referenztest wurden auch vice versa ausgewertet.</p> <p>c: Die Studie war angelegt, nur die Spezifität zu untersuchen. In der Studienpopulation befand sich nur 1 richtig positiver Fall.</p> <p>d: Keine eindeutige Angabe, ob sich der Wert auf die monokulare oder binokulare Sehschärfe bezieht.</p> <p>VAS: Visual acuity screening NCARS: noncycloplegic autorefraction screening o. Zykl.: ohne Zykloplegie</p>				

Tabelle 38: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Refraktionsmessverfahren

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)
Angi 1993	<u>Tester:</u> Ophthalmologe <u>Refraktion:</u> zyклоplegische Auto-refraktometrie	unklar, ob identisch zum Indextest	<u>Tester:</u> Orthoptist <u>Refraktion:</u> binokulare Video-refraktometrie (VRB 100) ohne Zyклоplegie; Autorefraktometrie (keine Angabe zum Modell) ohne Zyклоplegie <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 5,6 % Videorefraktion (binokular) Autorefraktion (binokulare)	<u>Binokulare Photorefraktion:</u> Hyperopie $\geq 2,5$ dpt, Myopie $\geq 4,0$ dpt, Anisometropie $\geq 2,0$ dpt <u>Autorefraktometrie:</u> keine Angabe <u>Sensitivität</u> ^{a,b} <u>Spezifität</u> ^{a,b} 82 % (60–95 %)* 97 % (95–99 %)* 86 % (65–97 %)* 93 % (90–95 %)*
Barry 2001	<u>Tester:</u> 2 x orthoptische + ophtalmologische Untersuchung <u>Visus:</u> Sehschärfemessung mit Lea-Test <u>Strabismus:</u> Abdecktest, Motilitätsprüfung, Beurteilung der Kopfposition <u>Refraktion:</u> keine	<u>Visus:</u> Sehschärfe unkorrigiert: monokular $< 0,8$, binokular $< 0,5$ und > 2 LogMAR-Zeilen Unterschied und korrigiert: monokular $\leq 0,4$ oder binokular: > 2 LogMAR-Zeilen Unterschied <u>Strabismus:</u> jede sichtbare Augenabweichung im Abdecktest	<u>Tester:</u> Orthoptist <u>Refraktion:</u> Autorefraktometrie ohne Zyклоplegie <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 2,5 % Schwelle 1 Schwelle 2	<u>Refraktion Schwelle 1:</u> Hyperopie $> 3,0$ dpt, Myopie > 1 dpt, Astigmatismus $> 1,5$ dpt, Anisometropie > 1 dpt <u>Refraktion Schwelle 2:</u> Hyperopie $> 1,5$ dpt Myopie $> 3,0$ dpt, Astigmatismus = 2,0 dpt, Anisometropie = 1,5 dpt <u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 80 % (44–98 %)* 58 % (53–63 %)* 70 % (35–93 %)* 60 % (55–65 %)*
Chan 1996	<u>Tester:</u> keine Angaben zum Untersucher <u>Refraktion:</u> Skiaskopie ohne Zyклоplegie <u>Visus:</u> STYCAR-Test <u>Strabismus:</u> Abdecktest <u>klinische Untersuchung</u>	<u>Refraktion:</u> identisch mit Indextest <u>Visus:</u> monokulare / binokular $< 0,5$ und / oder mehr als 1 log-MAR-Linie Unterschied zwischen beiden Augen <u>Strabismus:</u> jede sichtbare Augenabweichung im Abdecktest	<u>Tester:</u> keine Angaben zum Untersucher <u>Refraktion:</u> Photorefraktometrie ohne Zyклоplegie <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 16,3 % –	<u>Refraktion:</u> Hyperopie ≥ 2 dpt, Myopie ≥ 1 dpt, Astigmatismus ≥ 1 dpt, Anisometropie $\geq 1,25$ dpt <u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 75 % (62–85 %)* 96 % (94–98 %)*

Tabelle 38: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Refraktionsmessverfahren (Fortsetzung)

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)		
Hamer 1992	<u>Tester:</u> keine Angabe zum Untersucher <u>Refraktion:</u> zyклоplegische Skiaskopie	<u>Refraktion:</u> Hyperopie $\geq 3,5$ dpt	<u>Tester:</u> keine Angabe zum Untersucher	<u>Refraktion:</u> Hyperopie on-axis Messung $> 0,75$ dpt, off-axis Messung: $> 2,25$ dpt		
			<u>Refraktion:</u> Photorefraktometrie ^c (kein Standardmodell) ohne Zyклоplegie			
			<u>Prävalenz</u>	<u>Subgruppe</u>	<u>Sensitivität</u> ^a	<u>Spezifität</u> ^a
			14,1 %	on-axis Photorefraktion	85 % (55–98 %)*	53 % (42–65 %)*
			13,2 %	off-axis Photorefraktion	83 % (52–98 %)*	72 % (61–82 %)*
Hope 1994	<u>Tester:</u> Ophthalmologe <u>Refraktion:</u> zyклоplegische Skiaskopie <u>klinische Untersuchung</u>	<u>Refraktion:</u> Hyperopie $\geq 3,5$ dpt, Anisometropie ≥ 2 dpt <u>Strabismus:</u> manifester Strabismus <u>klinische Untersuchung:</u> manifester Strabismus, Linsentrübungen	<u>Tester:</u> Krankenschwester und Orthoptist	<u>Refraktion:</u> Hyperopie: Verhältnis der Breite des Helligkeitsabfalls zu Pupillenweite; Anisometropie: jeder Unterschied im Verhältnis der Breite des Helligkeitsabfalls zu Pupillenweite		
			<u>Refraktion:</u> Photorefraktometrie ohne Zyклоplegie			
			<u>Prävalenz</u>	<u>Subgruppe</u>	<u>Sensitivität</u>	<u>Spezifität</u>
			7,2 %	Tester 1	56 % (31–79 %)*	63 % (57–69 %)*
				Tester 2	61 % (36–83 %)*	70 % (64–75 %)*
				Tester 3	56 % (31–79 %)*	65 % (59–71 %)*
Kennedy 1995 ²	<u>Tester:</u> Orthoptist und Ophthalmologe <u>Refraktion:</u> Skiaskopie ohne Zyклоplegie <u>Visus:</u> Snellen-Optotypen oder STYCAR (je nach Kooperation des Kindes) <u>Binokularsehen:</u> Titmus-Stereotest <u>Strabismus:</u> Abdecktest <u>klinische Untersuchung</u>	<u>Visus:</u> monokular und / oder binokular $< 0,7$ <u>Refraktion:</u> Hyperopie $> 3,0$ dpt, Myopie $> 3,0$ dpt, Astigmatismus > 2 dpt <u>Binokularsehen:</u> $> 80''$ <u>Strabismus:</u> jede sichtbare Augenabweichung im Abdecktest	<u>Tester:</u> Technischer Assistent	<u>Refraktion:</u> sichelförmige Aufhellung des Fundusreflexes <u>Strabismus:</u> Abweichung des Hornhautreflexes um > 1 mm		
			<u>Refraktion:</u> Photorefraktometrie ohne Zyклоplegie (Otago Photoscreener)			
			<u>Strabismus:</u> Photorefraktometrie			
			<u>Prävalenz</u>	<u>Subgruppe</u>	<u>Sensitivität</u>	<u>Spezifität</u>
			3,0 %	–	46 % (30–63 %)*	100 % (99–100 %)*

Tabelle 38: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Refraktionsmessverfahren (Fortsetzung)

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)
Miller 1999 ²	<u>Tester</u> : erfahrener Untersucher (keine weitere Angabe) <u>Refraktion</u> : zyклоplegische Autorefraktometrie bestätigt durch zyклоplegischer Skiaskopie (entspricht zyклоplegischer Skiaskopie)	<u>Alter</u> : < 24 Monate: <u>Refraktion</u> : Astigmatismus > 2,5 dpt <u>und</u> Hyperopie > 5 dpt oder Myopie > 4 dpt oder Anisometropie > 1,5 dpt <u>Alter</u> : 24–48 Monate: <u>Refraktion</u> : Astigmatismus > 2,0 dpt <u>und</u> Hyperopie > 4 dpt oder Myopie > 2,5 dpt oder Anisometropie > 1,5 dpt <u>Alter</u> : 48–84 Monate: <u>Refraktion</u> : Astigmatismus > 1,5 dpt <u>und</u> Hyperopie > 4 dpt oder Myopie > 1,5 dpt oder Anisometropie > 1,5 dpt	<u>Tester</u> : erfahrener Untersucher (keine weitere Angabe) <u>Refraktion</u> : Autorefraktometrie ohne Zyклоplegie	<u>Refraktion</u> : identisch mit Referenztest
			<u>Prävalenz</u> 31,0 %	<u>Subgruppe</u> –
				<u>Sensitivität^a</u> 91 % (82–96 %)*
				<u>Spezifität^a</u> 86 % (80–91 %)*
Ottar 1995	<u>Tester</u> : Orthoptist und Ophthalmologe <u>Refraktion</u> : zyклоplegische Skiaskopie <u>Klinische Untersuchung</u> : ophthalmologische Untersuchung	<u>Refraktion</u> : Hyperopie > 2,75 dpt, Myopie > 1 dpt, Astigmatismus > 1 dpt, Anisometropie > 1,5 dpt <u>Klinische Untersuchung</u> : jede Medientrübung, jeder Strabismus, jede Auffälligkeit des hinteren Pols	<u>Tester</u> : Orthoptist und Ophthalmologe <u>Refraktion</u> : Photorefraktion ohne Zyклоplegie	<u>Refraktion</u> : sichelförmige Aufhellung des Fundusreflexes bei Hyperopie ≥ 2,5 mm, bei Myopie ≥ 1 mm, Astigmatismus ≥ 2 mm ^d <u>Strabismus</u> : jeder <u>Fehlbildungen</u> : jede Medientrübung
			<u>Prävalenz</u> 20,2 %	<u>Subgruppe</u> –
				<u>Sensitivität</u> 82 % (76–87 %)*
				<u>Spezifität</u> 91 % (88–93 %)*

Tabelle 38: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Refraktionsmessverfahren (Fortsetzung)

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)
Schworm 1997	<u>Tester:</u> Orthoptist und Ophthalmologe <u>Refraktion:</u> zykloplegische Skiaskopie <u>klinische Untersuchung:</u> ophthalmologische Untersuchung (nicht näher bezeichnet) in der auch Strabismus, Medientrüben und eine Ptosis erfasst wurden	identisch mit Indextest	<u>Test 1</u> <u>Tester:</u> Technischer Assistent <u>Refraktion:</u> Photorefraktion ohne Zykloplegie <u>Test 2</u> <u>Tester:</u> Orthoptist, Ophthalmologe, Kinderarzt	<u>Definition für Visiscreen 100</u> <u>Refraktion:</u> Hyperopie $\geq 2,5$ dpt, Myopie $\geq 1,0$ dpt, Astigmatismus $\geq 2,0$ dpt, Anisometropie $> 1,0$ dpt <u>Strabismus:</u> jeder <u>Fehlbildung:</u> jede Medientrübung <u>Definition für MIT-Photoscreener</u> <u>Refraktion:</u> Hyperopie ≥ 2 dpt, Myopie $\geq 2,0$ dpt, Astigmatismus $\geq 2,0$ dpt, Anisometropie $> 2,0$ dpt <u>Strabismus:</u> jeder <u>Fehlbildung:</u> jede Medientrübung, Ptosis
		<u>Prävalenz</u>	<u>Subgruppe</u>	<u>Sensitivität^{a,e}</u> <u>Spezifität^{a,e}</u>
		18,8 %	Visiscreen 100	63 % (44–79 %)* 99 % (96–100 %)*
		59,2 %	MIT-Photoscreener bester von 6 Werten MIT-Photoscreener schlechtesten von 6 Werten	91 ^f % (79–98 %)* 100 % (89–100 %)* 80 % (65–90 %)* 94 % (79–99 %)*
<p>*: Selbst berechnete Werte (ergänzend oder abweichend zu den Werten in der Publikation) sind mit einem Asterix (*) versehen. a: In Klammern 95 %-Konfidenzintervall. b: Auswertungseinheit Augen, nicht Kinder. c: on-axis (coaxiale) und off-axis (exzentrische) Photorefraktometrie. d: Unterschied zwischen horizontaler und vertikaler Pupillenausleuchtung. e: Nicht auszuwertende Fotos wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. f: Eigene Berechnung.</p>				

Tabelle 39: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Messverfahren zum Binokularsehen

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)	
Briscoe 1998 ²	<u>Tester</u> : Untersucher unklar <u>Visus</u> : Standard-Snellen-Test (Einzeloptypen) <u>Binokularsehen</u> : Random-dot-E-Stereotest	<u>Visus</u> : Sehschärfe < 0,5 <u>Binokularsehen</u> : > 638''	<u>Tester</u> : Untersucher unklar <u>Binokularsehen</u> : Bildschirm-Random-dot-Stereotest, Bildschirm-Worth-4-dot-Test <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 27,7 % –	<u>Binokularsehen</u> : > 638'' <u>Sensitivität</u> ^a <u>Spezifität</u> ^a 50 % (16–84 %)* 99 % (97–100 %)*	
Hope 1990	<u>Tester</u> : Krankenschwester <u>Visus</u> : 4-Meter-Letter-Matching-Test (Einzelsehzeichen) oder Allen-Picture-Cards <u>Strabismus</u> : Abdecktest in der Nähe (Referenztest in der Studie nicht eindeutig beschrieben)	<u>Visus</u> : monokular / binokular ≤ 0,5 <u>Strabismus</u> : manifeste Augenabweichung im Abdecktest	<u>Tester</u> : Krankenschwester <u>Binokularsehen</u> : Random dot E Stereotest <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 5,4 % –	unklar <u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 89 % (52–100 %)* 76 % (68–82 %)*	
Huynh 2005	<u>Tester</u> : Orthoptist <u>Refraktion</u> : zyktoplegische Autorefraktion <u>Visus</u> : LogMAR-Test (nicht näher bezeichnet) <u>Strabismus</u> : Abdecktest	<u>Refraktion</u> : Anisometropie ≥ 1dpt <u>Visus</u> : monokular / binokular < 0,5 und mehr als 2 LogMAR-Zeilen Unterschied zwischen beiden Augen <u>Strabismus</u> : nicht klar definiert	<u>Tester</u> : Orthoptist <u>Binokularsehen</u> : Lang II Stereotest <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 2,0 % Strabismus 1,0 % Amblyopie 1,6 % Anisometropie	<u>Binokularsehen</u> : > 600'' <u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 29 % (15–46 %) 99 % (98–99 %) 29 % (10–56 %) 99 % (98–99 %) 21 % (8–41 %) 99 % (98–99 %)	
Pott 1998	<u>Tester</u> : keine Angabe <u>Visus</u> : Sehschärfemessung mit Rotterdam-C-Test <u>Refraktion</u> : Photorefraktion ohne Zykloplegie <u>Strabismus</u> : Hirschberg-Test, Abdecktest	<u>Visus</u> : monokulare oder binokulare Sehschärfe < 2,5 Winkelminuten oder intraokularer Unterschied > 0,2 LogMAR-Einheiten	<u>Tester</u> : keine Angabe <u>Binokularsehen</u> : Polaroid Suppression-Test <u>Prävalenz</u> <u>Subgruppe</u> 12,6 % –	unklar <u>Sensitivität</u> <u>Spezifität</u> 60 % (39–79 %)* 91 % (86–95 %)*	

Tabelle 39: Ergebnisse zur Testgüte – Vergleich verschiedener Messverfahren zum Binokularsehen (Fortsetzung)

Studie	Referenztest(s)	Falldefinition (Referenz)	Indextest(s)	Falldefinition (Index)		
Rüssmann 1990 ²	<u>Tester:</u> jugendärztlicher Dienst <u>Refraktion:</u> Skiaskopie ohne Zykloplegie <u>Strabismus:</u> Abdecktest, 4-dpt-Prismenbasis-außen-Test, Fixationstest <u>Sonstige:</u> es wurden verschiedene Testkombinationen verwendet	<u>Refraktion:</u> Hyperopie > 2 dpt, Myopie > 1 dpt, Astigmatismus > 1,5 dpt, Achsendifferenz > 40° <u>Strabismus:</u> wenn der Abdecktest nicht durchführbar war, wurde dies als manifester Strabismus gewertet	<u>Tester:</u> jugendärztlicher Dienst <u>Binokularsehen:</u> Lang-I-Stereotest und Dekka-Stereotest <u>Prävalenz</u> 12,7 %	<u>Subgruppe</u> <u>Einzeltest</u> Lang Dekka <u>Testkombination (Visus Grenzwert)</u> Lang+R5 (0,7) Lang+R5 (1,0) Dekka+R5 (0,7) Dekka+R5 (1,0)	<u>Sensitivität</u> ^a 46 % (27–67 %)* 58 % (37–77 %)* 62 % (41–80 %)* 73 % (52–88 %)* 73 % (52–88 %)* 81 % (61–93 %)*	<u>Spezifität</u> ^a 97 % (94–99 %)* 94 % (89–97 %)* 89 % (84–94 %)* 73 % (66–79 %)* 87 % (81–92 %)* 69 % (62–76 %)*
Simons 1996 ²	<u>Tester:</u> Orthoptist <u>Visus:</u> HOTV- oder E-Test je nach Alter (unklar, ob Einzeloptotypen oder Reihensehzeichen) <u>Refraktion:</u> Photorefraktometrie ohne Zykl. <u>Strabismus:</u> Abdecktest	<u>Visus:</u> monokular / binokular < 0,5 oder mehr als 1 LogMAR-Linie Unterschied zwischen beiden Augen <u>Refraktion:</u> Anisometropie nach MIT / Topcon Photoscreener gemäß Herstellerangaben <u>Strabismus:</u> jede im Abdecktest sichtbare Augenabweichung	<u>Tester:</u> keine Angabe <u>Test 1 – Binokularsehen:</u> STBS <u>Test 2 – Binokularsehen:</u> STRDS <u>Prävalenz</u> 0,9 % 0,9 %	<u>Subgruppe</u> Test 1: STBS originale Methode Test 2: STRDS originale Methode	<u>Sensitivität</u> 100 % (3–100 %) ^{b,*} 100 % (3–100 %) ^{b,*}	<u>Spezifität</u> 79 % (71–86 %)* 95 % (89–98 %)*
Walraven 1975	<u>Tester:</u> Technischer Assistent <u>Binokularsehen:</u> TNO-Stereotest	<u>Visus:</u> ≤ 0,7 im schlechter sehenden Auge und konstante Tropie oder Anisometropie oder beidem gemäß Patientenakte	<u>Tester:</u> Technischer Assistent <u>Binokularsehen:</u> Titmus Stereotest <u>Prävalenz</u> 7,0 %	<u>Subgruppe</u> –	<u>Sensitivität</u> 14 % (00–58 %)	<u>Spezifität</u> 90 % (83–95 %)
2: Diese Studie bewertete verschiedene Diagnoseverfahren und wird hier zum zweiten Mal gelistet. *: Selbst berechnete Werte (ergänzend oder abweichend zu den Werten in der Publikation) sind mit einem Asterix (*) versehen. a: In Klammern 95 %-Konfidenzintervall. b: Die Studie war angelegt, nur die Spezifität zu untersuchen. In der Studienpopulation befand sich nur 1 richtig positiver Fall. STRDS: Small target random dot stereo-Test STBS: Small target suppression-Test						

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Screening, Behandlung und Diagnostik

Dieser Vorbericht umfasst die Ergebnisse von Studien, aus denen eine relativ zuverlässige Aussage zum Nutzen einer Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zum 6. Lebensjahr abgeleitet werden kann. Dies sind (I) Screeningstudien, die ein Vorgehen mit Screening mit einem Vorgehen ohne Screening oder einer anderen Screeningmethode verglichen, (II) Behandlungsstudien, in denen der Nutzen einer frühzeitigen im Vergleich zu einer spät(er)en Behandlung untersucht wurde und (III) Diagnosestudien, die die Testgüte von für das Sehscreening relevanten Verfahren untersuchten.

Eine umfassende systematische Recherche in bibliographischen Datenbanken und weiteren Quellen identifizierte insgesamt 36 Studien, die unter Vorbehalt belastbare Aussagen zum Nutzen eines universellen Sehscreenings für Kinder im Vorschulalter zulassen. Dabei handelte es sich um 5 Screeningstudien, 7 Behandlungsstudien und 27 Diagnosestudien. (3 Screeningstudien wurden zusätzlich auch im Diagnoseteil des Berichts eingeschlossen).

Für den Vergleich von Screeningprogrammen unterschiedlicher Intensität und in einem Fall im Vergleich zu keinem Screening fanden sich 1 randomisierte Studie, 1 nichtrandomisierte kontrollierte Studie und 3 Kohortenstudien. Für die Betrachtung des Effekts einer früh(er)en Behandlung versus einer spät(er)en Behandlung wurden 7 kontrollierte Studien, davon 5 randomisiert, eingeschlossen. Die Bewertung der diagnostischen Testgüte beruhte mit 2 Ausnahmen auf Querschnittstudien. Die überwiegende Zahl der Studien war von eingeschränkter Qualität (25 von 39¹ Studien wurden mit „groben Mängeln“ bewertet, 13 mit „leichten Mängeln“ und 1 mit „keinem Mangel“), sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

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

Screening

Nur in 1 von 5 Screeningstudien wurde ein Screening mit einer nicht gescreenten Population verglichen, alle anderen Screeningstudien verglichen unterschiedliche Programme. Die Evidenz aus den 5 gefundenen Screeningstudien ergibt kein einheitliches Bild. In 3 Studien finden sich Hinweise auf einen günstigen Effekt (bezüglich des Sehvermögens), dieser wird jedoch durch die schlechte Studien- bzw. Publikationsqualität relativiert. Andererseits waren die Studien möglicherweise auch von ihrem Design her nicht in der Lage, Unterschiede im

¹ In den 39 Studien sind 3 Studien enthalten, die sowohl im Screeningabschnitt als auch im Diagnostikabschnitt eingeschlossen wurden und je nach Abschnitt anderen Anforderungen an die Studienqualität genügen mussten.

Outcome zwischen den Gruppen aufzudecken, weil in den Kontrollgruppen bereits direkt oder indirekt (durch die Regelversorgung) implementierte Screeningmaßnahmen einen Effekt haben könnten.

Behandlung

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

Diagnose

Bei den Diagnosestudien bestand insbesondere das Problem, dass kaum vergleichbare Referenzstandards eingesetzt wurden und somit eine Schätzung der Güte relevanter diagnostischer Verfahren auf der Basis von mehreren Studien nicht möglich war. Ferner war die Tatsache von Bedeutung, dass ein Screeningtest 2 Anforderungen genügen sollte, nämlich die manifeste Erkrankung und deren Risikofaktoren zu erkennen. Für jeden Risikofaktor wurden jedoch unterschiedliche Testverfahren mit jeweils anderen Referenzverfahren eingesetzt, und für die wenigsten Zielgrößen der Studien lagen anerkannte Goldstandards vor.

Der wesentliche Aspekt der prognostischen Wertigkeit einer in früher Kindheit gestellten Diagnose wurde in 3 der 27 Studien zur diagnostischen Güte abgebildet. Die Ergebnisse unterliegen jedoch in allen Fällen methodischen Beschränkungen (Williams 2001, Eibschitz-Tsimhoni 2000, Rasmussen 2000). In zweiter Linie interessant waren singuläre Tests, die gegen eine Referenztestkombination validiert wurden, die sowohl manifeste Amblyopien als auch deren Risikofaktoren erfasste. Ohne dass ein bestimmter Einzeltest oder eine Testkombination anhand der Testeigenschaften einen klaren Vorteil demonstriert hätte, waren die in den Studien beschriebenen Referenzstandards so unterschiedlich bezüglich der von

ihnen definierten Referenzpopulationen, dass eine Schätzung der Testgüte einzelner Tests oder Testkombinationen nicht möglich war. Diese Heterogenität der verwendeten Referenztests ist der Grund dafür, dass sich die so definierten Populationen nicht in den Behandlungsstudien wiederfinden. Mit welcher diagnostischen Genauigkeit und Präzision die Kinder entdeckt werden könnten, für die in den Behandlungsstudien ein möglicher Vorteil durch einen früheren Behandlungsbeginn aufgezeigt wurde, kann somit nicht abgeschätzt werden. Für 1 Behandlungsstudie (Scheiman 2005) wäre mit Einschränkungen eine Übereinstimmung anzunehmen – diese Studie fand für die so erkannte Zielpopulation einen mäßigen bzw. keinen Behandlungsvorteil.

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

6 Diskussion

Im Folgenden werden Ergebnisse zu den einzelnen Aspekten des universellen Sehscreenings bei Kindern im Vorschulalter bewertet und diskutiert.

Wie groß ist die Prävalenz / altersabhängige Inzidenz von therapiebedürftigen Sehstörungen in Deutschland?

Daten zur Prävalenz von Sehstörungen bei Kindern im Vorschulalter in Deutschland sind rar, insbesondere aus unselektionierten Kollektiven, sodass in der Vergangenheit für gesundheitsökonomische Modellrechnungen auf Daten aus dem Ausland bzw. nicht näher spezifizierte Schätzungen zurückgegriffen wurde [152].

Haase und Mühlig [153] führten vor über 40 Jahren bei 830 Kindern aus Hamburg im Rahmen der Einschulungsuntersuchung Sehtests durch. 350 Kinder (42,1 %) mit einem zunächst auffälligen Befund sollten ophthalmologisch nachuntersucht werden; entsprechende Daten waren für 275 dieser Kinder (78,6 % derjenigen mit auffälligem Befund) verfügbar. Alle in der fachärztlichen Untersuchung bestätigten Auffälligkeiten wurden auf die Gesamtgruppe von 830 Kindern bezogen. Da zum Ersten keine (initial) testnegativen Kinder und zum Zweiten nur knapp 80 % der (initial) testpositiven Kinder nachuntersucht wurden, muss mit einer Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenzen gerechnet werden.

Eine Amblyopie mit einer Sehschärfe von $\leq 0,5$ (Dezimalvisus) fanden sie bei 38 (4,6 %) Kindern, von denen 23 (60,5 %) einen Strabismus aufwiesen. Insgesamt hatten 52 (6,3 %) Kinder einen Strabismus, 120 (14,5 %) eine als „korrekturbedürftig“ bezeichnete Hypermetropie (≥ 2 dpt, davon 33,3 % mit Strabismus) und 41 (4,9 %) eine Anisometropie (> 1 dpt, davon 34,1 % mit Strabismus). Bemerkenswert scheint, dass von den 52 Kindern mit Strabismus dieser bereits bei 43 Kindern (82,7 %) bekannt war. Auch wenn es nicht explizit erwähnt wurde und nicht näher quantifiziert werden kann, so kann dies ebenfalls für einen gewissen Anteil der Kinder mit Amblyopie sowie Hypermetropie und Anisometropie angenommen werden, da hier etwa ein bis zwei Drittel der Kinder einen Strabismus aufwiesen.

Barry und König berichteten in einer recht aktuellen Arbeit aus 2003 über 1 180 Kinder im Alter von 3 Jahren, bei denen im Kindergarten orthoptische Screeninguntersuchungen durchgeführt wurden [154]. Diese Untersuchungen fanden im Zeitraum Juli bis Dezember 1999 in und um Tübingen und Reutlingen statt. Nach einem ersten Screening erfolgte eine zweite Untersuchung etwa 3 bis 6 Monate später, mit allerdings etwas weniger stringenten Schwellenwerten (d. h. mit einer vermutlich höheren Sensitivität einhergehend) als bei der Erstuntersuchung. Nur die bei dieser Zweituntersuchung auffälligen Kinder oder solche mit als „grenzwertig“ definierten Befunden erfuhren eine vollständige ophthalmologische Abklärung. Die Feststellung des definitiven Status („Goldstandard“) war somit für testnegative und -positive Kinder unterschiedlich. Letztlich kann auch ein solches Vorgehen die Prävalenz noch unterschätzen, aber in geringerem Ausmaß als bei der Studie von Haase

und Mühlig (s. o.). Ein „Goldstandard“-Ergebnis konnte für 1 114 Kinder (94,4 %) festgestellt werden, und auf diese bezogen die Autoren ihre Prävalenzschätzungen.

Bei 26 Kindern (2,3 %) wurde eine Amblyopie mit einer Sehschärfe von $\leq 0,4$ (Dezimalvisus) oder einer Sehschärfendifferenz von > 2 Sehtafelzeilen im Rahmen des Screenings neu entdeckt. Davon hatten 3 (11,5 %) einen Strabismus. Zusätzlich wurden bzw. waren 21 Kinder zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wegen einer Amblyopie (unklarer Definition) behandelt bzw. behandelt worden. Von diesen wiesen 11 (52,4 %) einen Strabismus auf. Bei gemeinsamer Betrachtung neu entdeckter und bereits bekannter Fälle von Amblyopie ergab sich eine Prävalenz von 4,2 %. Allerdings blieb unklar, wie die Sehschärfe der wegen einer Amblyopie behandelten Kinder einzuschätzen war, ob also die Behandlung (zu diesem Zeitpunkt) bereits erfolgreich war oder nicht. Dies impliziert eine nur eingeschränkt vergleichbare und interpretierbare Amblyopie-„Prävalenz“-Definition, die aus 3 mit einer „Oder-Verknüpfung“ zusammengesetzten Komponenten besteht. Bemerkenswert scheint auch der markante Unterschied im Anteil Kinder mit Strabismus zwischen neu entdeckten und bereits bekannten Fällen von Amblyopie. In der Arbeit wird dieser Aspekt nicht diskutiert.

Von Mai 2003 bis Mai 2006 wurde in Deutschland unter Federführung des Robert-Koch-Instituts die Feldphase des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) differenziert nach 5 Altersgruppen (0–2, 3–6, 7–10, 11–13 und 14–17 Jahre) in 167 Städten und Gemeinden durchgeführt. Ziel war bzw. ist, „umfassende und bevölkerungsrepräsentative Informationen über den Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen in Deutschland zu erheben, bestehende Informationslücken zu schließen und Daten für die Gesundheitsberichterstattung des Bundes, die epidemiologische Forschung sowie für die Konzeption von Präventions- und Interventionsmaßnahmen bereitzustellen“ [155]. Von 28 299 eingeladenen Kindern nahmen 17 641 Kinder die Einladung wahr. Offenbar nach Herausrechnen eines „Ausländer-Oversamplings“ und von „qualitätsneutralen Ausfällen“ errechneten die Autoren eine Response-Rate von 66,6 %.

Im Rahmen des KiGGS erfolgten auch Sehtests zur Prüfung des räumlichen Sehens (Lang-Test) und der Sehschärfe (H-Test bei 3- bis 6-Jährigen und C-Test mit Einzel- und Reihenoptotypen bei den über 6-Jährigen) [156]. Durch wen bzw. durch welches Personal mit welcher Qualifikation diese Untersuchungen durchgeführt wurden und ob ggf. Abklärungsuntersuchungen vorgesehen waren, konnte den (bisherigen) Publikationen zum KiGGS nicht entnommen werden. Die Organisatoren des KiGGS wurden angeschrieben, mit der Bitte, entsprechende Angaben sowie Ergebnisse der Sehprüfungen dem Institut für die Berichterstattung in dem vorliegenden Bericht zur Verfügung zu stellen. Diese Bitte wurde mit dem Verweis auf die Publikation diesbezüglicher Ergebnisse im Jahr 2008 leider abschlägig beschieden.

Insgesamt bewegen sich die bei Haase und Mühlig und bei Barry und König ermittelten Prävalenzdaten zur Amblyopie von gut 4 % am oberen Rand im internationalen Vergleich. Ein solcher Vergleich wird jedoch durch z. T. stark voneinander abweichende Definitionen

der einzelnen betrachteten Sehstörungen erschwert bis unmöglich gemacht. In einem aktualisierten amerikanischen HTA-Bericht wurde über Amblyopieprävalenzen zwischen etwa 3 % bis 4 % und Prävalenzraten für alle Sehstörungen zusammen (einschließlich Refraktionsfehler) von etwa 7 % bis 8 % berichtet [22]. Snowdon und Stewart-Brown fanden in einem englischen HTA-Bericht niedrigere Prävalenzen von 2,4 % bis 6,1 % für alle Sehstörungen gemeinsam [8]. In den in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Screeningstudien schließlich wurden in den Kontrollgruppen Prävalenzraten für eine Amblyopie zwischen ca. 1 % und 3,4 % gefunden, bei allerdings unterschiedlichen Amblyopiedefinitionen (s. Abschnitt 5.2.3.2).

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass es sich bei der Amblyopie um eine, rein quantitativ betrachtet, nicht unbedeutende Gesundheitsstörung handelt. In Deutschland wurden in der Vergangenheit vergleichsweise hohe Prävalenzen berichtet.

Liefert die derzeitige Studienlage Evidenz für die Einführung eines Vorschulscreeningprogramms?

Für die Einschätzung des Nutzens eines Screeningprogramms konnten 5 Studien in diesen Bericht eingeschlossen werden, von denen 3 einen Vorteil für das Screening zu zeigen scheinen – in einem Fall im Vergleich zu einer Population ohne Weiteres Screening. Bei genauer Betrachtung der beobachteten Effekte zeigen sich diese entweder nicht robust und / oder die Studienqualität war so mangelhaft, dass eine Beseitigung der Mängel zu einem anderen Ergebnis führen könnte.

Die Studie von Eibschitz-Tsimhoni 2000 kam zu der Schlussfolgerung, dass Kinder mit entsprechender Behandlung aus der Interventionsgruppe ein signifikant besseres Abschlussergebnis (geringere Amblyopieprävalenz und bessere Sehschärfe des schlechter sehenden Auges) im Vergleich zur nicht gescreenten Kontrollgruppe zeigten. Die Sehschärfe wurde in dieser retrospektiven Studie allerdings ohne Verblindung erhoben. Auch blieb unklar, ob die nachuntersuchte Stichprobe repräsentativ für die ursprünglich gescreenten Kinder war. Schwerer wiegt, dass die Auswertung auf einer Subgruppe der ursprünglichen Screeninggruppe beruhte, bei der 180 von 988 Kindern fehlten – nämlich die Kinder, die an dem Screeningprogramm nicht teilgenommen hatten. Werden diese Kinder in die Auswertung mit einbezogen (unter der Annahme, dass die Prävalenz für Amblyopie bei Nichtteilnehmern die gleiche sei wie bei Teilnehmern), verliert der Gruppenunterschied seine Signifikanz.

Die Studie von Williams 2003 verglich eine Gruppe früh gescreenter Kinder (im Alter von 3 Jahren) mit einer Gruppe später gescreenter Kinder (im Alter von 4–5 Jahren). Auch in dieser Studie beruhte die Auswertung auf einer Subgruppe, ohne Berücksichtigung der Kinder, die das Programm nicht wahrgenommen hatten (ca. 38 %). Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass Kinder aus der Interventionsgruppe ein besseres Abschlussergebnis (geringere Amblyopieprävalenz und bessere Sehschärfe des schlechter sehenden Auges) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Screening zeigten. Der Unterschied war gering und

verschwand bei einer Datenauswertung, die als „Intention-to-Screen-Analyse“¹ bezeichnet wurde, aber nicht dem ITT-Gedanken entsprach. Dieser erhebliche Datenverlust stellt die Interpretierbarkeit der Ergebnisse infrage.

In der Studie von Williams 2002 war die Amblyopieprävalenz (bei der Abschlussuntersuchung) in der Gruppe der intensiv gescreenten Kinder verglichen mit den weniger intensiv gescreenten Kindern signifikant geringer. Mit Okklusion behandelte Kinder aus der intensiven Screeninggruppe zeigten eine bessere mittlere Sehschärfe als Kinder aus der Kontrollgruppe. Auch in dieser Studie wurde nur ein sehr geringer Teil der Kinder ausgewertet (ca. 55 %), die ursprünglich den Screeninggruppen zugeteilt worden waren – nämlich nur jene Kinder, die zur Abschlussuntersuchung erschienen waren. Die wesentliche Frage, ob sich die fehlenden 45 % der Kinder nicht von denen unterschieden haben könnten, die zu den Ergebnissen der Studie beigetragen haben, wurde von den Autoren nicht adressiert. Ebenfalls unbeantwortet blieb die Frage, warum 648 als geeignet bezeichnete Kinder nicht in die Gruppen aufgeteilt worden waren. Anzumerken bleibt, dass in der Interventionsgruppe mit 6 Screenings zusätzlich zu den Untersuchungen der in England üblichen Regelversorgung ein Aufwand betrieben wurde, dem die Autoren selbst eine Praktikabilität absprechen.

Die noch verbleibenden 2 Screeningstudien verglichen ebenfalls unterschiedliche Programme (Bray 1996 verglich unterschiedliche Professionen mit unterschiedlich aufwendigen Testverfahren, Rasmussen 2000 verglich 2-maliges Screening mit 1-maligem Screening). Beide Studien konnten für unterschiedlich aufwendig durchgeführte Screeninguntersuchungen keinen Effekt nachweisen. Auch diese Studien zeigten beide erhebliche Mängel in der Studienqualität, was die Aussagekraft der Ergebnisse schwächt. Als einen Nebenaspekt der Studie von Rasmussen 2000 beschrieben die Autoren die Auswirkungen des Programms: Von 11 Strabismusfällen in der Interventionsgruppe, die nach dem Screeningzeitpunkt im Alter von 3 Jahren diagnostiziert worden waren, stand nur ein Fall im zeitlichen Zusammenhang mit der Screeninguntersuchung (im Sinne einer Diagnose innerhalb von 2 Monaten nach der Screeninguntersuchung), was bedeutet, dass die meisten Fälle (10 / 11) auch ohne ein Screening den Weg in die Versorgung gefunden hatten.

Andererseits zeigen die (retrospektiven) Powerberechnungen (Bray 1996, Williams 2002), dass gegebenenfalls nur große Effekte nachweisbar gewesen wären – und dies im Vergleich zu Kontrollgruppen, die per se Screeningelemente enthielten, was einen eventuellen Gruppenunterschied weiter reduziert haben dürfte. Möglicherweise waren die Studien also gar nicht in der Lage, die geringen Effekte überhaupt zu messen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich teilweise Effekte zugunsten der Früherkennung gezeigt haben, diese sind jedoch allein wegen der mangelnden internen

¹ Die Behandlungsintention wurde nicht auf alle eingeschlossenen und den Gruppen zugeteilten Kinder bezogen, sondern nur auf die Gruppe der Kinder, die an der Abschlussuntersuchung teilgenommen hatten – das waren nur ca. 62 % der eingeschlossenen Kinder.

Validität der Studien mit einer so großen Unsicherheit behaftet, dass sie weder als Beleg noch als Hinweis auf einen wahren Vorteil gelten können.

Welchen Nutzen hat eine möglichst frühzeitige Behandlung von Sehstörungen?

Vordergründig betrachtete eine Vielzahl publizierter Arbeiten den möglichen Nutzen einer frühzeitigen Behandlung sehbeeinträchtigter Kinder. Darunter waren aber nur wenige Studien mit ausreichender Qualität, die eine belastbare Dateninterpretation zuließen. Studien mit dem dafür notwendigen randomisierten Design, ausreichender Größe und Laufzeit sind nur wenige publiziert. Ein Grund mag in der Tatsache liegen, dass der Vergleich des patientenrelevanten Nutzens verschiedener Behandlungsstrategien bei Sehstörungen sehr komplex und aufwendig ist, wenn beispielsweise soziale Aspekte, die schulische Entwicklung oder die spätere berufliche Situation untersucht werden sollen. Dieser Bericht sah explizit vor, auch nichtrandomisierte vergleichende Studien einzuschließen. Nach Bewertung der eingeschlossenen Studien konnten 3 Studien und 1 indirekter Vergleich zwischen 2 Studien identifiziert werden, die bezüglich der *Sehschärfe* eine Aussage zum Behandlungszeitpunkt erlauben (Clarke 2003, CPIVSP 2, ELISSS 2005, Scheiman 2005, Wallace 2006).

Der deutlichste und gleichzeitig auch belastbarste Effekt scheint sich aus dem indirekten Vergleich der 2 randomisierten Studien der PEDIG-Gruppe abzuleiten, der für die früh(er) behandelten Kinder (ca. 5 Jahre) eine 3-fach höhere Chance auf einen Therapieerfolg nahelegte. Für die Vergleichsgruppe der älteren Kinder mit einem Durchschnittsalter von 15 Jahren können aber 2 wesentliche Confounder vermutet werden: Mit zunehmendem Alter müsste sich in dieser Gruppe der Anteil erfolglos vorbehandelter Kinder erhöhen (Therapieversager) und die Compliance von Jugendlichen dürfte, insbesondere für eine Okklusionsbehandlung, geringer sein. Tatsächlich hatten 89 % der jüngeren Kinder keine Vorbehandlung, während dies nur bei 37 % der älteren zutraf. Nimmt man, zumindest für die Gruppe der älteren Kinder, die Subgruppe der nicht vorbehandelten Kinder in den Vergleich (für die Gruppe der jüngeren Kinder stehen in der Publikation diesbezüglich keine Daten zur Verfügung), so verschwindet der Vorteil einer frühen Behandlung gänzlich.

Die Ergebnisse aus einer weiteren randomisierten Studie (Clarke 2003) relativieren ebenfalls die Forderung nach einer möglichst frühen Behandlung. Clarke und Mitarbeiter verglichen in einer methodisch hochwertigen Studie an 4-jährigen hyperopen Kindern den Effekt eines späteren Behandlungsbeginns mit dem eines früheren Beginns. Zunächst findet sich nach einjähriger Behandlung mit Brille und Okklusion ein besseres Sehvermögen unter den behandelten Kindern. Wurden die unbehandelten Kinder dann – mit 1 Jahr Verzögerung – mit den gleichen Maßnahmen (Brille und Okklusion) behandelt wie zuvor die Interventionsgruppe, zeigen diese vormals schlechter sehenden Kinder bereits nach einer halbjährigen Behandlungszeit vergleichbare Sehschärfen. Offensichtlich führte der spätere Behandlungsbeginn zu einem vergleichbaren Ergebnis.

Zwar wurde in 1 Studie (ELISSS 2005) bezüglich der Restamblyopie ein signifikanter Effekt zugunsten einer früh(er)en Behandlung gefunden, doch die klinische Relevanz der gefundenen Differenz von 4,1 % bleibt fraglich.

Die Ergebnisse aus 5 Studien zu den *ergänzend betrachteten Endpunkten* (Refraktionsstörung, Strabismus und räumliches Sehen) zeigen überwiegend keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss des Kindesalters auf den Behandlungseffekt.

Auch eine kürzlich publizierte randomisierte Studie zum Vergleich von 2 unterschiedlich intensiven Okklusionsbehandlungen bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren mit einer Amblyopie aufgrund eines Strabismus und / oder einer Anisometropie liefert keinen klaren Hinweis auf eine Abschwächung des Therapieeffekts in Abhängigkeit vom Behandlungsalter [88]. Allerdings ist die Studie mit insgesamt 80 randomisierten Kindern klein und die berichteten Daten zur Altersabhängigkeit fußen auf einer Auswertung, die nicht mehr auf der ursprünglichen randomisierten Gruppenzuteilung beruht (es werden beide Gruppen zusammengefasst und anschließend nach Alter stratifiziert – damit entspricht die Studie nicht den Einschlusskriterien dieses Berichts). Zusätzlich weisen die dargestellten Ergebnisse Implausibilitäten auf¹.

Zusammenfassend ergibt sich kein einheitliches Bild: Es finden sich mit Einschränkungen Hinweise auf Vorteile einer frühe(re)n gegenüber einer späte(re)n Behandlung, die allerdings nicht konsistent sind.

Lässt sich ein optimales Alter für die Versorgung von Kindern mit Sehstörungen identifizieren?

Als Argument für eine möglichst frühe Behandlung werden häufig Erkenntnisse aus der Sinnesphysiologie herangezogen. Ein entscheidender Faktor sei dabei die Entwicklung des Sehorgans, die vor allem in den ersten 5 Lebensjahren stattfinden soll. In dieser Zeit sei eine normale Stimulation des visuellen Systems notwendig [41,157]. Bliebe diese durch verschiedene Störfaktoren – zum Beispiel durch Anisometropie, Ametropie, Strabismus oder organische Augenerkrankungen – aus, soll das betroffene Auge eine Amblyopie entwickeln. Deshalb sollten vor allem Kinder mit amblyogenen Sehstörungen von einer früh(er)en Versorgung (im Vorschulalter) mehr profitieren als von einer spät(er)en Versorgung (im Schulalter). Ein effektives Screening sollte dieser Logik folgend Kinder, deren visuelle Entwicklung durch eine amblyogene Ursache behindert wird, vor diesem Zeitpunkt erkannt haben, um eine erfolgreiche Therapiemaßnahme einleiten zu können.

Aus den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien dieses Berichts lässt sich kein optimales Alter ableiten, in dem Kinder mit amblyogenen Sehstörungen behandelt werden sollten. Die

¹ So wird in der für die Fragestellung relevanten Tabelle 4 der Publikation über mehr Kinder berichtet, als in die Studie eingeschlossen worden waren und dazu im Widerspruch fehlen an anderer Stelle in der gleichen Tabelle 11 Kinder in der Auswertung. Weiterhin wird in der gleichen Tabelle ein Konfidenzintervall zu einem Teilergebnis mit einer negativen (also außerhalb des Definitionsbereiches liegenden) unteren Konfidenzgrenze angegeben.

Studie von Clarke 2003 liefert Hinweise, dass eine Behandlung von Kindern mit einer amblyogenen Hyperopie im Alter von 5 Jahren zu einer vergleichbaren Verbesserung der Sehschärfe führt wie die Behandlung im Alter von 4 Jahren. Der indirekte Vergleich der beiden PEDIG-Studien legt (theoretisch) die Möglichkeit nahe, dass eine Amblyopiebehandlung selbst bei Jugendlichen – sofern diese noch keine Vorbehandlung erfahren haben – ein vergleichbares Ergebnis erzielt wie bei Kindern, die in einem Alter von 5 Jahren behandelt wurden. Bezieht man den direkten Vergleich innerhalb der Scheiman 2005 Studie in die Interpretation der PEDIG-Studien (Scheiman 2005, Wallace 2006) mit ein (zur Begründung siehe unten, Diskussion der Stellungnahmen), ergibt sich für die 3 Altersgruppen ein optimaler Effekt für die mittlere Altersgruppe (ca. 10 Jahre alte Kinder) und nicht zugunsten der jüngsten Kinder im Vorschulalter.

Gibt es Hinweise, dass Kinder mit einer bestimmten Schwere der Sehstörung keinen oder einen besonderen Nutzen durch ein Sehscreening haben?

Es kann nicht ohne Weiteres davon ausgegangen werden, dass Kinder mit Sehstörungen jeglichen Schweregrades gleichermaßen einen Nutzen von einem Screening haben. Um hierzu aus den Studien dieses Berichts eine sinnvolle Aussage ableiten zu können, müsste als Voraussetzung gegeben sein, dass (I) die Kinder ein vergleichbares Alter hatten, (II) die Art der Sehstörung (manifeste Amblyopie, Typ der Refraktionsstörung, Strabismus) und deren Behandlung identisch war, (III) eine vergleichbare Nachbeobachtungszeit bei (IV) einem unterschiedlichen Ausgangsniveau der Sehstörung gegeben war. In den 7 eingeschlossenen Studien des Behandlungsteils fand sich für die Beantwortung dieser Frage keine ausreichende Übereinstimmung bezüglich der Punkte (I) bis (III). Bleibt anzumerken, dass in 5 der 7 Studien besonders schwere Fälle explizit ausgeschlossen worden waren.

Es gibt offensichtlich keine klare Übereinkunft zur unteren Grenze einer Sehschärfeminderung, ab der eine Intervention von Nutzen für die Kinder ist. Viele Studien und auch Screeningprogramme verwenden Schwellenwerte zwischen 0,5 und 0,7 (Dezimalvisus) oder einen interokularen Unterschied der Sehschärfe $\geq 0,1$ LogMAR-Einheiten. Dabei ist unklar, ob es sich bei den betroffenen Kindern möglicherweise um nicht behandlungsbedürftige Fälle handelt, weil beispielsweise die Emmetropisierung noch nicht abgeschlossen ist.

Insbesondere was die Definition des Schweregrades der Sehstörung und die Definition des optimalen Versorgungszeitpunkts betrifft, wären Untersuchungen wünschenswert, die gezielt die relevanten Schwellenwerte (die einen Grad der Sehstörung definieren, der zu einer relevanten Beeinträchtigung der Betroffenen führt) und optimalen Behandlungszeitpunkte bewerten.

Wie zuverlässig kann eine Amblyopie oder können amblyogene Risikofaktoren durch ein Screening erkannt werden?

Die zusammenfassende Bewertung der hier berichteten diagnostischen Tests erwies sich aus

Gründen problematisch, die sich aus den komplexen Anforderungen an einen Screeningtest, der Art und Weise, wie die Tests validiert wurden, und den Einschränkungen hinsichtlich der Studienqualität ergaben.

Die Besonderheit des Sehscreenings liegt in seiner Möglichkeit, einerseits die beginnende Erkrankung zu entdecken (*Früherkennung*) und andererseits nach Merkmalen (als kausal angesehene Risikofaktoren) zu suchen, in deren Folge die Entstehung einer Amblyopie wahrscheinlich ist (im Sinne einer möglichen *Vorbeugung*). Die Verlässlichkeit der hierfür eingesetzten Diagnostik wird insbesondere durch die Dynamik der diagnostischen Zielgrößen beeinträchtigt: Zum einen unterliegt die Sehschärfe selbst einer bis in das Schulalter reichenden Entwicklung, sodass die Sehschärfentests dem jeweiligen Kindesalter entsprechen müssen und für deren Interpretation altersstandardisierte Normwerte erforderlich sind [7]. Bei Säuglingen kann die Sehschärfemessung zum Beispiel nur mit „Preferential Looking Verfahren“ indirekt (im Sinne der Messung eines Surrogats) erfolgen. Für ältere und damit auch kooperativere Kinder stehen verschiedene Sehtafeln zur Verfügung (Sehtests wie zum Beispiel der Lea-Test [für Kinder ab einem Alter von 2,5 Jahren], für Kinder ab 4 Jahren können der Snellen-Test, E-Test oder der HOTV-Test [Letter-matching-Test] eingesetzt werden) [158]. Zum anderen wird bei Refraktionsstörungen und Strabismus im Vorschulalter eine spontane Rückbildung beobachtet, die zu entsprechenden Übertherapien führen kann [123]. Der Nachweis dieser beiden amblyogenen Risikofaktoren setzt zudem voraus, dass diese mit einem nennenswerten Risiko für eine spätere, klinisch relevante Amblyopie verbunden sind. Allerdings scheint über den natürlichen Verlauf solchermaßen auffälliger, aber unbehandelter Kinder wenig bekannt zu sein [8,22]. Diese Dynamik diagnostischer Zielgrößen und die damit verbundenen fließenden Übergänge zwischen der bestmöglichen Eignung des einen zum anderen Test erklären möglicherweise, dass es kaum anerkannte Goldstandards für deren Messung gibt.

Vor dem Hintergrund dieser komplexen Anforderung an einen Screeningtest könnte es sich erweisen, dass – soll er das Potenzial an Früherkennung und Vorbeugung möglichst ausschöpfen – dies nur durch eine *Kombination* von Tests mit genügender Verlässlichkeit erreicht werden kann. Die Zuverlässigkeit einer solchen Testkombination kann dann jedoch nicht ohne Weiteres aus der Testgüte der einzelnen Komponenten gefolgert werden – hierfür müsste je nach logischer Verknüpfung der Einzeltestergebnisse („believe the positive“ / „believe the negative“¹) deren gemeinsame Schnittmenge bekannt sein. Unter diesem Gesichtspunkt sind die Ergebnisse zur Testgüte singulärer Tests, die beispielsweise nur Refraktionsstörungen oder nur Strabismus messen, kaum interpretierbar. Hierunter fällt ein Großteil der Diagnosestudien.

Selbst wenn die Ergebnisse von Einzeltests hinsichtlich deren Eignung für ein Screening beurteilt würden, besteht die Problematik (und dies gilt auch für Testkombinationen), dass die

¹ „Believe the positive“: Wenn einer von mehreren Tests positiv ausfällt, wird das Gesamtergebnis als positiv gewertet; „believe the negative“: Nur wenn alle von mehreren Tests positiv ausfallen, wird das Gesamtergebnis als positiv gewertet.

Zuverlässigkeit der verwendeten diagnostischen Tests unter verschiedenen Gesichtspunkten gesehen werden kann. Vordergründig geht es um die Verlässlichkeit, mit der bestimmte Merkmalsträger (wie beispielsweise Kinder mit einer Sehstörung) erkannt werden können. Diese Eigenschaft eines Tests wird üblicherweise anhand von Sensitivität und Spezifität beschrieben. Im Sinne der Fragestellung dieses Berichts muss die Güte diagnostischer Tests jedoch im Hinblick auf deren Eignung für ein *Screeningprogramm* eingeschätzt werden – dessen Zielsetzung ist nicht die Erkennung von Sehstörungen an sich, sondern die Vermeidung von Amblyopien im *späteren* Lebensalter. Weil aber die Sehschärfe und deren Messbarkeit in der Kindheit einer nicht unerheblichen Dynamik unterliegen und die amblyogenen Sehstörungen ebenfalls eine spontane Rückbildungstendenz zeigen (siehe oben), gewinnt die Zuverlässigkeit, mit der die Subgruppe der *behandlungsbedürftigen* Sehstörungen identifiziert werden kann, an Bedeutung. Letzteres ist für die Eignung des Tests oder der Testkombination für ein Screeningprogramm entscheidend. Dies gilt insbesondere dann, wenn der prognostische Wert der Sehstörung an sich nicht oder nur ungenau bekannt ist (beispielsweise gemessen am Spontanverlauf des Merkmals) und nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Behandlung von *nicht behandlungsbedürftigen* Sehstörungen ohne Schaden für die Betroffenen erfolgen kann. Auch die Eigenschaft eines Tests hinsichtlich der Erkennung der *behandlungsbedürftigen* Sehstörungen kann als Sensitivität/Spezifität beschrieben werden, sie steht dann aber inhaltlich für eine gänzlich andere Qualität des Tests. Mit dieser Zielsetzung kann für diagnostische Tests folgende Anforderung an einen sinnvollen Referenzstandard abgeleitet werden: Dies wäre die Validierung eines Tests oder einer Testkombination gegen eine altersentsprechende Sehschärfenprüfung (im bestmöglich korrigierten Zustand) zu einem Zeitpunkt, zu dem die Entwicklung der Sehschärfe und die spontane Rückbildung amblyogener Risikomerkmale (Refraktionsstörungen, Störungen des Binokularsehens) weitgehend abgeschlossen sind – dieser kann nach dem Zeitpunkt der Einschulung vermutet werden. Näherungsweise erfüllen 2 der 27 Studien zur diagnostischen Güte diesen Standard (Eibschitz-Tsimhoni 2000, Williams 2001).

So gesehen greift ein Großteil der eingeschlossenen Diagnosestudien zu kurz (25 von 27 Studien waren Querschnittserhebungen), weil die aus diesen Studien abgeleiteten Testeigenschaften bezüglich der Sehstörungen nur eine Momentaufnahme in einem dynamischen Prozess widerspiegeln und, je nach Konstellation bezüglich der späteren Amblyopien, mit einer erhöhten Rate falsch-positiver oder auch falsch-negativer Befunde einhergehen. Diese Fehldiagnosen werden aber in den so ermittelten Angaben zu Sensitivität / Spezifität nicht erfasst. Williams 2001 zeigte beispielsweise die Problematik der altersabhängigen Testeigenschaften sehr deutlich. Im Trend nahm in allen Testvarianten die Sensitivität mit zunehmendem Kindesalter zu, während sich die Spezifität als konstant erwies.

Ein weiteres Problem waren die unterschiedlichen Schwellenwerte, die den Grad einer Sehstörung definierten. Die Schwellenwerte unterschieden sich oft nicht nur zwischen den Studien, sondern wurden auch für Index- und Referenztests uneinheitlich festgelegt. Die enorme Schwankungsbreite der Ergebnisse zur Testgüte in allen Kategorien (Screeningprogramme, Sehschärfenmessung, Refraktionsmessung, Messung des

Binokularsehens) reflektiert diese Heterogenität. Bei Kennedy 1995 beispielsweise wurde die Schwelle für den Sehtest im Screening bei $< 0,5$ Dezimalvisus festgelegt (spezifische Suche) und beim Abgleich mit dem Referenzverfahren (vollständige augenärztliche und orthoptische Untersuchung) bei $< 0,7$ Dezimalvisus (sensitive Suche). Am ehesten kann die berichtete Sensitivitätsangabe (Sensitivität 9 %, Spezifität 99 %) noch als Anteil der schwereren Amblyopien ($< 0,5$ Dezimalvisus) an der Gesamtheit der leichten bis schweren Amblyopien ($< 0,7$ Dezimalvisus) gedeutet werden.

Auch definierten die eingesetzten Referenztests so unterschiedliche Zielgruppen, dass in Summe eine Zusammenfassung weder der Ergebnisse gleicher Referenztests (im Sinne der Frage nach dem am besten geeigneten Test bezüglich einer vergleichbaren Zielgruppe) noch der Ergebnisse gleicher Indextests (im Sinne einer Verifizierung gefundener Testeigenschaften) möglich war.

Aus dem gleichen Grund finden sich die so definierten Populationen nicht in den Behandlungsstudien wieder. Eine Aussage darüber, wie gut die Kinder, die in den Behandlungsstudien einen Vorteil zeigten, durch entsprechende Tests erfasst werden könnten, ist hieraus kaum ableitbar. Für die beiden Behandlungsstudien (Scheiman 2005, Wallace 2006) wäre mit Einschränkungen eine Übereinstimmung anzunehmen. Allerdings konnte dieser indirekte Vergleich zweier Studien – folgt man dem eigentlich sinnvollen Subgruppenvergleich – keinen Vorteil für eine Frühbehandlung zeigen.

Als weitere Einschränkung der Studienqualität fand sich in einigen Studien der Indextest oder eine Komponente des Indextests auch als Bestandteil des Referenztests, ohne dass die Komponente dem Goldstandard entsprochen hätte. Das führte, je nach logischer Verknüpfung der Komponenten (hinsichtlich dessen, was einen Fall definierte) zu kaum interpretierbaren Ergebnissen bezüglich der Sensitivität/Spezifität (Inkorporation Bias). Auch wurden nicht interpretierbare Testergebnisse oder Grenzfälle in der Auswertung nicht immer berücksichtigt (siehe hierzu Anhang E).

Andere Berichte [8,38,22] haben andere Ein- und Ausschlusskriterien für die einzubeziehenden Studien gewählt. Das führte dazu, dass sich sowohl Anzahl als auch Auswahl der einbezogenen Studien unterschieden. So berücksichtigten andere Berichte auch Studien an Hochrisikopopulationen und solche Studien, die ohne Kontrolle auf der Annahme basieren, dass es sich bei allen negativ getesteten Kindern um richtig negativ diagnostizierte Befunde handele. Trotz der unterschiedlichen Studiauswahl kommen auch diese HTA-Berichte zu der Schlussfolgerung, dass zuverlässige Goldstandardmethoden entwickelt werden müssen und Schwellenwerte einer genaueren Definition bedürfen. Snowdon 1997 sieht eine mögliche Ursache dieses Dilemmas darin, dass der Verlauf potenzieller Amblyopie auslösender Faktoren in seiner Pathogenese noch nicht vollständig erforscht wurde und deshalb keine Standardverfahren für die Diagnose zur Verfügung stehen [8].

Welche diagnostischen Testkombinationen wären aus den Studien ableitbar?

Die Frage nach der möglichen Eignung von Einzeltests oder Testkombinationen für die Verwendung in einem Screening, unabhängig davon, ob sich aus den Screening- und/oder Therapiestudien ein Hinweis oder Beleg für den Nutzen eines Screenings und/oder bestimmter Screeningstrategien ergibt, ist aus verschiedenen Gründen problematisch. Sie steht unter der Prämisse, dass sowohl bereits vorhandene Amblyopien als auch deren Risikofaktoren erfasst werden sollen. Die in dem vorliegenden Bericht untersuchten Tests stellen als Einzeltest – gemessen an diesem Anspruch – immer einen Kompromiss dar, sodass für die Abklärung auffälliger Befunde oder für das Screening selbst eine Kombination von mehreren Tests erforderlich wird. Der Goldstandard für diese Prämisse beinhaltet auch die Refraktionsbestimmung in Zykloplegie. Deren, wenn auch seltene, Nebenwirkungen könnten bei einem primären Einsatz als Screeningtest aufgrund des hohen Testaufkommens (ca. 600 000 Kinder pro Jahr [159]) möglicherweise zu einer nennenswerten Zahl an unerwünschten Ereignissen führen. Ein 2-stufiges Vorgehen (mit einer Refraktionsbestimmung ohne Zykloplegie in der 1. Stufe) wäre unter diesem Aspekt vorzuziehen. Offen bleibt zunächst die Frage, welchen Berufsgruppen die verschiedenen Stufen anvertraut würden.

Variante 1

In der gemeinsamen von der DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft) und dem BVA (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands) getragenen Leitlinie Nr. 26 a [7] wird eine augenärztliche Untersuchung aller Kinder in einem Alter von 2½–3½ Jahren empfohlen. Das in der Leitlinie vorgeschlagene diagnostische Vorgehen entspräche auf den Screeningkontext übertragen einem 2-stufigen Vorgehen. So könnte eine gegebenenfalls erforderliche Abklärung auffälliger Befunde vom gleichen Arzt, teilweise sehr zeitnah (zum gleichen Termin), vorgenommen werden.

Als **1. Stufe** wären als Untersuchungen vorgesehen (in Anlehnung an die oben erwähnte Leitlinie)

- eine Visusbestimmung mit C-Test oder Lea-Symbolen (mit altersgemäßer Methodik, wenn möglich, mit Reihen-Sehzeichen). Bezüglich der Grenzwerte für normales Sehen wird auf Haase 2003 verwiesen, der für 3-jährige Kinder einen Grenzwert für die altersentsprechende Normsehschärfe von 0,5 Dezimalvisus (gemessen mit Symbolen) und für 4-jährige 1,0 empfiehlt (bzw. 0,8 / 0,4 für Landoltringe mit EinzeLOPTOTYPEN / ReihenOPTOTYPEN),
- eine objektive Refraktionsbestimmung (mit Skiaskopie, fakultativ Autorefraktometrie),
- die Prüfung der Augenstellung und Motilität (Brückner-Test, Abdecktest),
- Untersuchungen zum Ausschluss eines manifesten oder latenten Strabismus sowie
- Inspektion der Augen und ihrer Adnexe.

Die **2. Stufe** umfasst im Wesentlichen die zusätzliche Refraktionsbestimmung in Zykloplegie bei allen ohne Zykloplegie auffälligen Kindern.

Dieser Vorschlag lässt unbeantwortet, welche logische Verknüpfung und welche Grenzwerte eine „Auffälligkeit“ sowohl bei den Sehtests als auch bei der Refraktionsbestimmung bzw. bei Ab- und Aufdecktest definieren.

In den Studien dieses Berichts finden sich keine Hinweise zur Testgüte einer vergleichbaren Kombination von Einzeltests mit vergleichbaren Grenzwerten (unter der Annahme, dass bei dem oben beschriebenen Vorschlag jede Abweichung von der Norm als „auffällig“ eingestuft würde). Noch am ehesten lassen sich die Ergebnisse von Eibschitz-Tsimhoni 2000 und von Williams 2001 als Orientierung heranziehen, da sie ein augenärztliches Screening untersuchten: Die 1. Studie fand für Kinder (Screening im Alter von 1–2½ Jahren) eine Sensitivität / Spezifität von 86 % / 99 % (bezogen auf die Befunde bei Einschulung der Kinder mit 7 Jahren), ohne dass im Screening ein Sehtest Verwendung fand. Die 2. Studie fand für ein ähnliches Screeningalter eine Sensitivität / Spezifität von 68 % / 95 % (bezogen auf die Befunderhebung im Alter von 3 Jahren). Die auffällige Diskrepanz der Testeigenschaften zwischen beiden Studien spiegelt die Unsicherheit in der Bewertung der Ergebnisse zur Testgüte wider (siehe hierzu auch Abschnitt 5.4.2.2).

Präzisere Angaben zur Eignung der vorgeschlagenen Einzeltests lassen sich aus den eingeschlossenen Studien nicht ableiten. Der Mangel an Evidenz und der Umstand, dass die augenärztlichen Tests in der vorgeschlagenen Kombination den Endpunkt der diagnostischen Kette darstellen (es gibt keine weitere abklärende Instanz), führen dazu, dass die vorgeschlagene Kombination (mit welchen Grenzwerten auch immer) den Quasi-Goldstandard definiert. Damit relativiert sich die Frage nach der Testgüte des jeweils isolierten Tests.

Variante 2

Vorstellbar wäre auch eine Standardisierung der vorhandenen Abläufe im Rahmen der implementierten U-Untersuchungen bei Kinder- und Jugendärzten. Die Anforderungen an den Test oder die Tests in dieser Situation sind gänzlich andere, angepasst an die mögliche (minimale) apparative Ausstattung und den Schulungsstand der Tester. Betrachtet man die Komponenten des oben beschriebenen, von den Fachgesellschaften vorgeschlagenen Goldstandards (bezüglich der oben definierten Prämisse), lassen sich 3 wesentliche Komponenten identifizieren:

- Die Messung der Sehschärfe als einzige Möglichkeit, eine vorhandene Amblyopie direkt zu identifizieren, und
- die Messung der Refraktion, um die häufigsten amblyogenen Faktoren zu erfassen (höhergradige Anisometropien und Ametropien), und
- Tests zur Identifikation von (Mikro-)Strabismus (Brücknertest, Stereosehtest, Abdecktest).

Als mögliche Alternative könnte für das primäre Screening durch Nicht-Ophthalmologen eine Kombination aus diesen Tests überlegt werden, deren eine zwingende Komponente ein

Sehtest wäre und die um mindestens einen weiteren Test zur Erfassung von amblyogenen Risikofaktoren ergänzt werden müsste.

Keine der Studien zeigte Ergebnisse bei der Anwendung eines Brücknertests.

Ein Abdecktest wurde auch in den Händen von Nicht-Ophthalmologen angewendet. Für diesen fand Williams 2001 unter verschiedenen Zweierkombinationen für den Sehtest + Abdecktest eine geringere Sensitivität als für die Kombination von Sehtest + Photorefraktion (ohne Zykloplegie) bei vergleichbarer Spezifität (Sensitivität / Spezifität von 47 % / 99 % bzw. 64 % / 97 %).

Stereosehtests zeigten in den eingeschlossenen Studien insgesamt eine sehr geringe Sensitivität bei hoher Spezifität, sodass eine Kombination aus Sehtest + Refraktionstest sinnvoll erscheint.

Die Testgüte von Sehtests erwies sich in den Studien dieses Berichts auch in den Händen von angelerntem Personal näherungsweise vergleichbar mit den Ergebnissen von Ophthalmologen (Bertuzzi 2006) bzw. Orthoptisten (Spowart 1998, Wick 1975, Friendly 1978]. Der Lea-Test zeigte in der Studie von Bertuzzi 2006 (Zielgrößen: Refraktion, Strabismus, Anomalien) bei einer Prävalenz von 16 % eine Sensitivität / Spezifität von 96 % / 83 % für einen Grenzwert für eine Amblyopie von 0,8 und eine Sensitivität / Spezifität von 78 % / 93 % für einen Grenzwert von 0,63. Der H-Test wies in einer Studie gar Werte für Sensitivität / Spezifität von 98 % / 97 % auf (Hohmann 1990). Bray 1996 fand in einem Screeningkontext bezüglich der späteren Amblyopieprävalenz keinen Unterschied zwischen verschiedenen Professionen (Allgemeinarzt, Health visitor, Orthoptist).

Für die Messung der Refraktion zeigten die Studien auch, dass automatisierte Verfahren ohne Zykloplegie im Vergleich zur Skiaskopie (mit und ohne Zykloplegie) brauchbare Ergebnisse liefern (Chan 1996, Hamer 1992, Miller 1999).

Aus dem Gesagten wäre ein Screening ableitbar, das in der 1. Stufe von angelerntem Personal durchgeführt würde. Dieses würde einen Sehtest, wie beispielsweise den für den auch nonverbalen Einsatz bei ca. 3-jährigen Kindern konzipierten H-Test (Hohmann 1990), kombinieren mit einer Messung von amblyogenen Refraktionsparametern mit einem automatisierten Auto-/Photo(video)refraktometer (ohne Zykloplegie). Ein alternativ zur Refraktionsbestimmung eingesetzter Test des binokularen Sehens scheint aufgrund der relativ niedrigen Sensitivität weniger geeignet.

Bezüglich der Kombination der Testkomponenten lassen sich deren gemeinsame Testeigenschaften nur insofern grob abschätzen, als die gemeinsame Sensitivität bei einer logischen Oder-Verknüpfung („believe the positive“) mindestens so hoch ist wie die höchste der Einzeltests und die gemeinsame Spezifität höchstens den Wert der geringsten der Einzeltests erreicht.

In dieser Variante kämen alle in der 1. Stufe des Screeningprogramms auffälligen Kinder zur Vorstellung beim Augenarzt, der dann die oben beschriebene Goldstandard-Untersuchung durchzuführen hätte.

Für beide Varianten ist die Unsicherheiten bezüglich des natürlichen Verlaufs der Amblyopie und ihrer Risikofaktoren von Bedeutung. Diese spiegelt sich möglicherweise auch darin wider, dass die deutsche Amblyopie Leitlinie 26a [7] zwar die altersentsprechende Normsehschärfe definiert, ansonsten aber keine Grenzwerte für die Sehschärfe bzw. amblyogene Risikomerkmale vorgibt, ab deren Über- oder Unterschreitung eine Therapieindikation gegeben ist. Vor diesem Hintergrund und auch in Hinblick auf potenziell mögliche Übertherapien wäre es wünschenswert, einen Bereich testauffälliger Kinder zu definieren, die im Sinne eines (kontrollierten) Abwartens (zunächst) keiner Behandlung zugeführt werden sollten.

Validierung des Sehscreenings/Screeningtests

Ein logischer nächster Schritt wäre für beide Varianten die Validierung des gesamten diagnostischen Pakets (im Sinne einer „Programm Güte“) bezüglich der Amblyopien im späteren Alter (beispielsweise bei Einschulung). So ließe sich gleichzeitig beantworten, wie gut der als Goldstandard eingesetzte Screeningtest behandlungsbedürftige und nicht behandlungsbedürftige Kinder (Übertherapien) unterscheiden kann, und wie effektiv die Kombination aus diagnostischem Paket und der damit verknüpften therapeutischen Konsequenz hinsichtlich des eigentlichen Ziels wäre – der Reduzierung der Amblyopieprävalenz (entsprechend den Phasen 3 und 4 nach Köbberling [160]). Beispielsweise wäre eine zeitlich und räumlich begrenzte Einführung eines definierten Screeningprogramms im Rahmen einer begleitenden Studie vorstellbar, die sich am Vorbild der in Deutschland 1995–2000 durchgeführten clusterrandomisierten Studie zum Neuroblastomscreening orientieren könnte, welche die Screeningergebnisse aus 6 Bundesländern (mit Screening) mit den Ergebnissen aus den übrigen Bundesländern (ohne Screening) verglich [161].

Welche möglichen schädlichen Wirkungen hat ein universelles Sehscreening im Vorschulalter?

Screening hat generell immer auch das Potenzial, Schäden zu verursachen. Dabei muss man 2 Kategorien von Schäden unterscheiden: direkte Schäden, die durch die Untersuchung selbst verursacht sein können, und indirekte Schäden, die sich als Konsequenz eines Befundes des Screenings ergeben.

Direkte Schäden durch die Screeninguntersuchung

Die eingeschlossenen Studien liefern keine Hinweise auf direkte negative Folgen der Screeninguntersuchung. Da die Testverfahren zur Refraktionsbestimmung, Sehschärfbestimmung und zur Messung des Binokularsehens nicht invasiv sind, erscheinen direkte

Schäden auch als unwahrscheinlich, wird von möglichen Folgen der Atropinisierung einmal abgesehen, die im Rahmen der Abklärung auffälliger Befunde zum Einsatz kommen kann.

Indirekte Schäden durch Screeningbefunde

Ein unvermeidbarer Effekt des Sehscreenings im Vorschulalter sind falsch-positive Befunde. Die Rate hängt entscheidend von der Definition der Sehschwelle ab. Bei der Beurteilung der Konsequenzen, die falsch-positive Befunde haben können, spielt es deshalb eine Rolle, welche Verfahren zur weiteren Diagnose eingesetzt werden. Von Bedeutung ist auch, wie lange es nach dem positiven Befund bis zur diagnostischen Abklärung dauert, weil ein falsch-positiver Befund bei Eltern erst einmal Besorgnis auslösen kann.

Ein weiterer Aspekt sind medizinische Konsequenzen, die sich aus falsch-negativen Screeningbefunden ergeben können. Wenn ein Kind mit einer Sehstörung nicht durch den Screeningtest identifiziert wird, kann das falsche Sicherheit zur Folge haben, sodass das Kind später diagnostiziert und behandelt wird, als es ohne ein Screening der Fall gewesen wäre. Solche Fälle sind in den Studien dieses Berichts nicht beschrieben, können aber auch nicht ausgeschlossen werden. Gerade die Längsschnittstudien litten unter einer geringen Compliance der Kinder, was die Abschlussuntersuchung anbelangte. Ein vorstellbares Motiv der Eltern, den Termin nicht wahrzunehmen, könnte gewesen sein, dass das betreffende Kind bereits als gesund getestet worden war. Dieser Aspekt gewinnt an Relevanz, je jünger die Kinder sind, da sich die Sensitivität der meisten Testverfahren invers zum Kindesalter verhält.

Auch die Frage, ob eine Behandlung mögliche *negative Begleiterscheinungen* mit sich bringt, muss im Zusammenhang mit möglichen schädlichen Folgen eines Screeningprogramms betrachtet werden. In den eingeschlossenen Studien, die eine Okklusionsbehandlung einsetzten, wurden keine schädlichen Begleiterscheinungen berichtet. Allerdings wurde dies kaum und wenn, dann auch nur inadäquat untersucht. Der HTA von Kemper 2004 (Amerikanische Agency for Healthcare Research and Quality [22]) weist darauf hin, dass die Behandlung der Amblyopie zu einer vorübergehenden Sehschwäche im gesunden Auge führen kann. Im Hinblick auf die Strabismusoperation gilt es zu bedenken, dass diese wie jeder chirurgische Eingriff, der eine Vollnarkose erforderlich macht, ein potenzielles Risiko darstellt.

Mögliche negative Folgen können auch durch *Überdiagnose und Übertherapie* entstehen. Bei vielen Kindern wird eine Strabismusoperation durchgeführt, obwohl ein spontaner Rückgang der Tropie zu Mikrostrabismus ohne Operation stattfinden könnte. Die Studie ELISSS 2005 gab den Anteil an Übertherapien mit 12 % an. Im Hinblick auf die frühe Versorgung hyperoper Kinder mit Brillengläsern gilt es zu bedenken, dass eine Emmetropisierung (Rückgang der im Kindesalter bestehenden Refraktionsstörungen) oft auch ohne optische Korrektur erfolgt [123]. Außerdem sollte hinterfragt werden, welche möglichen Nachteile Kinder haben, bei denen zwar eine Sehbeeinträchtigung frühzeitig entdeckt wird, die aber keine unmittelbare Konsequenz hat (beispielsweise Refraktionsstörungen, die nicht als amblyogen gelten). Die Frage der Nachteile einer zu frühen Behandlung oder einer Übertherapie beziehungsweise einer frühen Identifikation ohne unmittelbare Konsequenz

wurde bislang nicht ausreichend in Studien untersucht. Vorstellbar wäre eine Stigmatisierung der Kinder [57, 162]. Offensichtlich kann die Diagnose Amblyopie und / oder Strabismus für das betroffene Kind auch eine psychosoziale Belastung darstellen. Dies wird sogar als eine Begründung für ein Sehscreening vor dem Schulalter angeführt [56]. Deshalb sollte neben dem medizinischen Behandlungserfolg auch die psychosoziale Komponente mitberücksichtigt werden. Gegebenenfalls sind die Vorteile einer Behandlung mit Nachteilen in jeweils anderen Bereichen verbunden. Bisher haben sich jedoch nur wenige Studien mit dieser Fragestellung auseinandergesetzt, sie zeigen aber, wie beispielsweise bei Williams 2003, eine potenzielle Beeinträchtigung der Kinder [57].

Ergebnisse aus anderen HTAs

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden insgesamt 17 Übersichtsarbeiten identifiziert, von denen sich 10 als themenverwandt und in dem Sinne als systematisch erwiesen, dass sie mit einer ausgewiesenen Suchstrategie zumindest in mehr als 1 Datenbank auch nach vergleichenden Studien suchten.

Ergebnisse zu Screeningprogrammen und Behandlungsmöglichkeiten

Von den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten erfuhr der britische HTA-Bericht aus dem Jahr 1997 [8] eine besonders große Aufmerksamkeit, da er sehr klar auf die zu diesem Zeitpunkt eindeutig unzureichende Evidenzlage hinwies und eine Beendigung der in Großbritannien implementierten Sehscreeningprogramme empfahl, es sei denn, diese wären Bestandteile prospektiver kontrollierter Studien. Auch ein französischer Leitlinienbericht (auf Basis einer systematischen Literaturrecherche) von 2002 [163] sprach sich angesichts der ungenügenden Studiensituation gegen die Einführung eines Sehscreeningprogramms aus.

2 Cochrane Reviews von 2004 und 2005 [164,33], die sich mit der Effektivität von Screeningprogrammen beschäftigten und geplant hatten, ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien in die Bewertung einzuschließen, mussten feststellen, dass solche Studien nicht existierten und dementsprechend der Stellenwert eines Sehscreenings unklar sei.

Eine Übersichtsarbeit aus England von 2005 [165] beschränkte die Suche nach Evidenz zur intermittierenden Exotropie bei Fernfixation ausschließlich auf randomisierte Studien. Es wurden keine entsprechenden Studien gefunden. Die Autoren schlossen folglich, dass diesbezüglich ein Mangel an belastbaren klinischen Studien bestehe, um die Evidenzgrundlage für den Umgang mit solchen Fällen zu verbessern¹.

Ein HTA aus Singapur aus dem Jahr 2002 [166] untersuchte Interventionen, die eine Myopieprogression verhindern oder zumindest verlangsamen sollten. Die Autoren kamen zu

¹ "There is a need for robust clinical trials to improve the evidence base for the management of this condition" [165].

dem Ergebnis, dass selbst die Evidenz aus randomisierten Studien nicht genügend Informationen liefere, um Interventionen zur Vermeidung der Myopieprogression bei stark myopen Kindern in irgendeiner Form für die klinische Anwendung zu empfehlen¹.

Im Gegensatz zu diesen sehr zurückhaltenden und skeptischen Bewertungen empfahl ein amerikanischer HTA-Bericht von 2004 [22] trotz der begrenzten Evidenz ein Sehscreening bei Vorschulkindern im Alter zwischen 3 und 4 Jahren, ein aktueller kanadischer HTA-Bericht aus 2007 [167] kam sogar zu der Schlussfolgerung, dass ein Sehscreeningprogramm bei Vorschulkindern die meisten Kriterien als Voraussetzung für die Implementierung eines solchen Programms erfülle². Diese beiden Ergebnisse sind u. a. insofern besonders bemerkenswert, als in beide HTA-Berichte gar nicht oder nur ansatzweise die aktuellen Ergebnisse aus vergleichenden Studien zur Effektivität eines Screeningprogramms als Ganzes bzw. zur Effektivität einer frühe(re)n gegenüber einer späte(re)n Behandlung eingingen. Dafür wurde recht unkritisch auf 2 Arbeiten aus Schweden Bezug genommen, die auf den ersten Blick einen nahezu „dramatischen Effekt“ eines Screenings nahelegen.

- Köhler und Stigmar berichteten 1978 von einer Querschnittsstudie an 2 178 schwedischen Kindern im Alter von 7 Jahren, in der der Anteil von „bedeutsamen Sehfehlern“ und sogenannten funktionellen Amblyopien³ untersucht wurde, die im Rahmen einer Schuluntersuchung entdeckt worden waren [168 Köhler 1978]. Insgesamt hatten 7 % der Kinder einen „bedeutsamen Sehfehler“, 18 Kinder (0,8 %, Tabelle 1 der Publikation) hatten eine funktionelle Amblyopie. Der Anteil neu entdeckter Amblyopien erwies sich in der Gruppe der Kinder, die 3 Jahre zuvor ein Sehscreening erfahren hatten (1 von 1 530), als etwa 10-mal niedriger als in der Gruppe von Kindern, die keinem Screeningprogramm unterzogen worden waren (5 von 648). Diese Darstellung ist in diesem Zusammenhang irreführend und keinesfalls ein Beleg für den Erfolg der Screeningmaßnahme. Die Zahlen besagen nur, dass frühzeitig (im Alter von 4 Jahren) entdeckte Fälle von Amblyopie zu einem späteren Zeitpunkt (im Alter von 7 Jahren) bereits bekannt sind – das ist die Aussage der Studie. Nichts ausgesagt wurde allerdings über die verbleibenden, nicht neu entdeckten, also offenbar bereits bekannten 12 Fälle von funktioneller Amblyopie (18 minus 6). Theoretisch können diese der Gruppe der im Alter von 4 Jahren gescreenten Kinder zugehören, da die andere Gruppe erstmals im Alter von 7 Jahren untersucht worden war und somit eigentlich keine „bekannten“ Fälle enthalten sollte, sieht man von

¹ The latest evidence from randomized clinical trials does not provide sufficient information to support interventions to prevent the progression of myopia. Long-term large-scale double-masked randomized clinical trials, including cycloplegic refraction, are needed before any recommendations about interventions in clinical practice to prevent high myopia in myopic children are considered.” [166]

² Allerdings wurde eingeräumt, dass weitere Forschung erforderlich sei, um die Zweckmäßigkeit eines Vorschulscreenings für den kanadischen Kontext festzustellen: “Additional research is needed to ascertain the utility of preschool vision screening in the Canadian context. Such research should aim to determine who can conduct such tests, what tests should be used for what ages of children, and whether one- or two-stage screening is most effective from a clinical and a cost viewpoint.” [167].

³ Amblyopien aufgrund von Strabismus oder Anisometropie.

zufällig entdeckten Amblyopien ab. Damit wäre allerdings der Anteil funktioneller Amblyopien der beiden Gruppen im Alter von 7 Jahren nahezu gleich (0,85 % versus 0,77 %). Der Anteil der spontan entdeckten Fälle lässt sich aus den vorhandenen Zahlen grob abschätzen: In der Screeninggruppe hätten ohne Screening analog zur Größe der Kontrollgruppe 11,8 Kinder mit Amblyopien im Alter von 7 Jahren neu entdeckt werden müssen ($= 5 \times 1\,530 / 648$). Tatsächlich wurde nur 1 Amblyopie neu entdeckt. Die fehlenden 10,8 Kinder wurden offensichtlich durch das Screening bereits früher entdeckt – das ist ein erklärtes Ziel des Screenings. Das bedeutet aber auch, dass von den oben erwähnten bekannten 12 Fällen rechnerisch 10,8 Amblyopien auf die Screeninggruppe entfallen und in beiden Gruppen zusammen nur 1,2 Amblyopien spontan entdeckt wurden. Unterstellt, die spontan entdeckten 1,2 Amblyopien wären ausschließlich der Nicht-Screeninggruppe zuzuschreiben, würde sich die oben getroffene Aussage dadurch nicht wesentlich ändern (entsprechend einer kumulativen Amblyopieinzidenz von 0,77 % versus 0,96 % in der Screening- / Nicht-Screeninggruppe, $p = 0,80$; beidseitiger Fisher's exakter Test, eigene Berechnung).

In dem o. g. amerikanischen HTA-Bericht wurden diese Ergebnisse so dargestellt, dass das Risiko für die Entdeckung eines amblyopen Kindes bei der Schuluntersuchung (im Alter von 7 Jahren) bei Kindern ohne Screening (im Alter von 4 Jahren) 10-fach gegenüber Kindern mit Screening erhöht gewesen sei (Evidenztabelle 1 des Berichts)¹. Diese Interpretation ist bei genauer Durchsicht der Daten nicht nachvollziehbar.

- Kvarnström, Jakobsson und Lennerstrand berichteten in 2 Publikationen von 1998 und 2001 über die Screeningergebnisse von 3 126 in 3 schwedischen Städten geborene Kinder, die letztmalig 1992 in einem Alter von 10 Jahren nachuntersucht worden waren. In der Publikation von 1998 [169] verglichen sie die bei ihnen gefundenen Anzahlen von Kindern mit einem Visus unterhalb verschiedener Sehschärfewerte mit Daten einer Untersuchung aus dem Jahr 1990 aus Dänemark [170]. In der dänischen Studie wurden 924 Erwachsene in einem Alter von 60 bis 80 Jahren, die kein Screening als Kinder erfahren hatten, einer ausführlichen ophthalmologischen Untersuchung durch einen Augenarzt unterzogen. Ein solcher Vergleich von Personen, die 5 bis 7 Jahrzehnte im Lebensalter trennt, 2 verschiedenen Ländern entstammen und in 2 verschiedenen Studiensettings untersucht wurden, erscheint nicht interpretierbar. Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine Bemerkung aus dem Diskussionsteil der schwedischen Publikation, aus der man entnehmen muss, dass die Validität bzw. Vollständigkeit der 10-Jahres-Daten eingeschränkt ist².

¹ „... the risk of finding a new significant eye disorder in a school entrant was more than 6 times greater for a child who was not examined in his preschool years, and the risk of finding an amblyopic child was more than 10 times greater” [22].

² „The 10-y examination has not been thoroughly evaluated in this study, since most of the children with a newly discovered visual impairment at this age have myopia and have been referred to opticians and the records of the opticians have not been available“ [169].

Im Diskussionsteil der Publikation von 2001 [18] stellten die Autoren ihre Ergebnisse einer Untersuchung aus Schweden aus dem Jahr 1970 bei Erwachsenen in einem Alter von 18 bis 65 Jahren, die offenbar (wie die o. g. Personen aus Dänemark) nicht als Kinder in ein Sehscreeningprogramm einbezogen worden waren, gegenüber. Sie berichteten, dass der Anteil von Kindern mit einer Sehschärfe $\leq 0,5$ (Dezimalvisus) von 2,84 % auf 0,8 % und derjenigen mit einer Sehschärfe $\leq 0,3$ gar von 2 % auf 0,2 % gefallen sei. Die letzte Gegenüberstellung mit einem relativen Risiko von 0,1 fand Eingang in den Ergebnisteil des Abstracts der Publikation und wird seither in Übersichtsarbeiten als Beleg für den Erfolg des Screeningprogramms in Schweden zitiert, so auch in dem o. g. HTA-Bericht aus Kanada. Bei der in der Publikation zu Vergleichszwecken herangezogenen Studie handelt es sich um eine schwedische Doktorarbeit aus dem Jahr 1974 [171]. In dieser Doktorarbeit wurde jedoch an keiner Stelle der Anteil von Personen mit einer Sehschärfe unterhalb eines bestimmten Schwellenwertes berichtet. Vielmehr erfolgte anhand einer 2-dimensionalen Matrix der Sehschärfe im schlechter und besser sehenden Auge eine Einteilung in 5 Klassen (N für „normal“ und Amblyopieschweregrade von A–D). „N“ wurde bei einer Sehschärfe (Dezimalvisus) in beiden Augen von 1,0 vergeben, „A“ bei einer Sehschärfe – im ungünstigsten Fall – von 0,7 im schlechter sehenden Auge. „B“ umfasste eine Gruppe, die von einäugiger Blindheit (allerdings mindestens einer Sehschärfe von 0,8 im besser sehenden Auge) bis zu einer Sehschärfe von 0,7 im schlechter sehenden und einer von 0,9 im besser sehenden Auge reichte. In allen Tabellen der Arbeit wurden Häufigkeitsangaben nur für die Gruppen A-D oder die Gruppen B-D zusammengefasst gemacht. Es bleibt somit ein gewisses Rätsel, wie Kvarnström, Jakobsson und Lennerstrand hieraus Anteile für Personen mit einer Sehschärfe von $\leq 0,5$ bzw. $\leq 0,3$ errechnen konnten.

Weiterhin besteht in den beiden Publikationen (1998 und 2001), die sich eindeutig auf dieselbe Studienpopulation beziehen, eine Diskrepanz, die sich nicht klar auflösen lässt: Während in der Publikation von 1998 noch über 53 Kinder mit einer Sehschärfe von $\leq 0,7$ (Dezimalvisus) im Alter von 10 Jahren berichtet wurde, betrug diese Zahl 2001 nur noch 42 Kinder, immerhin etwa 20 % weniger.

Zusammenfassend sind die beiden diskutierten Arbeiten aus Schweden trotz augenscheinlich zunächst „dramatisch“ anmutender Effekte nicht als Beleg oder auch nur Hinweis für den Nutzen eines Sehscreenings bei Vorschulkindern geeignet.

Insgesamt stimmen die 10 recherchierten systematischen Übersichtsarbeiten insofern in ihren Ergebnissen überein, dass sie keinen gesicherten Beleg (auf der Basis randomisierter bzw. hochwertiger kontrollierter Studien) für den Nutzen eines Screeningprogramms, oder für die vorverlegte Behandlung von Sehstörungen vorweisen konnten. Mehrfach wird in den Arbeiten auf zumindest potenzielle Nebenwirkungen der infrage kommenden Interventionen hingewiesen, und alle Berichte konstatieren den Mangel an hochwertigen kontrollierten Studien.

Letztendlich kann auf der Grundlage der derzeit verfügbaren besten Evidenz keine Empfehlung weder zugunsten eines Sehscreenings noch zugunsten eines intensivierten Sehscreenings abgeleitet werden, die sich auf gesicherte Erkenntnisse berufen könnte.

Ergebnisse zur diagnostischen Güte von Screeningtests

Verschiedene HTA-Berichte aus Spanien, Amerika und Frankreich aus den Jahren 1997–2002 [38,35,172] beschäftigten sich ausschließlich mit der Eignung von Screeninggeräten bzw. (anderen) diagnostischen Tests zur Entdeckung von Sehfehlern bzw. einer Amblyopie. Alle beklagten den Mangel an qualitativ hochwertigen Studien und das Fehlen eines allgemein akzeptierten Goldstandards, was eine nur sehr eingeschränkte Interpretation entsprechender Studien zulässt. Die Autoren der französischen Arbeit von 2002 schlussfolgerten, dass die Empfehlungen zu den Modalitäten der Tests lediglich auf Daten beruhten, deren wissenschaftliche Gültigkeit fraglich sei, und dass die Eigenschaften der verwendeten Tests kaum bekannt seien¹.

Ein weiterer amerikanischer HTA von 2004 [22] stellte hohe Anforderungen an die einzuschließenden Studien. Nur hinsichtlich der Prävalenz der eingeschlossenen Kinder wurden keine Beschränkungen vorgenommen (im Unterschied zu diesem Bericht). Der Bericht schlussfolgert aus den 6 eingeschlossenen Studien, dass die neuen automatischen Screeninggeräte die Screeninguntersuchung potenziell erleichterten, aber bezüglich der Amblyopie diese nur indirekt erfassen könnten. Wenig sei jedoch darüber bekannt, wie sich diese neuen Geräte, aber auch traditionelle Screeningtests im Umfeld der Primärversorgung bewährten. Eine konkrete Empfehlung für einen bestimmten Test / eine Testkombination wurde nicht gegeben².

Der kanadische Report von 2007 [167] findet bezüglich der Anwendung von Photoscreenern keinen Unterschied in Abhängigkeit des eingesetzten Personals. Eine konkrete Empfehlung für einen bestimmten Test / Testkombination wird nicht gegeben, aber es wird konstatiert, dass es in der Literatur darüber keine Übereinkunft gäbe³.

Der englische HTA-Bericht von 1997 [8] hatte die Frage nach der Eignung von diagnostischen Tests auf die Tests beschränkt, die in den Screeningstudien eingesetzt wurden. Allerdings können aus den üblichen Angaben zur Effektivität von Screeningprogrammen in der Regel die Testeigenschaften (Sensitivität und Spezifität) nicht abgeleitet werden, da hierfür die Detektionsrate und der positive prädiktive Wert nicht ausreichen.

¹ „Cependant, les recommandations sur les modalités de ce dépistage ne reposent que sur des données dont la validité scientifique est discutable, et les performances des tests utilisés sont mal connues.” [173]

² „Although the new automated screening devices can potentially make screening easier, it should be recognized that these tests screen for visual acuity and amblyopia indirectly, by detecting associated conditions such as refractive errors and strabismus. Little is known about the performance of these new tests or of traditional vision screening in the primary care practice setting.” [22]

³ „Agreement in the literature regarding the type of test to use for preschool vision screening is lacking.” [167]

Schriftliche Anhörung zum Vorbericht

Im Rahmen der schriftlichen Anhörung zum Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung gingen insgesamt 11 Stellungnahmen ein, die den formalen Anforderungen entsprachen (siehe separates Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“). Hierbei handelte es sich um 8 inhaltlich unterschiedliche Stellungnahmen. Alle Repräsentanten dieser Stellungnahmen wurden zu einer mündlichen wissenschaftlichen Erörterung unklarer Aspekte ihrer Stellungnahmen eingeladen. 5 Teilnehmer folgten der Einladung und vertraten 3 der 8 inhaltlich unterschiedlichen Stellungnahmen.

In den Stellungnahmen wurden 39 (ohne Duplikate 38) wissenschaftliche Publikationen erwähnt einschließlich der 10, die den eingeschlossenen Studien dieses Berichts bereits zugeordnet waren (siehe Anhang G). 2 Referenzen bezogen sich auf möglicherweise relevante Studien, die im Vorbericht nicht erwähnt wurden, da sie nach dem Datum der 1. Nachrecherche (vom 19.–21.02.2007) publiziert worden waren [173] bzw. noch nicht publiziert sind [174]. Allerdings entsprachen beide Studien nicht den Einschlusskriterien des Berichts:

- Bei Morad 2007 [173] wurden auch Kinder mit kongenitalen Anomalien eingeschlossen¹. In der Studie, die israelische mit aus Russland eingewanderten Jugendlichen verglich, finden sich Hinweise, dass die beiden Populationen nicht vergleichbar waren: So waren die potenziell eine Amblyopie auslösenden Faktoren teilweise sehr unterschiedlich verteilt. (Israelische / russische Jugendliche bezüglich Anisometropie 6,3 % versus 2,9 %, Hyperopie 0,17 % versus 0,29 %, bezüglich Myopie 0,65 % versus 0,28 % und Astigmatismus 0,83 % versus 1,2 %. Diese Therapiestudie erfüllt das Einschlusskriterium E1 nicht kann daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung aufgenommen werden.
- In der bislang unveröffentlichten Publikation zur FRATZ-Studie (es liegt ein Manuskript zur Einreichung bei der Zeitschrift „Monatschrift Kinderheilkunde“ vor [174]) handelt es sich nach Angaben der Autoren um eine vorläufige Auswertung der Refraktionsentwicklung bei Kindern vor dem 1. Lebensjahr im Rahmen einer einarmigen Kohortenstudie. Von 1 264 eingeschlossenen Kindern wurden lediglich 315 ausgewertet. Eine Vergleichsgruppe wurde bisher nicht untersucht, wurde aber von den Autoren für die Zukunft in Aussicht gestellt. Auf Basis der bisherigen Datenlage sind somit keine belastbaren Schlussfolgerungen möglich. Diese Therapiestudie erfüllt das Einschlusskriterium E1 nicht kann daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung aufgenommen werden.

Die wesentlichen Diskussionspunkte aus den Stellungnahmen, die auch während der mündlichen wissenschaftlichen Erörterung ausführlich zur Sprache kamen, werden im Folgenden erläutert.

¹ „Subjects who had any ocular disease except cataract, corneal opacity, strabismus, or ptosis were excluded” [174]

Eignung von Zielgrößen

Im Hinblick auf den Einschluss von Studien in den Behandlungsteil, die eine Beeinflussung der Amblyopie bzw. der Amblyopieprävalenz durch Behandlung amblyogener Risikofaktoren untersuchten (beispielsweise Behandlung von Refraktionsstörungen, aber auch des Schielwinkels), wurde vorgebracht, dass diese nicht geeignet seien, die Behandelbarkeit der Amblyopie respektive des Vorteils einer früh(er)en Behandlung nachzuweisen. Insbesondere die ELISSS-Studie sei hierfür nicht geeignet.

Die Einbeziehung von Risikofaktoren wie Strabismus und Refraktionsstörungen basiert auf der Überlegung, dass die Behandlung des Risikofaktors selbst, sofern dieser für die Amblyopie eine kausale Ursache und nicht bloßes Symptom darstellt, durch die Vermeidung einer Amblyopie für den Betroffenen relevant ist. Auch wenn die amblyogene Wirkung von Myopien ungleich geringer sein mag als die von Hyperopien, so würde ein Screening nach Refraktionsfehlern untrennbar auch myope Kinder (früher) entdecken und diese (früher) einer Behandlung zuführen. So gesehen ist es beispielsweise sinnvoll zu zeigen, dass diese Frühbehandlung von Myopien mit keinen Nachteilen für die Kinder verbunden ist.

Im speziellen Fall einer Behandlung – so wurde in den Stellungnahmen argumentiert –, die auf eine Verringerung des Schielwinkels abzielte (ELISSS 2005, PAS 1996), diene dies nicht dem Ziel, die Amblyopie zu behandeln oder zu vermeiden. Und die in der ELISSS-Studie gefundene Zahl von Übertherapien käme in Deutschland nicht zum Tragen, da hierzulande eine so frühe Behandlung kein Standard wäre. Allerdings lassen die Ergebnisse der ELISSS-Studie offen, ob ein früh(er)es oder spät(er)es operatives Vorgehen vorzuziehen ist (einerseits zeigten die früh operierten Kinder ein besseres Binokularsehen und weniger Restamblyopie, andererseits ging dies mit mehr Übertherapien bei zweifelhafter klinischer Relevanz der gefundenen geringen Vorteile einher). Die Leitlinie Nr. 26 b von BVA und DOG [175] empfiehlt in diesem Zusammenhang „... bei normosensorischem Spätschielen [eine Operation] möglichst bald nach Diagnosestellung ansonsten in der Regel im Vorschulalter unter Berücksichtigung funktioneller und psychosozialer Kriterien“.

Selbst wenn eine Augenmuskeloperation nicht das Ziel verfolgt, eine Amblyopie zu verbessern oder zu vermeiden, so ist sie doch Teil der Behandlungskette bzw. eine Option bei der Behandlung des Strabismus und muss in ihren Konsequenzen auch in die Überlegungen zum Screening miteinbezogen werden, sofern ein Screening dazu führen würde, Schielkinder früher einer operativen Behandlung zuzuführen.

In den Stellungnahmen wurde die Erhebung einer relativen Visussteigerung (relativ zum Ausgangswert) infrage gestellt und auf die Bedeutung der absolut erreichten Endsehschärfe hingewiesen. Tatsächlich könnte die Fokussierung auf die relative Visussteigerung ein unvollständiges Bild ergeben, wenn beispielsweise zu einem späteren Zeitpunkt ein größerer Effekt zu einer geringeren Endsehschärfe führte. Wenn beispielsweise ältere Kinder schwerere Amblyopien hätten, wäre ein solches Ergebnis vorstellbar. Dieser Aspekt spielt auch beim indirekten Vergleich der beiden PEDIG-Studien eine Rolle (Scheiman 2005, Wallace 2006). Hier kann (mit Einschränkungen) die Lage des Effekts als ergänzende

Betrachtung aus den in beiden Publikationen bereitgestellten Diagrammen zur besten erreichten Sehschärfe abgeleitet und indirekt zwischen den Altersgruppen verglichen werden (siehe Ergebnisteil 5.3.3.2). Allerdings führen diese Ergebnisse zu keiner wesentlichen Änderung der Berichtsaussage zu den Studien, da das Odds ratio jüngere (5-jährige) versus ältere (15-jährige) Kinder für beide betrachteten Sehschärfengrenzwerte annähernd gleiche Ergebnisse liefert (Endsehschärfe $\geq 0,8$: Odds ratio = 0,70; 95 %-KI 0,13–3,77; Endsehschärfe $\geq 0,5$: Odds ratio = 0,71; 95 %-KI 0,24–2,05, eigene Berechnung. Bezüglich einer erweiterten Interpretation der PEDIG-Studien (Scheiman 2005, Wallace 2006) mit Einbeziehung auch der mittleren Altersgruppe von ca. 10-jährigen Kindern siehe unten zu Aspekten der „Studienbewertung/Interpretation“).

Die von einem Stellungnehmer im Rahmen der Stellungnahme, der mündlichen Erörterung und weiteren Gesprächen vorgeschlagene Auswertung des indirekten Vergleichs wurde aus 2 Gründen nicht übernommen: Zum einen wurden hierzu ausschließlich die Ergebnisse der jeweiligen Interventionsgruppen miteinander verglichen, ohne den Effekt aus dem Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe zu berücksichtigen, und zum anderen wurden nur für die Kohorte der jüngeren Kinder (aus Wallace 2006) die ausschließlich in dieser Studie berichteten Ergebnisse einer sogenannten „sekundären Kohorte“ miteinbezogen. Bei der „sekundären“ Kohorte handelte es sich um Kinder, die in der Brillenverordnungs-Run-in-Phase eine spontane Rückbildung der Amblyopie unter die für den Einschluss in die Studie erforderlichen Kriterien aufwiesen – eine Gruppe mit leichter Amblyopie und einer vergleichsweise guten Prognose. Für diese Subpopulation findet sich in der Studie von Scheiman 2005 keine Entsprechung, sodass bei Einbezug dieser Daten ein Ungleichgewicht zugunsten der jüngsten Kinder entstünde.

Abschließend sollte für die indirekte Betrachtung der PEDIG-Studien noch angemerkt werden, dass diese auf der Annahme fußt, die in den Studien berichteten Effekte bezüglich der jüngeren Kinder blieben über die Jahre hinweg konstant (zumindest bis in das Alter der jeweils älteren zu vergleichenden Kohorte). Mögliche Rückfälle im Sinne einer erneuten Verschlechterung der Sehschärfe sind denkbar und würden die Überlegenheit der Frühbehandlung weiter relativieren.

Einschlusskriterien:

In den Stellungnahmen wurde die Eignung der in Tabelle 12 vorselektierten Studien für einen potenziellen indirekten Vergleich hinsichtlich des Vorteils einer früh(er)en Amblyopiebehandlung gegenüber einer spät(er)en bezweifelt. Gemäß 1 Stellungnahme seien nur 4 der 48 Studien hierfür geeignet. Hierzu muss angemerkt werden, dass die Studien in Tabelle 12 eine Vorauswahl von randomisierten Studien darstellen, die für einen indirekten Vergleich gegebenenfalls herangezogen worden wären. Letztlich war dies nur in 1 Fall möglich (siehe indirekter Vergleich zu den beiden PEDIG-Studien von Wallace 2006 und Scheiman 2005). Hierfür mussten die infrage kommenden Studien eine nicht weiter eingeschränkte Amblyopiebehandlung mit einem randomisierten Design untersucht haben. In Tabelle 12 wurden die infrage kommenden Studien zusammen mit allen dieser Studie

zugeordneten Publikationen gelistet, unabhängig davon, ob in der einen oder anderen Zusatzpublikation ein für den indirekten Vergleich ungeeigneter Teilaspekt berichtet wurde. Die Art der Amblyopiebehandlung wurde für den Behandlungsabschnitt des Berichts nicht weiter eingeschränkt, sodass auch Behandlungen mit Medikamenten in Betracht gezogen wurden, die möglicherweise in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen oder verfügbar sind (z. B. Levodopa). Dies ist im Rahmen der indirekten „Beweisführung“ (ohne „direkte“ Evidenz aus Screeningstudien) insofern vertretbar, als es primär darum geht, Belege für das postulierte Prinzip und die unabdingbare Voraussetzung der Überlegenheit einer früh(er)en Behandlung zu finden.

Die 7 Studien, die letztlich in die Nutzenbewertung einbezogen wurden, sind in Tabelle 11 gelistet.

Studienbewertung/Interpretation

PEDIG

In den Stellungnahmen wurde mehrfach auf den direkten Vergleich innerhalb der Studie Scheiman 2005 verwiesen, der im Vorbericht aus Gründen der ungleichen Behandlungsprotokolle nicht betrachtet wurde. Allerdings könnte argumentiert werden, dass die Art der Behandlung unumgänglich dem Alter angepasst werden muss. In diese Richtung weist auch die Begründung der Studienautoren, die eine Atropinisierung der Jugendlichen aufgrund einer möglicherweise erhöhten Unfallgefahr im Straßenverkehr als inadäquat ansahen. Wenn also eine Atropinisierung für diese Altersgruppe tatsächlich nicht geeignet ist, dann müsste ein Vergleich auch inhaltlich unterschiedlicher Behandlungen akzeptiert werden.

Der direkte Vergleich der beiden Altersgruppen von Scheiman 2005 hat eine nur eingeschränkte Aussagekraft, da die jüngste Altersgruppe mit durchschnittlich 10 Jahren bereits über dem Kindesalter liegt, welches für die diesem Bericht zugrunde liegende Fragestellung von Bedeutung ist. Der beobachtete Behandlungsvorteil der 10-jährigen Kinder im Vergleich zu den 15-jährigen Kindern innerhalb der Studie Scheiman 2005 lässt somit keine zwingenden Rückschlüsse auf den Vergleich von Kindern im Vorschulalter mit den bei Scheiman 2005 untersuchten Altersgruppen zu (Verhältnis der Odds ratios = $3,41 / 1,15 = 2,97$; 95 %-KI 1,09–8,08). Der in der Studie beschriebene Vorteil der früh(er) behandelten Gruppe (bezüglich der relativen Verbesserung der Sehschärfe) zeigt sich nicht für die Subgruppe der nicht vorbehandelten Kinder (analog zu den im Ergebnisteil beschriebenen Effekten für den indirekten Vergleich (Verhältnis der Odds ratios = $3,50 / 3,56 = 0,98$; 95 %-KI 0,21–4,72)).

In einem indirekten Vergleich können die Ergebnisse der durchschnittlich 10-jährigen Kinder denen gegenübergestellt werden, die bei Wallace 2006 für die Altersgruppe der im Mittel 5-jährigen Vorschulkinder berichtet wurden. Dieser (indirekte) Vergleich führt zu keinen grundsätzlich anderen Ergebnissen als der der 5-jährigen Kinder mit der ältesten Gruppe von im Mittel ca. 15 Jahren. Sowohl bei der Auswertung der relativen Sehschärfeverbesserung als auch bei der Betrachtung der absolut erreichten Endsehschärfe zeigt der Vergleich der

jüngsten Altersgruppe mit beiden älteren Gruppen einen Nachteil zulasten der jüngsten Kinder. Eine Ausnahme stellt hier der Vergleich der 5-jährigen mit den 15-jährigen dar; sofern für Letztere die Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung einer Vorbehandlung erfolgte, zeigte sich ein Vorteil zugunsten der jüngeren Kinder (siehe Tabelle 20).

Der Vergleich aller 3 Altersgruppen (im Mittel 5-/10-/15-jährige Kinder) deutet auf ein Behandlungsoptimum hin, das den größten Effekt sowohl für die relative Verbesserung der Sehschärfe als auch für die bestmögliche absolute Endsehschärfe bei den 10-jährigen Kindern zeigt.

Dies unterstützt in Summe nicht die Forderung nach einer möglichst frühen Behandlung der Amblyopie vor dem 10. Lebensjahr.

Eibschitz-Tsimhoni 2000:

Die Erörterung diesbezüglich führte zu keiner neuen Einschätzung der Studienergebnisse. Der Vorschlag in den Stellungnahmen, man müsse die Gruppe der Kinder, die seinerzeit nicht zum Screening erschienen waren, gegebenenfalls als testnegative Kinder in die Berechnung einbeziehen, erscheint nicht plausibel. Es ist zu vermuten, dass die Amblyopieprävalenz unter diesen Kindern nicht geringer war als in der Gruppe, die das Screening wahrgenommen hatte. Die diesem Bericht zugrunde gelegte Auswertung der Studie folgt analog dem Intention-to-screen-Prinzip.

Bray 1996:

In den Stellungnahmen wurde das im Vorbericht abgebildete Ergebnis von Bray 1996 insofern infrage gestellt, als hier bezüglich der Amblyopieprävalenzergebnisse keine Differenzierung nach Schweregraden vorgenommen wurde. Es könne sein, dass sich die gefundenen Prävalenzen in allen 3 Gruppen der Studie annähernd glichen (wie im Vorbericht beschrieben), die erreichte Endsehschärfe jedoch in der Gruppe des intensivierten Screenings (durch Orthoptisten) entsprechend höher ausfiel und so für das intensivierte Screening spräche.

Tatsächlich sind aus der Publikation von Bray 1996 auch Angaben zur erreichten Sehschärfe ableitbar (Tabelle 3 und 4 der Publikation). Allerdings sind diese Ergebnisse kaum interpretierbar. Dies liegt nicht nur an den fehlenden Daten, die ungleich über die Gruppen verteilt sind, sondern insbesondere auch an der unpräzisen Definition von Amblyopie, die auch Kinder mit einer Sehschärfe von ≥ 1 als amblyop einstufte, sofern diese einen Strabismus hatten. Zudem lassen die Ergebnisse aus den Tabellen 3 und 4 der Publikation keine Rückschlüsse zu, ob und in welchem Umfang sich Kinder im Verlauf der Studie auch verschlechtern könnten. Letztlich lassen sich hieraus keine verlässlichen Ergebnisse zur absolut erreichten Endsehschärfe in Abhängigkeit vom Untersucher ableiten.

Unerwünschte Screening- und Behandlungseffekte

Der Hinweis des Vorberichts auf die Unkenntnis der potenziell schädlichen Folgen eines Sehscreenings wurde in den Stellungnahmen als unbegründet zurückgewiesen. In Hinblick

auf die Untersuchungen, die für ein Screening infrage kämen, wurde deren Sicherheit betont. Studien, die die Sicherheit beispielsweise der Anwendung von Mydriatika untersuchten, wurden jedoch nicht explizit genannt. Es wurde lediglich darauf hingewiesen, dass mit Tropicamid eine nebenwirkungsärmere Alternative zum Atropin gegeben sei.

Bezüglich der möglichen Folgen einer Okklusionsbehandlung im Sinne einer sogenannten Okklusionsamblyopie des gesunden Auges wurde ohne explizite Nennung von Studien, die diesen Aspekt beleuchtet hätten, diese Konsequenz als sehr unwahrscheinlich eingestuft. Im Fundus der eingeschlossenen Studien des Berichts finden sich hierzu keine Angaben. Die in einem anderen Zusammenhang von den Stellungnehmern zitierte Studie [176] fand in einer Kohorte von 407 amblyopiebehandelten Kindern, dass der Visusverlust am Ende der Behandlung im okkludierten gesunden Auge ungefähr die Hälfte der Visuszunahme im amblyopen Auge betrug (Abbildung 3 der Publikation). Allerdings war die ungewollte Reduzierung der Sehschärfe nicht von Dauer. Der hier angesprochene Aspekt lässt die Ergebnisse aus Studien, welche den Therapieerfolg anhand eines Sehschärfemaßes bestimmt hatten, das sich relativ zum gesunden Auge definierte, in einem kritischeren Licht erscheinen (Stewart et al. 2007 [88], ELISSS 2005). Hier kann die Endpunkterhebung dadurch verzerrt worden sein, dass der Behandlungserfolg umso höher ausfällt, als eine Okklusionsamblyopie im gesunden Auge vorlag (wenn auch nur kurzfristig, aber zum Zeitpunkt der Endmessung vorhanden). Keine der beiden Studien adressiert diese Möglichkeit z. B. dadurch, dass der Zeitraum zwischen Ende der Okklusionsbehandlung und abschließender Erhebung der Sehschärfe angegeben worden wäre. Dieser Verzerrungseffekt wird in der methodischen Arbeit von Stewart aus dem Jahr 2003 [177] zur richtigen Messung der Amblyopie explizit erwähnt (die Arbeit wurde in einer Stellungnahme in einem anderen Zusammenhang zitiert).

Die im Vorbericht erwähnte Belastung, die sich aus der Zeitspanne zwischen verdächtigen Untersuchungsbefunden und deren Abklärung ergibt, wurde mit dem berechtigten Hinweis relativiert, dass bei einem Screening durch den Augenarzt die Bestätigung der Verdachtsdiagnose zeitnah durch den gleichen Arzt erfolgen könnte. Dies setzte aber voraus, dass die Screeninguntersuchung nicht an Berufsgruppen delegiert würde, die gegebenenfalls keine Goldstandarduntersuchung durchführen könnten oder dürften.

Auch eine Schlechterstellung falsch-negativer Screeningkinder wurde von den Stellungnehmern mit dem Hinweis darauf, dass diese Kinder ohne ein Screening ohnehin nicht entdeckt würden, nicht gesehen. In diese Betrachtung geht jedoch nicht ein, dass, wie im Vorbericht bereits diskutiert, das falsche Sicherheitsempfinden der Eltern und / oder des Kindes dazu führen könnte, mögliche Hinweise auf eine Amblyopie oder einen ihrer Risikofaktoren später wahrzunehmen, als dies ohne Screening der Fall wäre – was dann einer Schlechterstellung entspräche, wenn dadurch beispielsweise der verspätete Behandlungsbeginn zu schlechteren Ergebnissen führte.

Inwieweit Übertherapien (z. B. bezüglich Augenmuskeloperationen, Brillenverordnung, Okklusionsbehandlung) eine nennenswerte Rolle spielen, hängt vom multiplikativen Zusammenspiel der Spezifität eingesetzter Screeningtests (bezüglich der

behandlungsbedürftigen Amblyopien) ab und der Wahrscheinlichkeit, dass die jeweilige Maßnahme zu unerwünschten Effekten führt. Beide Größen sind derzeit nicht genau einschätzbar.

Die psychosoziale Beeinträchtigung von Kindern infolge einer Amblyopiebehandlung (beispielsweise durch Okklusion) wurde in den Stellungnahmen durchaus eingeräumt. Letztlich wurde den im Bericht erwähnten unerwünschten Behandlungseffekten zwar nicht grundsätzlich widersprochen, aber deren Bedeutung mit Hinweis auf den Nutzen für das betroffene Kind relativiert. Gerade diese Perspektive erscheint im Zusammenhang mit der Screeningsproblematik irreführend, weil sie die große Mehrheit der durch ein Screening adressierten Kinder nicht in die Betrachtung einbezieht – gemeint ist die Mehrheit der augengesunden Kinder. Für diese führt jede noch so geringe Schädigung zu einer negativen Nutzen-Schaden-Abwägung, sodass es durchaus gerechtfertigt erscheint, das möglicherweise geringe Schadenspotenzial auch zu quantifizieren.

Goldstandardproblematik

In den Stellungnahmen respektive der mündlichen Erörterung wurde die Aussage des Vorberichts kritisiert, dass es an Belegen bzw. klaren Hinweisen für eine ausreichend zuverlässige Diagnostik der zu behandelnden Kinder fehle. Mit Hinweis auf die DIN-Norm 58220 wurde betont, dass es für die meisten infrage kommenden Screeningtests einen Goldstandard gäbe.

Die angesprochene DIN-Norm gibt jedoch keinen Hinweis auf die altersentsprechende Wahl des Sehtests bei Kindern und keinen Hinweis auf Grenzwerte bezüglich der Normsehschärfe.

Ferner wurde ausgeführt, welche 5 Komponenten ein Screeningtest idealerweise beinhalten sollte (Untersuchung des Visus, der Refraktion, des binokularen Sehens, des Vorliegen eines (Mikro-)Strabismus und der Morphologie des Auges).

Bezüglich der Umsetzung wurden verschiedene Möglichkeiten diskutiert. Neben dem einem Goldstandard gleichkommenden Screening ausschließlich durch Augenärzte wurde auch ein 2-stufiges Modell durch Orthoptistinnen und Augenärzte für möglich erachtet. Mit dem Hinweis auf den Hall-Report Nr. 4 aus dem Jahr 2003 [178], der ein primäres Screening durch Orthoptistinnen empfiehlt, wurde das qualitätsgesicherte Arbeiten dieser Berufsgruppe unterstrichen. In Deutschland wäre ein Screening durch Orthoptisten nur im Rahmen eines 2-stufigen Screenings möglich, weil eine Abklärung auffälliger Befunde durch den Augenarzt immer dann erforderlich wäre, wenn eine ergänzende Refraktionsbestimmung in Zyклоplegie erfolgen müsste. Die oben idealtypisch beschriebene Untersuchung der Morphologie des Auges bliebe in diesem Modell auf die Untersuchung zur Abklärung auffälliger Befunde beschränkt, da dies in Deutschland nicht Gegenstand der Tätigkeit von Orthoptistinnen ist. Nur wenige der eingeschlossenen Studien sind für die Gegenüberstellung von Testergebnissen verschiedener Berufsgruppen geeignet, sofern gefordert wird, dass alle Gruppen den gleichen Test angewendet haben. Für den Vergleich von Allgemeinärzten, Health visitors und Orthoptisten fand sich bei Bray 1996 kein klarer Unterschied. Spowart

1998 verglich Krankenschwestern und Orthoptisten bezüglich der Ergebnisse eines Sehtests ohne große Differenzen. In dieser Studie wurde das Screening durch Orthoptisten als Referenz definiert, ohne deren Ergebnisse gegen einen Goldstandard zu validieren.

Inwieweit eine Verbesserung der bestehenden Praxis im Rahmen der U-Untersuchungen zu akzeptablen Ergebnissen führen könnte, wurde nur insofern adressiert, als der H-Test (Hohmann 1990) speziell für diesen Einsatz (von Nichtaugenärzten) konzipiert und validiert worden sei.

Eine Gegenüberstellung verschiedener Screeningszenarien für Deutschland wurde im allgemeinen Diskussionsteil dieses Berichts ausführlich dargestellt (siehe oben).

Schlussfolgerung

Letztlich führen die in den Stellungnahmen vorgebrachten Kritikpunkte zu keiner Änderung des bereits im Vorbericht getroffenen Fazits. Insgesamt fand die Feststellung des vorliegenden Berichts, es fehle belastbare Evidenz für eine Nutzenbewertung, im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung breite Zustimmung, und der Forderung nach ausreichend ergebnissicheren Studien wurde allgemein zugestimmt.

Medizinische Notwendigkeit

Relevanz der medizinischen Problematik

Bei der Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit eines Sehscreenings geht es um eine individuelle Erkrankung, die keine Gefährdung oder zusätzliche Belastung für andere bedeutet, wie dies bei infektiösen Erkrankungen der Fall ist. Eine medizinische Notwendigkeit zum Schutz anderer liegt in dieser Situation nicht vor. Die für Deutschland vorliegenden Zahlen zur Prävalenz zeigen, dass es sich bei der Amblyopie um eine, rein quantitativ betrachtet, nicht unbedeutende Gesundheitsstörung handelt. In Deutschland wurden in der Vergangenheit vergleichsweise hohe Prävalenzen berichtet.

Spontanverlauf der Erkrankung

Zum Spontanverlauf der betrachteten Sehstörungen, insbesondere in Bezug auf die amblyogenen Risikofaktoren, lassen sich aus den eingeschlossenen Studien keine gesicherten Erkenntnisse ableiten. Dies findet seinen Niederschlag in der Schwierigkeit, die behandlungsbedürftigen Risikoträger sicher zu identifizieren. Als Konsequenz muss mit unvermeidlichen Überbehandlungen gerechnet werden, deren Relevanz vom möglichen Schadenspotenzial der eingesetzten Behandlungen abhängt. Hierzu stehen den Hinweisen in den Studien zu *möglichen* Schädigungen keine Studien gegenüber, die solche Möglichkeiten überzeugend widerlegten, und nur wenige Studien, die diese gezielt untersuchten. Die bloße Nichtsignifikanz unerwünschter Effekte kann vor dem Hintergrund der vorliegenden Studienqualität und der Bedeutung für die mehrheitlich gesunden Adressaten eines Screenings nicht als Beleg akzeptiert werden.

Diagnostische oder therapeutische Alternativen

Inwieweit die spätere Behandlung einer Amblyopie (im Schulalter) eine gleichwertige Alternative darstellt, wurde in den Studien bislang nicht primär adressiert, sodass diesbezüglich getroffene Aussagen zur Behandelbarkeit mit Unsicherheit behaftet sind. Andererseits konnten die vorliegenden Studien nicht überzeugend darstellen, dass eine *früh(er)e* Behandlung einen zwingenden Vorteil für die Betroffenen bedeutet. Welche Relevanz eine bloße zeitliche Vorverlagerung einer Amblyopiebehandlung für die betroffenen Kinder hat – jenseits der Diskussion um eine *bessere* Behandelbarkeit –, wurde in den Studien nicht untersucht, und folglich bleibt die Frage offen, ob die früh(er)e Verringerung der einseitigen, den betroffenen Kindern in der Regel nicht bewussten Sehschwäche zu einer nachweislich besseren Lebensqualität für die Kinder führt.

Auch wenn eine Screeninguntersuchung eingeführt ist, bleibt die Beurteilung der individuellen medizinischen Notwendigkeit eine subjektive Einzelfallentscheidung. Zielgruppe von Screeninguntersuchungen sind per Definition beschwerdefreie Personen, bei denen es eben keine besonders begründete Notwendigkeit zur Anwendung einer Maßnahme gibt. Der Anlass zu einer Screeninguntersuchung ist in der Regel ein theoretisches und im vorliegenden Fall ein seltenes Risiko, das einer individuellen Person immer auch die freie Wahl offenlässt, sich gegen einen Screeningtest zu entscheiden. Weil die große Mehrzahl der zu untersuchenden Personen gesund ist, können aus Sicht des Einzelnen auch kleine Nachteile der Untersuchung für die Entscheidung relevant sein, wenn sie die Gesundheit gefährden. Im Vergleich zu anderen Screeninguntersuchungen, beispielsweise aus dem onkologischen Gebiet, ist das Schadenspotenzial eines Sehscreenings jedoch eher als begrenzt einzuschätzen. Letztlich ist diese Abwägung nicht allein eine Frage der medizinischen Notwendigkeit, sondern eine gesellschaftliche und individuelle Werteabwägung.

7 Fazit

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

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

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

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

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

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Eingeschlossene Studien – Screening (n = 5)

Bray 1996

- Bray L, Clarke MP, Jarvis SN, Francis M, Colver A. Preschool vision screening: A prospective comparative evaluation. *Eye* 1996; 10(6): 714–718.

Eibschitz-Tsimhoni 2000

- Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, Eibschitz N, Fiedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS* 2000; 4(4): 194–199.

Rasmussen 2000

- Rasmussen F, Thoren K, Caines E, Andersson J, Tynelius P. Suitability of the lang II random dot stereotest for detecting manifest strabismus in 3-year-old children at child health centres in Sweden. *Acta Paediatr* 2000; 89(7): 824–829.

Williams 2002

- Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I; ALSPAC Study Team. Amblyopia treatment outcomes after screening before or at age 3 years: Follow up from randomised trial. *BMJ* 2002; 324(7353): 1549–1551.
- Williams C, Harrad RA, Harvey I, Sparrow JM, ALSPAC Study Team. Screening for amblyopia in preschool children: Results of a population-based, randomised controlled trial. *Ophthalmic Epidemiol* 2001; 8(5): 279–295.

Williams 2003

- Williams C, Horwood J, Northstone K, Herrick D, Waylen A, Wolke D et al. The timing of patching treatment and a child's wellbeing. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6): 670–671.
- Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I, ALSPAC Study Team. Amblyopia treatment outcomes after preschool screening vs school entry screening: Observational data from a prospective cohort study. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(8): 988–993.
- Horwood J, Waylen A, Herrick D, Williams C, Wolke D. Common visual defects and peer victimization in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(4): 1177–1181.

In die Nutzenbewertung eingeschlossene Behandlungsstudien (n = 7)

Clarke 2003

- Clarke MP, Wright CM, Hrisos S, Anderson JD, Henderson J, Richardson SR. Randomised controlled trial of treatment of unilateral visual impairment detected at preschool vision screening.. *BMJ* 2003; 327(7426): 1251.
- Hrisos S, Clarke MP, Wright CM. The emotional impact of amblyopia treatment in pre-school children: Randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111(8): 1550–1556.
- Richardson SR, Wright CM, Hrisos S, Buck D, Clarke MP. Stereoacuity in unilateral visual impairment detected at preschool screening: Outcomes from a randomized controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(1): 150–154.

CPIVSP 2

- Atkinson J, Braddick O, Nardini M, Anker S. Infant hyperopia: Detection, distribution, changes and correlates-outcomes from the cambridge infant screening programs. *Optom Vis Sci* 2007; 84(2): 84–96.
- Atkinson J, Anker S, Bobier W, Braddick O, Durden K, Nardini M et al. Normal emmetropization in infants with spectacle correction for hyperopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(12): 3726–3731.
- Atkinson J, Braddick O, Robier B, Anker S, Ehrlich D, King J et al. Two infant vision screening programmes: Prediction and prevention of strabismus and amblyopia from photo- and videorefractive screening. *Eye* 1996; 10(2): 189–198.
- Anker S, Atkinson J, Braddick O, Nardini M, Ehrlich D. Non-cycloplegic refractive screening can identify infants whose visual outcome at 4 years is improved by spectacle correction. *Strabismus* 2004; 12(4): 227–245.

ELISSS 2005

- Meyer K, Breitschwerdt H, Kolling GH, Simonsz HJ. The Early vs Late Infantile Strabismus Surgery Study: Do sources for bias exist in this non-randomised trial? Early vs Late Infantile Strabismus Surgery Study Group. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(8): 934–938.
- Simonsz HJ, Kolling GH, Unnebrink K. Final report of the Early vs. Late Infantile Strabismus Surgery Study (ELISSS), a controlled, prospective, multicenter study. *Strabismus* 2005; 13(4): 169–199.

COMET 2004

- Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, Everett D, Norton TT, Kurtz D et al. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses

on the progression of myopia in children. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44(4): 1492–1500.

- Gwiazda JE, Hyman L, Norton TT, Hussein ME, Marsh-Tootle W, Manny R et al. Accommodation and related risk factors associated with myopia progression and their interaction with treatment in COMET children. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45(7): 2143–2151.
- Gwiazda J, Hyman L, Dong LM, Everett D, Norton T, Kurtz D et al. Factors associated with high myopia after 7 years of follow-up in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET) cohort. Ophthalmic Epidemiol 2007; 14(4): 230–237.

PAS 1996

- Repka MX, Connett JE, Scott WE. The one-year surgical outcome after prism adaptation for the management of acquired esotropia. Ophthalmology 1996; 103(6): 922–928.
- Prism Adaptation Study Research Group. Efficacy of prism adaptation in the surgical management of acquired esotropia. Arch Ophthalmol 1990; 108(9): 1248–1256.

Scheiman 2005

- Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, Edwards AR, Birch E, Cotter SA et al. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. Arch Ophthalmol 2005; 123(4): 437–447.

Wallace 2006

- Wallace DK, Edwards AR, Cotter SA, Beck RW, Arnold RW, Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial to evaluate 2 hours of daily patching for strabismic and anisometric amblyopia in children. Ophthalmology 2006; 113(6): 904–912.

Eingeschlossene Studien – Diagnostik (n = 27)

Studien die verschiedene Diagnoseverfahren bewerteten, sind doppelt aufgeführt.

Studien die verschiedene Untersucher und / oder Screening-Programme bewerteten

Chui 2004

- Chui L, Fraser T, Hoar K, LaRoche GR. Negative predictive value of a vision screening program aimed at children aged 3 to 4 years old. J AAPOS 2004; 8(6): 566–570.

De Becker 1992

- De Becker I, MacPherson HJ, LaRoche GR, Braunstein J, Cottle R, McIntyre LL et al. Negative predictive value of a population-based preschool vision screening program. *Ophthalmology* 1992; 99(6): 998–1003.

Eibschitz-Tsimhoni 2000

- Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, Eibschitz N, Fiedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS* 2000; 4(4): 194–199.

Kennedy 1995

- Kennedy R, Sheps SB, Bagaric D. Field trial of the Otago photoscreener. *Can J Ophthalmol* 1995; 30(4): 193–197.

Rasmussen 2000

- Rasmussen F, Thoren K, Caines E, Andersson J, Tynelius P. Suitability of the lang II random dot stereotest for detecting manifest strabismus in 3-year-old children at child health centres in Sweden. *Acta Paediatr* 2000; 89(7): 824–829.

Spowart 1998

- Spowart KM, Simmers A, Tappin DM. Vision testing in schools: An evaluation of personnel, tests, and premises. *J Med Screen* 1998; 5(3): 131–132.

Wick 1975

- Wick B, Meguire G, O'Neal MR. Evaluation of a non-professional visual screening method. *Am J Optom Physiol Opt* 1975; 52(9): 607–613.

Williams 2001

- Williams C, Harrad RA, Harvey I, Sparrow JM, ALSPAC Study Team. Screening for amblyopia in preschool children: Results of a population-based, randomised controlled trial. *Ophthalmic Epidemiol* 2001; 8(5): 279–295.

Studien, die Sehschärfepfprüfverfahren bewerteten

Bertuzzi 2006

- Bertuzzi F, Orsoni JG, Porta MR, Paliaga GP, Miglior S. Sensitivity and specificity of a visual acuity screening protocol performed with the Lea Symbols 15-line folding distance chart in preschool children. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84(6): 807–811.

Briscoe 1998

- Briscoe D, Lifshitz T, Grotman M, Kushelevsky A, Vardi H, Weizman S et al. A new computer program for mass screening of visual defects in preschool children. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(4): 415–418.

Carl 1994

- Carl H. Vergleichende ophthalmologische Untersuchungen von Vorschulkindern im Hinblick auf Reihenuntersuchungen mit dem C-Test (nach Hohmann und Haase) [Dissertation]. Hamburg, Universität, 1994.

Friendly 1978

- Friendly DS. Preschool visual acuity screening tests. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1978; 76: 383–480.

Homann 1990

- Hohmann A, Haase W, Steinhorst U. Validated visual acuity test (H test) for preschool children. *Spektrum der Augenheilkd* 1990; 4(6): 240–244.

Miller 1999

- Miller JM, Harvey EM, Dobson V. Visual acuity screening versus noncycloplegic autorefraction screening for astigmatism in native American preschool children. *J AAPOS* 1999; 3(3): 160–165.

Rüssmann 1990

- Rüssmann W, König U, Schlimbach K, Pawlowska-Seyda D, Wirbatz B. Brechnungsfehler, Schielen und Schwachsichtigkeit im Vorschulscreening: Erfahrungen mit Sehtests im Kindergarten. *Offentl Gesundheitswes* 1990; 52(2): 77–84.

Simons 1996

- Simons K, Avery KE, Novak A. Small-target random dot stereogram and binocular suppression testing for preschool vision screening. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33(2): 104–113.

Studien, die Refraktionsverfahren bewerteten

Angi 1993

- Angi MR, Bergamo L, Bisantis C. The binocular videorefractoscope for visual screening in infancy. *Ger J Ophthalmol* 1993; 2(3): 182–188.

Barry 2001

- Barry JC, König HH. Non-cycloplegic screening for amblyopia via refractive findings with the Nikon Retinomax hand held autorefractor in 3 year old kindergarten children. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(10): 1179–1182.

Cahn 1996

- Chan OY, Edwards M, Brown B. Calibration and validity of an eccentric photorefractor. *Ophthalmic Physiol Opt* 1996; 16(3): 203–210.

Hamer 1992

- Hamer RD, Norcia AM, Day SH, Haegerstrom-Portnoy G, Lewis D, Hsu-Winges C. Comparison of on- and off-axis photorefractive with cycloplegic retinoscopy in infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992; 29(4): 232–239.

Hope 1994

- Hope C, Roulston J, Hoey C, Wong A, Clover G. Community photoscreening of six to nine month old infants for amblyogenic risk factors. *Aust N Z J Ophthalmol* 1994; 22(3): 193–202.

Kennedy 1995

- Kennedy R, Sheps SB, Bagaric D. Field trial of the Otago photoscreener. *Can J Ophthalmol* 1995; 30(4): 193–197.

Miller 1999

- Miller JM, Harvey EM, Dobson V. Visual acuity screening versus noncycloplegic autorefractive screening for astigmatism in native American preschool children. *J AAPOS* 1999; 3(3): 160–165.

Ottar 1995

- Ottar WL, Scott WE, Holgado SI. Photoscreening for amblyogenic factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995; 32(5): 289–295.

Schworm 1997

- Schworm HD, Kau C, Reindl B, Horstmann S, Dollinger B, Boergen KP. Photoscreening zur Früherkennung amblyopieauslösender Augenveränderungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 210(3): 158–164.

Studien, die Messverfahren zum Binokularsehen bewerteten

Briscoe 1998

- Briscoe D, Lifshitz T, Grotman M, Kushelevsky A, Vardi H, Weizman S et al. A new computer program for mass screening of visual defects in preschool children. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(4): 415–418.

Hope 1990

- Hope C, Maslin K. Random dot stereogram e in vision screening of children. Aust N Z J Ophthalmol 1990; 18(3): 319–324.

Huynh 2005

- Huynh SC, Ojaimi E, Robaei D, Rose K, Mitchell P. Accuracy of the Lang-II-Stereotest in screening for binocular disorders in 6-year-old children. Am J Ophthalmol 2005; 140(6): 1130–1132.

Pott 1998

- Pott JW, Oosterveen DK, van Hof-van Duin J. Screening for suppression in young children: The Polaroid-Suppression-Test. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1998; 35(4): 216–222.

Rüssmann 1990

- Russmann W, König U, Schlimbach K, Pawlowska-Seyda D, Wirbatz B. Brechnungsfehler, Schielen und Schwachsichtigkeit im Vorschulscreening: Erfahrungen mit Sehtests im Kindergarten. Offentl Gesundheitswes 1990; 52(2): 77–84.

Simons 1996

- Simons K, Avery KE, Novak A. Small-target random dot stereogram and binocular suppression testing for preschool vision screening. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1996; 33(2): 104–113.

Walraven 1975

- Walraven J. Amblyopia screening with random-dot stereograms. Am J Ophthalmol 1975; 80(5): 893–900.

9 Literatur

- [1] Moore BD. Eye care for infants and young children. Boston: Butterworth; 1998.
- [2] Bangerter A. Amblyopia therapy. *Bibl Ophthalmol* 1953; 112(37): 1–96.
- [3] Noorden GK. Practical management of amblyopia. *Int Ophthalmol* 1983; 6: 7–12.
- [4] American Academy of Ophthalmology. Preferred practice pattern: Amblyopia. San Francisco: AAO; 2002.
- [5] Haase W. Amblyopien: Teil 1: Diagnose. *Ophthalmologe* 2003; 100(1): 69–87.
- [6] Haase W, Gräf M. Amblyopie. In: Kaufmann H (Ed). *Strabismus*. Stuttgart: Thieme; 2004. S. 243–318.
- [7] Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Amblyopie: Leitlinie Nr. 26a Amblyopie. Düsseldorf: BVA und DGO; 2007.
- [8] Snowdon SC, Stewart-Brown SL. Preschool vision screening. *Health Technol Asses* 1997; 1(8): 1–83.
- [9] Haase W, Mühlig HP. Schielhäufigkeit bei Hamburger Schulanfängern. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1979; 174(2): 232.
- [10] Schütte E, Groten H, Leymann J, Lizin F. Augenärztliche Reihenuntersuchungen im Kindergarten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1976; 168(4): 584.
- [11] Neubauer AS, Neubauer S. Kosteneffektivität von Screening auf Amblyopie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005; 222(2): 110–116.
- [12] Lennerstrand G, Jakobsson P, Kvarnstrom G. Screening for ocular dysfunction in children: Approaching a common program. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1995; 73(214): 26–38.
- [13] Simons K. Preschool vision screening: Rationale, methodology and outcome. *Surv Ophthalmol* 1996; 41(1): 3–30.
- [14] Campos E. Amblyopia. *Surv Ophthalmol* 1995; 40(1): 23–39.
- [15] Kolling GHW. Über die Amblyopie. *Dtsch Arztebl* 1993; 90: 2013–2017.
- [16] Tommila V, Tarkkanen A. Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. *Br J Ophthalmol* 1981; 65(8): 575–577.
- [17] Bray L, Clarke MP, Jarvis SN, Francis M, Colver A. preschool vision screening: A prospective comparative evaluation. *Eye* 1996; 10(6): 714–718.
- [18] Kvarnström G, Jakobsson P, Lennerstrand G. Visual screening of Swedish children: An ophthalmological evaluation. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(3): 240–244.

- [19] Lithander J, Sjostrand J. Anisometric and strabismic amblyopia in the age group 2 years and above: A prospective study of the results of treatment. *Br J Ophthalmol* 1991; 75(2): 111–116.
- [20] Wright MC, Colville DJ, Oberklaid F. Is community screening for amblyopia possible, or appropriate? *Arch Dis Child* 1995; 73(3): 192–195.
- [21] Donahue SP. How often are spectacles prescribed to “normal” preschool children? *J Aapos* 2004; 8(3): 224–229.
- [22] Kemper A, Harris R, Lieu TA, Homer CJ, Whitener BL. Screening for Visual Impairment in Children Younger than Age 5 Years. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.
- [23] Bergmann AB, Stamm SJ: The morbidity of cardiac nondisease in school children. *N Engl J Med* 1967; 276: 1008–1013.
- [24] UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme [Online]. 24.03.2003 [Zugriff am 20.01.2007]. URL: <http://www.nsc.nhs.uk/pdfs/criteria.pdf>
- [25] Flynn JT, Schiffman J, Feuer W, Corona A. The therapy of amblyopia: An analysis of the results of amblyopia therapy utilizing the pooled data of published studies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998; 96: 431–450.
- [26] Flynn JT, Woodruff G, Thompson JR, Hiscox F, Feuer W, Schiffman F et al. The therapy of amblyopia: An analysis comparing the results of amblyopia therapy utilizing two pooled data sets. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999; 97: 373–390.
- [27] Fulton AB, Mayer DL. Esotropic children with amblyopia: Effects of patching on acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226(4): 309–312.
- [28] Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(3): 268–278.
- [29] Pesudovs K, Weisinger SH. A comparison of autorefractor performance. *Optom Vis Sci* 2004; 81(7): 554–558.
- [30] Choi M, Weiss S, Schaeffel F, Seidemann A, Howland H, Wilhem B et al. Laboratory clinical and kindergarten test of a new eccentric infrared photorefractor (PowerRefractor). *Optom Vis Sci* 2000; 77(10): 537–548.
- [31] Schworm HD, Kau C, Reindl B, Horstmann S, Dollinger B, Boergen KP. Photoscreening for early detection of amblyogenic eye changes. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 210(3): 158–164.
- [32] Ottar WL, Scott WE, Holgado SI. Photoscreening for amblyogenic factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995; 32(5): 289–295.

- [33] Powell C, Porooshani H, Bohorquez MC, Hatt S. Screening for amblyopia in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD005020.
- [34] König HW. Ökonomische Evaluation der Früherkennung visueller Entwicklungsstörungen [Habilitation]. Ulm: Universität; 2003.
- [35] Kemper AR, Margolis PA, Downs SM, Bordley WC. A systematic review of vision screening tests for the detection of amblyopia. *Pediatrics* 1999; 104(5): 1220–1222.
- [36] Holmes JM, Repka MX, Kraker RT, Clarke MP. The treatment of amblyopia. *Strabismus* 2006; 14(1): 37–42.
- [37] Williams C, Harrad R. Amblyopia: Contemporary clinical issues. *Strabismus* 2006; 14(1): 43–50.
- [38] Oliva G, Almazan D. Analysis of the MTI Photoscreener for the early detection of visual anomalies in children. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA) 1997. [Zugriff am 02.02.2007]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=31998008695>.
- [39] Broderick P. American Academy of Family Physicians. Pediatric Vision Screening for the Family Physician. *Am Fam Physician*. 1998; 58(3): 691–700.
- [40] Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Ophthalmology. American Association of Certified Orthoptists; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology. Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians: Policy Statement. *Pediatrics* 2003; 111: 902–907.
- [41] Ehrt O. Frühdiagnostik bei Sehstörungen. In: Suchodoletz W (Ed). Früherkennung von Entwicklungsstörungen. Frühdiagnostik bei motorischen, kognitiven, sensorischen, emotionalen und sozialen Entwicklungsauffälligkeiten. Göttingen: Hogrefe; 2005. S.261–277
- [42] Neugebauer A, Reier M, Fricke J, Rüssmann W. Kindliche Sehstörungen-Screeningprogramme im internationalen Vergleich. *Ophthalmologe* 2002; 99(1): 32–37.
- [43] Reed MJ, Kraft SP. Vision health care providers' attitudes and experiences with preschool vision screening in Ontario. *Optom Vis Sci* 2004; 81(7): 548–553.
- [44] Berufsverband der Augenärzte (BVA). Schwere Sehstörungen bei Kindern oft zu spät erkannt - Augenärzte starten Vorsorge-Initiative auf eigene Kosten [Online]. 30.11.1999. [Zugriff am 24.06.2006]. URL: <http://www.augeninfo.de/presse/9907vor.htm>.
- [45] Reuscher A. Augenärztliche Vorsorgeuntersuchung im Kindesalter. Gemeinsame Aktion der Berufsverbände der Kinder- und Augenärzte. *Z Prakt Augenheilkd* 2000; 21: 209–210.

- [46] Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, Eibschitz N, Fiedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS* 2000; 4(4): 194–199.
- [47] Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I; ALSPAC Study Team, amblyopia treatment outcomes after screening before or at age 3 years: Follow up from randomised trial. *BMJ* 2002; 324(7353): 1549–1551.
- [48] Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I. Amblyopia treatment outcomes after preschool screening versus school entry screening: Observational data from a prospective cohort study. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(8): 988–993.
- [49] Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2001; (134): 657–662.
- [50] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PG, Irwig LM et al. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration. *Clin Chem* 2003; 49(1): 1–6.
- [51] Centre for Reviews and Dissemination. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. York: University of York; 2001.
- [52] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 10(11): 3–25.
- [53] Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan KS, Coomarasamy A. Meta-DiSc: A software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006, 6(31).
- [54] Rasmussen F, Thoren K, Caines E, Andersson J, Tynelius P. Suitability of the Lang-II random dot stereotest for detecting manifest strabismus in 3-year-old children at child health centres in Sweden. *Acta Paediatr* 2000; 89(7): 824–829.
- [55] Williams C, Harrad RA, Harvey I, Sparrow JM, ALSPAC Study Team. Screening for amblyopia in preschool children: Results of a population-based, randomised controlled trial. ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Ophthalmic Epidemiol* 2001; 8(5): 279–295.
- [56] Williams C, Horwood J, Northstone K, Herrick D, Waylen A, Wolke D et al. The timing of patching treatment and a child's wellbeing. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6): 670–671.
- [57] Horwood J, Waylen A, Herrick D, Williams C, Wolke D. Common visual defects and peer victimization in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(4): 1177–1181.

- [58] Huang WR, Song CH, Ma L. Effects of psychological behavior therapy and interests actuating in the treatment of amblyopia in children. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2005; 9(28): 106–107.
- [59] Pandey PK, Chaudhuri Z, Kumar M, Satyabala K, Sharma P. Effect of Levodopa and Carbidopa in human amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002; 39(2): 81–89.
- [60] Basmak H, Yildirim N, Erdinc O, Yurdakul S, Ozdemir G. Effect of Levodopa therapy on visual evoked potentials and visual acuity in amblyopia. *Ophthalmologica* 1999; 213(2): 110–113.
- [61] Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson PD, McGregor ML. Levodopa/Carbidopa for childhood amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 43(11): 3090–3095.
- [62] Bhartiya P, Sharma P, Biswas NR, Tandon R, Khokhar SK. Levodopa-Carbidopa with occlusion in older children with amblyopia. *J AAPOS* 2002; 6(6): 368–372.
- [63] Procianoy E, Fuchs FD, Procianoy L, Procianoy F. The effect of increasing doses of Levodopa on children with strabismic amblyopia. *J AAPOS* 1999; 3(6): 337–340.
- [64] Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson PD, McGregor ML. Levodopa/Carbidopa for childhood amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(11): 3090–3095.
- [65] Leguire LE, Rogers GL, Walson PD, Bremer DL, McGregor ML. Occlusion and levodopa-Carbidopa treatment for childhood amblyopia. *J AAPOS* 1998; 2(5): 257–264.
- [66] Mohan K, Dhankar V, Sharma A. Visual acuities after Levodopa administration in amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 38(2): 62–67.
- [67] Campos EC, Bolzani R, Schiavi C, Baldi A, Porciatti V. Cytidin-5'-diphosphocholine enhances the effect of part-time occlusion in amblyopia. *Doc Ophthalmol* 93(3): 247–263.
- [68] Fresina M, Dickmann A, Salerni A, De Gregorio F, Campos EC. Effect of oral CDP-choline on visual function in young amblyopic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(1): 143–150.
- [69] Repka MX, Cotter SA, Beck RW, Kraker RT, Birch EE, Everett DF et al. A randomized trial of atropine regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology* 2004; (111): 2076–2085.
- [70] Repka MX, Melia M, Eibschitz-Tsimhoni M, London R, Magoon E, Pediatric Eye Disease Investigator Group. The effect on refractive error of unilateral atropine as compared with patching for the treatment of amblyopia. *J AAPOS* 2007; 11(3): 300–302.
- [71] Holmes JM, Beck RW, Kraker RT, Cole SR, Repka MX, Birch EE et al. Impact of patching and atropine treatment on the child and family in the amblyopia treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2003; (121): 1625–1632.

- [72] Repka MX, Beck RW, Kraker RT, Cole SR, Holmes JM, Birch EE et al. The clinical profile of moderate amblyopia in children younger than 7 years. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(3): 281–287.
- [73] Repka MX, Wallace DK, Beck RW, Kraker RT, Birch EE, Cotter SA et al. Two-year follow-up of a 6-month randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(2): 149–157.
- [74] Repka MX, Holmes JM, Melia BM, Beck RW, Gearinger MD, Tamkins SM et al. The effect of amblyopia therapy on ocular alignment. *J AAPOS* 2005; 9(6): 542–545.
- [75] The Pediatric Eye Disease Investigator Group. The clinical profile of moderate amblyopia in children younger than 7 years. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 281–287.
- [76] Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(3): 268–278.
- [77] Kampf U, Muchamedjarow F, Seiler T. Supportive amblyopia treatment by means of computer games with background stimulation; A placebo controlled pilot study of 10 days. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 218(4): 243–250.
- [78] Keith CG, Howell ER, Mitchell DE, Smith S. Clinical trial of the use of rotating grating patterns in the treatment of amblyopia. *Br J Ophthalmol* 1980; 64(8): 597–606.
- [79] Tytla ME, Labow-Daily LS. Evaluation of the CAM treatment for amblyopia: A controlled study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20(3): 400–406.
- [80] Mehdorn E, Mattheus S, Schuppe A, Klein U, Kommerell G. Treatment for amblyopia with rotating gratings and subsequent occlusion: A controlled study. *Int Ophthalmol* 1981; 3(3): 161–166.
- [81] Nyman KG, Singh G, Rydberg A, Fornander M. Controlled study comparing CAM treatment with occlusion therapy. *Br J Ophthalmol* 1983; 67(3): 178–180.
- [82] Metzler U, Ham O, Flores V, Claramunt M, Sepulveda C, Casanova D. Blue filter amblyopia treatment protocol for strabismic amblyopia: A prospective comparative study of 50 cases. *Binocul Vis Strabismus Q* 1998; 13(4): 241–248.
- [83] Holmes JM, Edwards AR, Beck RW, Arnold RW, Johnson DA, Klimek DL et al. A randomized pilot study of near activities versus non-near activities during patching therapy for amblyopia. *J AAPOS* 2005; 9(2): 129–136.
- [84] Wallace DK, Edwards AR, Cotter SA, Beck RW, Arnold RW, Pediatric Eye Disease Investigator Group Set al. A randomized trial to evaluate 2 hours of daily patching for strabismic and anisometric amblyopia in children. *Ophthalmology* 2006; 113(6): 904–912.

- [85] Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, Edwards AR, Birch E, Cotter SA et al. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(4): 437–447.
- [86] Beck RW. A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in Children. *Ophthalmology* 2003; 110(11): 2075–2087.
- [87] Repka MX, Beck RW, Holmes JM, Birch EE, Chandler DL, Cotter SA et al. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(5): 603–611.
- [88] Stewart CE, Stephens DA, Fielder AR, Moseley MJ, ROTAS Cooperative. Objectively monitored patching regimens for treatment of amblyopia: Randomised trial. *BMJ* 2007; 335(7622): 707.
- [89] Stankovic B, Milenkovic S. Continuous full-time occlusion of the sound eye vs full-time occlusion of the sound eye periodically alternating with occlusion of the amblyopic eye in treatment of amblyopia: A prospective randomized study. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17(1): 11–19.
- [90] Clarke MP, Wright CM, Hrisos S, Anderson JD, Henderson J, Richardson SR. Randomised controlled trial of treatment of unilateral visual impairment detected at preschool vision screening. *BMJ* 2003; 327(7426): 1251–1254.
- [91] Hrisos S, Clarke MP, Wright CM. The emotional impact of amblyopia treatment in preschool children: Randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111(8): 1550–1556.
- [92] Richardson SR, Wright CM, Hrisos S, Buck D, Clarke MP. Stereoacuity in unilateral visual impairment detected at preschool screening: Outcomes from a randomized controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(1): 150–154.
- [93] Friendly DS, Parelhoff ES, McKeown CA. Effect of severing the check ligaments and intermuscular membranes on medial rectus recessions in infantile esotropia. *Ophthalmology* 1993; (100): 945–948.
- [94] Gharabaghi D, Zanjani LK. Comparison of results of medial rectus muscle recession using augmentation, Faden procedure, and slanted recession in the treatment of high accommodative convergence/accommodation ratio esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43(2): 91–94.
- [95] Ing MR, Norcia A, Stager D, Black B, Hoffman R, Mazow M et al. A prospective study of alternating occlusion before surgical alignment for infantile esotropia: One-year postoperative motor results. *J AAPOS* 2006; 10(1): 49–53.
- [96] Kushner BJ, Morton GV. A randomized comparison of surgical procedures for infantile esotropia. *Am J Ophthalmol* 1984; 98(1): 50–61.

- [97] Repka MX, Connett JE, Scott WE. The one-year surgical outcome after prism adaptation for the management of acquired esotropia. *Ophthalmology* 1996; 103(6): 922–928.
- [98] Prism Adaptation Study Research Group. Efficacy of prism adaptation in the surgical management of acquired esotropia. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(9): 1248–1256.
- [99] Hwang JM, Min BM, Park SC, Oh SY. A randomized comparison of prism adaptation and augmented surgery in the surgical management of esotropia associated with hypermetropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36(4): 196–200.
- [100] Hwang JM, Min BM, Park SC, Oh SY, Sung NK. A randomized comparison of prism adaptation and augmented surgery in the surgical management of esotropia associated with hypermetropia: One-year surgical outcomes. *J AAPOS* 2001; 5(1): 31–34.
- [101] Ingram RM, Arnold PE, Dally S, Lucas J. Results of a randomised trial of treating abnormal hypermetropia from the age of 6 months. *Br J Ophthalmol* 1990; 74(3): 158–159.
- [102] Ingram RM, Walker C, Wilson JM, Arnold PE, Lucas J, Dally S. A first attempt to prevent amblyopia and squint by spectacle correction of abnormal refractions from age 1 year. *Br J Ophthalmol* 1985; 69(11): 851–853.
- [103] Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006; 113(12): 2285–2291.
- [104] Luu CD, Lau AM, Koh AH, Tan D. Multifocal electroretinogram in children on atropine treatment for myopia. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(2): 151–153.
- [105] Shih YF, Chen CH, Chou AC, Ho TC, Lin LL, Hung PT. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics; J Ocul Pharmacol Ther* 1999; 15: 85–90.
- [106] Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, Chang CW, Hung PT, Lin LL. An intervention trial on efficacy of atropine and multi-focal glasses in controlling myopic progression. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(3): 233–236.
- [107] Tan DT, Lam DS, Chua WH, Shu-Ping DF, Crockett RS. One-year multicenter, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. *Ophthalmology* 2005; 112(1): 84–91.
- [108] Yen MY, Liu JH, Kao SC, Shiao CH. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. *Ann Ophthalmol* 1989; 21(5): 180–182.
- [109] Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, Everett D, Norton TT, Kurtz D et al. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(4): 1492–1500.

- [110] Gwiazda JE, Hyman L, Norton TT, Hussein ME, Marsh-Tootle W, Manny R et al. Accommodation and related risk factors associated with myopia progression and their interaction with treatment in COMET children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(7): 2143–2151.
- [111] Hyman L, Gwiazda J, Hussein M, Norton TT, Wang Y, Marsh-Tootle W et al. Relationship of age, sex, and ethnicity with myopia progression and axial elongation in the correction of myopia evaluation trial. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7): 977–987.
- [112] Kowalski PM, Wang Y, Owens RE, Bolden J, Smith JB, Hyman L. Adaptability of myopic children to progressive addition lenses with a modified fitting protocol in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Optom Vis Sci* 2005; 82(4): 328–337.
- [113] Hasebe S, Nonaka F, Nakatsuka C, Ohtsuki H. Myopia control trial with progressive addition lenses in Japanese schoolchildren: Baseline measures of refraction, accommodation, and heterophoria. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49(1): 23–30.
- [114] Fulk GW, Cyert LA, Parker DE. A randomized trial of the effect of single-vision vs. bifocal lenses on myopia progression in children with esophoria. *Optom Vis Sci* 2000; 77(8): 395–401.
- [115] Fulk GW, Cyert LA, Parker DE. A randomized clinical trial of bifocal glasses for myopic children with esophoria: Results after 54 months. *Optometry* 2002; 73(8): 470–476.
- [116] Grosvenor T, Perrigin DM, Perrigin J, Maslovitz B. Houston Myopia Control Study: A randomized clinical trial. Part II. Final report by the patient care team. *Am J Optom Physiol Opt* 1987; 64(7): 482–498.
- [117] Young FA, Leary GA, Grosvenor T, Maslovitz B, Perrigin DM, Perrigin J et al. Houston Myopia Control Study: A randomized clinical trial. Part I. Background and design of the study. *Am J Optom Physiol Opt* 1985; 62(9): 605–613.
- [118] Katz J, Schein OD, Levy B, Cruiscullo T, Saw SM, Rajan U et al. A randomized trial of rigid gas permeable contact lenses to reduce progression of children's myopia. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(1): 82–90.
- [119] Walline JJ, Jones LA, Mutti DO, Zadnik K. A randomized trial of the effects of rigid contact lenses on myopia progression. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(12): 1760–1766.
- [120] Schmidt D, Stapp M. The effect of euthyscope- and occlusion therapy in cases of convergent strabismus: Comparative, prospective examinations. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1977; 171(1): 105–117.
- [121] Awan M, Proudlock FA, Gottlob I. A randomized controlled trial of unilateral strabismic and mixed amblyopia using occlusion dose monitors to record compliance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(4): 1435–1439.

- [122] Quinn AG, Kraft SP, Day C, Taylor RS, Levin AV. A prospective evaluation of anterior transposition of the inferior oblique muscle, with and without resection, in the treatment of dissociated vertical deviation. *J AAPOS* 2000; 4(6): 348–353.
- [123] Atkinson J, Braddick O, Nardini M, Anker S. Infant hyperopia: Detection, distribution, changes and correlates-outcomes from the cambridge infant screening programs. *Optom Vis Sci* 2007; 84(2): 84–96.
- [124] Atkinson J, Anker S, Bobier W, Braddick O, Durden K, Nardini M et al. Normal emmetropization in infants with spectacle correction for hyperopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(12): 3726–3731.
- [125] Atkinson J, Braddick O, Robier B, Anker S, Ehrlich D, King J et al. Two infant vision screening programmes: Prediction and prevention of strabismus and amblyopia from photo- and videorefractive screening. *Eye* 1996; 10(2): 189–198.
- [126] Anker S, Atkinson J, Braddick O, Nardini M, Ehrlich D. Non-cycloplegic refractive screening can identify infants whose visual outcome at 4 years is improved by spectacle correction. *Strabismus* 2004; 12(4): 227–245.
- [127] Simonsz HJ, Kolling GH, Unnebrink K. Final report of the Early vs. Late Infantile Strabismus Surgery Study (ELISSS), a controlled, prospective, multicenter study. *Strabismus* 2005; 13(4): 169–199.
- [128] Meyer K, Breitschwerdt H, Kolling GH, Simonsz HJ. The Early vs Late Infantile Strabismus Surgery Study: Do sources for bias exist in this non-randomised trial? *Br J Ophthalmol* 1998; 82(8): 934–938.
- [129] Gwiazda J, Hyman L, Dong LM, Everett D, Norton T, Kurtz D et al. Factors associated with high myopia after 7 years of follow-up in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET) Cohort. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14(4): 230–237.
- [130] Chui L, Fraser T, Hoar K, LaRoche GR. Negative predictive value of a vision screening program aimed at children aged 3 to 4 years old. *J AAPOS* 2004; 8(6): 566–570.
- [131] De Becker I, MacPherson HJ, LaRoche GR, Braunstein J, Cottle R, McIntyre LL et al. Negative predictive value of a population-based preschool vision screening program. *Ophthalmology* 1992; 99(6): 998–1003.
- [132] Kennedy R, Sheps SB, Bagaric D. Field trial of the Otago photoscreener. *Can J Ophthalmol* 1995; 30(4): 193–197.
- [133] Spowart KM, Simmers A, Tappin DM. Vision testing in schools: An evaluation of personnel, tests, and premises. *J Med Screen* 1998; 5(3): 131–132.
- [134] Wick B, Meguire G, O'Neal MR. Evaluation of a non-professional visual screening method. *Am J Optom Physiol Opt* 1975; 52(9): 607–613.

- [135] Bertuzzi F, Orsoni JG, Porta MR, Paliaga GP, Miglior S. Sensitivity and specificity of a visual acuity screening protocol performed with the Lea Symbols 15-line folding distance chart in preschool children. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84(6): 807–811.
- [136] Briscoe D, Lifshitz T, Grotman M, Kushelevsky A, Vardi H, Weizman S et al. A new computer program for mass screening of visual defects in preschool children. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(4): 415–418.
- [137] Carl H. Vergleichende ophthalmologische Untersuchungen von Vorschulkindern im Hinblick auf Reihenuntersuchungen mit dem C-Test (nach Hohmann und Haase) [Dissertation]. Hamburg: Universität; 1994.
- [138] Friendly DS. Preschool visual acuity screening tests. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1978; (76): 383–480.
- [139] Hohmann A, Haase W, Steinhorst U. Validated visual acuity test (H test) for preschool children. *Augenheilkd* 1990; 4(6): 240–244.
- [140] Miller JM, Harvey EM, Dobson V. Visual acuity screening versus noncycloplegic autorefraction screening for astigmatism in native American preschool children. *J AAPOS* 1999; 3(3): 160–165.
- [141] Rüssmann W, König U, Schlimbach K, Pawlowska-Seyda D, Wirbatz B. Brechungsfehler, Schielen und Schwachsichtigkeit im Vorschulscreening: Erfahrungen mit Sehtests im Kindergarten. *Öffentl Gesundheitswes* 1990; 52(2): 77–84.
- [142] Simons K, Avery KE, Novak A. Small-target random dot stereogram and binocular suppression testing for preschool vision screening. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33(2): 104–113.
- [143] Angi MR, Bergamo L, Bisantis C. The binocular videorefractoscope for visual screening in infancy. *Ger J Ophthalmol* 1993; 2(3): 182–188.
- [144] Barry JC, König HH. Non-cycloplegic screening for amblyopia via refractive findings with the Nikon Retinomax hand held autorefractor in 3 year old kindergarten children. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(10): 1179–1182.
- [145] Chan OY, Edwards M, Brown B. Calibration and validity of an eccentric photorefractor. *Ophthalmic Physiol Opt* 1996; 16(3): 203–210.
- [146] Hamer RD, Norcia AM, Day SH, Haegerstrom-Portnoy G, Lewis D, Hsu-Winges C. Comparison of on- and off-axis photorefraction with cycloplegic retinoscopy in infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992; 29(4): 232–239.
- [147] Hope C, Roulston J, Hoey C, Wong A, Clover G. Community photoscreening of six to nine month old infants for amblyogenic risk factors. *Aust N Z J Ophthalmol* 1994; 22(3): 193–202.
- [148] Hope C, Maslin K. Random dot stereogram E in vision screening of children. *Aust N Z J Ophthalmol* 1990; 18(3): 319–324.

- [149] Huynh SC, Ojaimi E, Robaei D, Rose K, Mitchell P. Accuracy of the Lang-II-Stereotest in screening for binocular disorders in 6-year-old children. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(6): 1130–1132.
- [150] Pott JW, Oosterveen DK, van Hof-van DJ. Screening for suppression in young children: The Polaroid-Suppression-Test. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35(4): 216–222.
- [151] Walraven J. Amblyopia screening with random-dot stereograms. *Am J Ophthalmol* 1975; 80(5): 893–900.
- [152] König HH, Barry JC, Leidl R, Zrenner E. Kosteneffektivität der orthoptischen Reihenuntersuchung im Kindergarten zur Früherkennung visueller Entwicklungsstörungen. *Gesundheitswesen* 2000; (62): 196–206.
- [153] Haase W, Mühlig HP. Schielhäufigkeit bei Hamburger Schulanfängern. *Klin. Augenheilk.* 1979; (174): 232–235.
- [154] Barry JC, König HH. Test characteristics of orthoptic screening examination in 3 year old kindergarten children. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(7): 909–916.
- [155] Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath Rosario A. Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Stichprobendesign, Response und Nonresponse-Analyse. *Bundesgesundheitsbl* 2007; (50): 547–556.
- [156] Dippelhofer A, Bergmann KE, Kahl H, Lange M. Die körperliche Untersuchung im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheitsurveys. *Gesundheitswesen* 2002; 64(1): 12–16.
- [157] Hohmann, A. Früherkennung kindlicher Sehstörungen: Stand und Perspektiven. Eine bewertende Literaturstudie zum Krankheitsfrüherkennungsprogramm für Kinder. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 1987.
- [158] American Academy of Pediatrics. Eye examination and vision screening in infants, children and young adults. *Pediatrics* 1996; 98(1): 153–157.
- [159] Statistisches Bundesamt. [Zugriff 09.01.2008]. URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/GeburtenSterbefaelle>
- [160] Working group on methods for prognosis and decision making. Memorandum for the Evaluation of Diagnostic Measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; (20): 873–879.
- [161] Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346(14): 1047–1053.
- [162] Packwood EA, Cruz OA, Rychwalski PJ, Keech RV. The psychosocial effects of amblyopia study. *Journal of AAPOS*. 1999; 3(1): 15–17.

- [163] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Early vision screening in children to prevent amblyopia. Paris: ANAES; 2002. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VV_Mai03-Amblyopie_ENG.pdf.
- [164] Powell C, Wedner S, Hatt S. Vision screening for correctable visual acuity deficits in school-age children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1). CD005023
- [165] Gnanaraj L, Richardson SR. Interventions for intermittent distance exotropia: Review. *Eye* 2005; 19(6): 617–621.
- [166] Saw SM, Shih-Yen EC, Koh AA, Tan D. Interventions to retard myopia progression in children: An evidence-based update. *Ophthalmology* 2002; 109: 415–421.
- [167] Dunfield L, Keating T. *Preschool vision screening*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
- [168] Köhler L, Stigmar G. Visual disorders in 7-year-old children with and without previous vision screening. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67(3): 373–377.
- [169] Kvarnström G, Jakobsson P, Lennerstrand G. Screening for visual and ocular disorders in children of the system in Sweden. *Acta Paediatr* 1998; 87(11): 1173–1179.
- [170] Vinding T, Gregersen E, Jensen A, Rindziunski E. Prevalence of amblyopia in old people without previous screening and treatment: An evaluation of the present prophylactic procedures among children in Denmark. *Acta Ophthalmol Copenh* 1991; 69(6): 796–798.
- [171] Hauffman M. *Nedsättning av synskärpa i en svensk befolkning*. Stockholm: 1974.
- [172] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. *Dépistage précoce des troubles de la fonction visuelle chez l'enfant pour prévenir l'amblyopie*. Paris: ANAES; 2002.
- [173] Morad Y et al. Screening and treating amblyopia: Are we making a difference? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(5): 2084–2088.
- [174] Petzold G, Ganzera F, Kaufmann M, Stein B, Woytinas R, et al. Augenärztliche Prävention im 1. Lebensjahr, Früherkennung von Risikofaktoren für Amblyopie und Schielerkrankungen im Säuglings- und Kleinkindesalter: FRATZ-Projekt. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007. 155 (1): 61–67. [unveröffentlichtes Manuskript]¹
- [175] Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. *Leitlinie Nichtparetisches Schielen* [Online]. BVA, DGO; 1998. [Zugriff am 10.01.2008]. URL: <HTTP://www.augeninfo.de/leit/leit26b.htm>.

¹ Das Manuskript liegt dem folgenden Dokument bei, welches mit dem Abschlussbericht veröffentlicht wird: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht S05-02. Köln: IQWiG; 2008.

- [176] Epelbaum M, Milleret C, Buisseret P, Dufier JL. The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. *Ophthalmology* 1993; 100(3): 323–327.
- [177] Stewart CE, Moseley MJ, Fielder AR. Defining and measuring treatment outcome in unilateral amblyopia, *Br J Ophthalmol* 2003; 87(10): 1229–1231.
- [178] Hall D, Elliman D (Ed). *Health for all Children*. Oxford: Oxford University Press; 2003.

Anhang A – Suchstrategien

Übersicht zu Suchergebnissen:

MEDLINE	11140
Embase:	7362
CINAHL:	375
PSYCHINFO:	468
The Cochrane Library:	3648
Total:	22993
nach Deduplikation:	20261
PSYNDEX (keine Deduplikation):	874
SSCI:	323
nach Deduplikation:	117
GIN (keine Deduplikation):	27
<u>MEDION (keine Deduplikation):</u>	<u>12</u>
Insgesamt ergab die Suche:	24 229
nach Deduplikation	21 291

Ovid: MEDLINE

Import von 11140 Datensätzen aus der Datenbank "Ovid MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online" am 20.07.2006:

#	Suchterm	Treffer
1	exp CHILD/	1129108
2	exp INFANT/	692510
3	(baby or babies or newborn or neonat\$.mp.	536032
4	exp schools/	49523
5	exp CHILD-HEALTH-SERVICES/	14438
6	exp CHILD-DAY-CARE-CENTERS/	3371
7	(CHILD\$ or ADOLESC\$ or JUVENILE\$ or MINOR\$ or SCHOOL\$ or KINDERGARTEN\$ or PRE?SCHOOL\$ or NURSERS\$.ti.	529317

#	Suchterm	Treffer
8	(CHILD\$ or ADOLESC\$ or JUVENILE\$ or MINOR\$ or SCHOOL\$ or KINDERGARTEN\$ or PRE?SCHOOL\$ or NURSERS\$.ab.	640000
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	2031820
10	exp strabismus/	9863
11	exp amblyopia/	4081
12	exp REFRACTIVE-ERRORS/	17635
13	((EYES\$ or SIGHT\$ or VISION\$ or VISUAL\$) adj4 (PROBLEMS\$ or DEFECT\$ or IMPAIRS\$ or DEFICIS\$ or REDUC\$)).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	24836
14	(LAZY adj EYES\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	14
15	(AMBLYOPI\$ or SQUINT\$ or STRABISM\$ or ANISOMETROPI\$ or MYOPI\$ or HYPERMETROPI\$ or ASTIGMATIS\$ or AMMETROPI\$ or HYPEROPI\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	32219
16	cataract\$.mp.	40130
17	microtropia.mp.	75
18	glaucoma.mp.	36328
19	retinoblastoma.mp.	14353
20	((heredit\$ or retinal or macular) and dystroph\$.mp.	5741
21	refract\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	77398
22	exp vision, low/	936
23	(SPECTACLES or GLASSES).mp.	4495

#	Suchterm	Treffer
24	exp Cataract/	16513
25	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	208688
26	(test or tests or testing).mp.	1383219
27	examination\$.mp.	424043
28	ophthalmoscop\$.mp.	9356
29	photoscreen\$.mp.	95
30	(acuity or red reflex).mp.	46057
31	exp Vision Tests/ or exp Visual Acuity/	52117
32	exp Ophthalmoscopy/	5116
33	(vision or visual).mp.	246181
34	(test\$ or screen\$).mp.	2011737
35	33 and 34	58712
36	(Hirschberg or Bruckner or motil\$ or funduscop\$ or cyclopleg\$ or skiascop\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	67108
37	(Auto?refract\$ or random?dot or stereoacuity or Snellen or Sheridan-Gardiner).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	2475
38	(Cover?uncover or Alternate cover or Corneal reflex or PhotoScreener or Visiscreen).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	330
39	(Retinomax or Suresight).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	39
40	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	1844319
41	exp "Sensitivity and Specificity"/	211681
42	exp Diagnosis/	3862053
43	diagnos\$.mp.	1268941
44	sensitiv\$.mp.	743123
45	predict\$.mp.	485857
46	accura\$.mp.	238100

#	Suchterm	Treffer
47	41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46	5133424
48	9 and 25 and 40 and 47	9851
49	exp Contact Lenses/	8117
50	exp Eyeglasses/	4478
51	(refractive adj correct\$.ti.	29
52	(refractive adj correct\$.ab.	316
53	((optic\$ or vision\$ or visual\$ or filter\$ or lens\$ or glass\$ or spectacle\$) adj3 (occlusion or penali\$ or patch\$)).ti.	129
54	((optic\$ or vision\$ or visual\$ or filter\$ or lens\$ or glass\$ or spectacle\$) adj3 (occlusion or penali\$ or patch\$)).ab.	671
55	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54	12865
56	exp clinical trials/	190907
57	exp research design/	212573
58	comparative study/ or placebos.mp.	1341575
59	exp treatment outcome/	283315
60	double-blind method/ or single-blind method/	98869
61	((single or double or triple) adj blind\$3).ti.	20568
62	((single or double or triple) adj blind\$3).ab.	78020
63	random\$.ti.	56160
64	random\$.ab.	364411
65	controlled clinical trial.pt.	73779
66	clinical trial.pt.	450604
67	(clinical adj trial\$1).ti.	25698
68	(clinical adj trial\$1).ab.	90789
69	(control\$3 adj trial\$1).ti.	15725
70	(control\$3 adj trial\$1).ab.	38465
71	randomized controlled trial.pt.	228874
72	exp RANDOM ALLOCATION/	57826

#	Suchterm	Treffer
73	exp PROSPECTIVE STUDIES/	213531
74	exp Follow-Up Studies/	332322
75	56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74	2474586
76	9 and 25 and 55 and 75	633
77	9 and 25 and 55	1765
78	screen\$.mp.	287728
79	exp Neonatal-Screening/	3723
80	exp VISION TESTS/	19699
81	exp MASS SCREENING/	77069
82	78 or 79 or 80 or 81	309225
83	9 and 25 and 82	4644
84	48 or 76 or 83	10737
85	48 or 77 or 83	11540
86	(animals not human).sh.	4025575
87	85 not 86	11140

Ovid: EMBASE

Import von 7362 Datensätzen aus der Datenbank "Ovid EMBASE – Excerpta Medica Database" am 20.07.2006:

#	Suchterm	Treffer
1	exp CHILD/	539683
2	exp INFANT/	149591
3	(baby or babies or newborn or neonat\$.mp.	238566
4	exp school/	29103
5	CHILD-HEALTH-SERVICES.mp. or exp Child Health Care/	18028
6	exp Day Care/	2682

#	Suchterm	Treffer
7	(CHILDS\$ or ADOLESC\$ or JUVENILES\$ or MINORS\$ or SCHOOL\$ or KINDERGARTENS\$ or preschool\$ or pre-school\$ or NURSERS\$.ti.	271206
8	(CHILDS\$ or ADOLESC\$ or JUVENILES\$ or MINORS\$ or SCHOOL\$ or KINDERGARTENS\$ or preschool\$ or pre-school\$ or NURSERS\$.ab.	504851
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	1031975
10	exp strabismus/	6255
11	exp Amblyopia/	3014
12	exp Refraction Error/	13880
13	((EYES\$ or SIGHT\$ or VISION or VISUAL) adj5 (PROBLEMS\$ or DEFECT\$ or IMPAIRS\$ or DEFICITS\$ or REDUC\$)).mp.	41592
14	(LAZY adj3 EYES\$.mp.	15
15	(AMBLYOPI\$ or SQUINT\$ or STRABISM\$ or ANISOMETROPI\$ or MYOPI\$ or HYPERMETROPI\$ or ASTIGMATIS\$ or AMMETROPI\$ or HYPEROPI\$).mp.	21358
16	cataract\$.mp.	30089
17	microtropia.mp.	54
18	glaucoma.mp.	25597
19	retinoblastoma.mp.	10365
20	((heredit\$ or retinal or macular) and dystroph\$.mp.	5078
21	refract\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	61439
22	exp vision, low/	61213

#	Suchterm	Treffer
23	(SPECTACLES or GLASSES).mp.	4344
24	exp Cataract/	18512
25	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	190169
26	(test or tests or testing).mp.	840437
27	examination\$.mp.	370719
28	ophthalmoscop\$.mp.	8554
29	photoscreen\$.mp.	70
30	(acuity or red reflex).mp.	36772
31	exp Vision Tests/ or exp Visual Acuity/	33970
32	exp Ophthalmoscopy/	5877
33	(vision or visual).mp.	234748
34	(test\$ or screen\$.mp.	1356369
35	33 and 34	45469
36	(Hirschberg or Bruckner or motil\$ or funduscop\$ or cyclopleg\$ or skiascop\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	54839
37	(Auto?refract\$ or random?dot or stereoacuity or Snellen or Sheridan-Gardiner).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	2017
38	(Cover?uncover or Alternate cover or Corneal reflex or PhotoScreener or Visiscreen).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	266

#	Suchterm	Treffer
39	(Retinomax or Suresight).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	37
40	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	1223908
41	exp "Sensitivity and Specificity"/	27571
42	exp Diagnosis/	1688298
43	diagnos\$.mp.	1320270
44	sensitiv\$.mp.	566768
45	predict\$.mp.	398334
46	accura\$.mp.	282305
47	41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46	2764165
48	9 and 25 and 40 and 47	6174
49	exp visual aid/	8747
50	exp Spectacles/	1966
51	(refractive adj correct\$.ti.	28
52	(refractive adj correct\$.ab.	252
53	((optic\$ or vision\$ or visual\$ or filter\$ or lens\$ or glass\$ or spectacle\$) adj3 (occlusion or penali\$ or patch\$)).ti.	142
54	((optic\$ or vision\$ or visual\$ or filter\$ or lens\$ or glass\$ or spectacle\$) adj3 (occlusion or penali\$ or patch\$)).ab.	993
55	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54	9958
56	exp clinical trials/	395652
57	comparative study/	79407
58	exp treatment outcome/	324413
59	double-blind method/ or single-blind method/	65736
60	((single or double or triple) adj blind\$3).ti.	18730

#	Suchterm	Treffer
61	((single or double or triple) adj blind\$3).ab.	72624
62	random\$.ti.	47116
63	random\$.ab.	299683
64	(clinical adj trial\$1).ti.	19204
65	(clinical adj trial\$1).ab.	78993
66	(control\$3 adj trial\$1).ti.	13636
67	(control\$3 adj trial\$1).ab.	32936
68	random allocation.mp.	539
69	exp RANDOMIZATION/	19597
70	exp PROSPECTIVE STUDY/	57236
71	56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70	984694
72	9 and 25 and 55 and 71	306
73	9 and 25 and 55	985
74	screen\$.mp.	270984
75	exp VISION TEST/	9352
76	exp MASS SCREENING/	48034
77	74 or 75 or 76	279356
78	9 and 25 and 77	2527
79	48 or 72 or 78	7084
80	48 or 73 or 78	7531
81	limit 80 to human	7362

Ovid: CINAHL

Import von 375 Datensätzen aus der Datenbank "Ovid CINAHL – Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature" am 20.07.2006:

#	Suchterm	Treffer
1	exp CHILD/	12461 1
2	(baby or babies or newborn or neonat\$).mp.	36913
3	exp schools, nursery/	146
4	exp Child Health Services/	5180

#	Suchterm	Treffer
5	(CHILD\$ or ADOLESC\$ or JUVENILE\$ or MINOR\$ or SCHOOL\$ or KINDERGARTEN\$ or PRE?SCHOOLS\$ or NURSERS\$).ti.	68917
6	(CHILD\$ or ADOLESC\$ or JUVENILE\$ or MINOR\$ or SCHOOL\$ or KINDERGARTEN\$ or PRE?SCHOOLS\$ or NURSERS\$).ab.	71159
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	17690 8
8	exp strabismus/	137
9	exp amblyopia/	94
10	exp refractive errors/	604
11	((EYE\$ or SIGHT\$ or VISION\$ or VISUAL\$) adj4 (PROBLEMS\$ or DEFECT\$ or IMPAIR\$ or DEFICIS\$ or REDUC\$)).mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	2268
12	(LAZY adj EYES).mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	6
13	(AMBLYOPI\$ or SQUINT\$ or STRABISM\$ or ANISOMETROPI\$ or MYOPI\$ or HYPERMETROPI\$ or ASTIGMATIS\$ or AMMETROPI\$ or HYPEROPI\$).mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	576
14	cataract\$.mp.	1212
15	microtropia.mp.	0
16	glaucoma.mp.	922
17	retinoblastoma.mp.	101
18	exp eye diseases, hereditary/	88

#	Suchterm	Treffer
19	((heredit\$ or retinal or macular) and dystroph\$).mp.	63
20	refract\$.mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	1993
21	exp Vision, Subnormal/	188
22	(SPECTACLES or GLASSES).mp.	201
23	exp Cataract/	428
24	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	6815
25	(test or tests or testing).mp.	16378 9
26	examination\$.mp.	31228
27	ophthalmoscop\$.mp.	100
28	photoscreen\$.mp.	6
29	(acuity or red reflex).mp.	1285
30	exp vision tests/	852
31	exp Ophthalmoscopy/	44
32	(vision or visual).mp.	17309
33	(test\$ or screen\$).mp.	18461 4
34	32 and 33	8426
35	(Hirschberg or Bruckner or motil\$ or funduscop\$ or cyclopleg\$ or skiascop\$).mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	801
36	(Autorefract\$ or Auto-refract\$ or Auto refract\$ or random-dot or random dot or stereoacuity or Snellen or Sheridan).mp.	67
37	(Cover uncover or Cover-uncover or Alternate cover or Corneal reflex or PhotoScreener or Visiscreen).mp.	10

#	Suchterm	Treffer
38	(Retinomax or Suresight).mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]	1
39	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	18350 6
40	exp Diagnosis/	23228 5
41	diagnos\$.mp.	74735
42	sensitiv\$.mp.	23694
43	predict\$.mp.	33964
44	accura\$.mp.	13634
45	40 or 41 or 42 or 43 or 44	28857 4
46	7 and 24 and 39 and 45	324
47	exp Contact Lenses/	371
48	exp Eyeglasses/	185
49	(refractive adj correct\$).ti.	0
50	(refractive adj correct\$).ab.	5
51	((optic\$ or vision\$ or visual\$ or filter\$ or lens\$ or glass\$ or spectacle\$) adj3 (occlusion or penali\$ or patch\$)).ti.	3
52	((optic\$ or vision\$ or visual\$ or filter\$ or lens\$ or glass\$ or spectacle\$) adj3 (occlusion or penali\$ or patch\$)).ab.	15
53	47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52	556
54	exp clinical trials/	38129
55	exp research design/	17148 9
56	comparative study/ or placebos.mp.	38036
57	exp treatment outcome/	29737
58	double-blind method/ or single-blind method/	0
59	((single or double or triple) adj blind\$3).ti.	1436

#	Suchterm	Treffer
60	((single or double or triple) adj blind\$3).ab.	4651
61	random\$.ti.	8354
62	random\$.ab.	32501
63	controlled clinical trial.pt.	0
64	clinical trial.pt.	17836
65	(clinical adj trial\$1).ti.	2655
66	(clinical adj trial\$1).ab.	7130
67	(control\$3 adj trial\$1).ti.	3815
68	(control\$3 adj trial\$1).ab.	7593
69	randomized controlled trial.pt.	0
70	exp RANDOM ALLOCATION/	0
71	exp PROSPECTIVE STUDIES/	48505
72	exp Follow-Up Studies/	48505
73	54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72	21218 0
74	7 and 24 and 53 and 73	11
75	7 and 24 and 53	35
76	screen\$.mp.	25347
77	exp Neonatal-Screening/	0
78	exp VISION TESTS/	852
79	exp vision screening/	316
80	76 or 78 or 79	25822
81	7 and 24 and 80	183
82	46 or 74 or 81	355
83	46 or 75 or 81	375

PSYCHINFO

Import von 468 Datensätzen aus der Datenbank "PSYCHINFO – Psychological Information" am 20.07.2006:

#	Suchterm	Treffer
1	exp pediatrics/	3238

#	Suchterm	Treffer
2	exp nursery schools/	196
3	(baby or babies or newborn or neonat\$).mp.	15882
4	exp kindergartens/	498
5	exp Child Day Care/	1821
6	(CHILDS\$ or ADOLESC\$ or JUVENILE\$ or MINOR\$ or SCHOOLS\$ or KINDERGARTENS\$ or PRE?SCHOOLS\$ or NURSERS\$.ti.	279174
7	(CHILDS\$ or ADOLESC\$ or JUVENILE\$ or MINOR\$ or SCHOOLS\$ or KINDERGARTENS\$ or PRE?SCHOOL\$ or NURSERS\$.ab.	442677
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	520251
9	exp eye disorders/	2382
10	((EYES\$ or SIGHT\$ or VISION\$ or VISUAL\$) adj4 (PROBLEMS\$ or DEFECT\$ or IMPAIRS\$ or DEFICIS\$ or REDUC\$)).mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts]	10012
11	(LAZY adj EYES\$.mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts]	1
12	(AMBLYOPI\$ or SQUINTS\$ or STRABISM\$ or ANISOMETROPI\$ or MYOPI\$ or HYPERMETROPI\$ or ASTIGMATIS\$ or AMMETROPI\$ or HYPEROPI\$).mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts]	2144
13	cataract\$.mp.	359
14	microtropia.mp.	2
15	glaucoma.mp.	273

#	Suchterm	Treffer
16	retinoblastoma.mp.	20
17	((heredit\$ or retinal or macular) and dystroph\$).mp.	62
18	refract\$.mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts]	4537
19	(SPECTACLES or GLASSES).mp.	760
20	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	18274
21	(test or tests or testing).mp.	336119
22	examination\$.mp.	57542
23	ophthalmoscop\$.mp.	106
24	photoscreen\$.mp.	0
25	(acuity or red reflex).mp.	5741
26	exp Visual Acuity/	1296
27	exp screening tests/	2918
28	exp ophthalmologic examination/	480
29	(vision or visual).mp.	127369
30	(test\$ or screen\$).mp.	423340
31	29 and 30	33235
32	(Hirschberg or Bruckner or motil\$ or funduscop\$ or cyclopleg\$ or skiascop\$).mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts]	1447
33	(Autorefract\$ or Auto refract\$ or Auto-refract\$ or random dot or random-dot or stereoacuity or Snellen or Sheridan).mp.	1322
34	(Cover?uncover or Alternate cover or Corneal reflex or PhotoScreener or Visiscreen).mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts]	50
35	(Retinomax or Suresight).mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts]	2

#	Suchterm	Treffer
36	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	391146
37	exp test validity/	29095
38	exp Diagnosis/	66152
39	diagnos\$.mp.	140285
40	sensitiv\$.mp.	62227
41	predict\$.mp.	162150
42	accura\$.mp.	50740
43	37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42	420522
44	8 and 20 and 36 and 43	406
45	exp optical aids/	254
46	(refractive adj correct\$).ti.	1
47	(refractive adj correct\$).ab.	27
48	((optic\$ or vision\$ or visual\$ or filter\$ or lens\$ or glass\$ or spectacle\$) adj3 (occlusion or penali\$ or patch\$)).ti.	21
49	((optic\$ or vision\$ or visual\$ or filter\$ or lens\$ or glass\$ or spectacle\$) adj3 (occlusion or penali\$ or patch\$)).ab.	105
50	45 or 46 or 47 or 48 or 49	395
51	exp clinical trials/	944
52	exp research design/	35494
53	comparative study/ or placebos.mp.	543
54	exp treatment outcome/	16603
55	double-blind method/ or single-blind method/	0
56	((single or double or triple) adj blind\$3).ti.	2560
57	((single or double or triple) adj blind\$3).ab.	9805
58	random\$.ti.	5598
59	random\$.ab.	59639
60	controlled clinical trial.pt.	0
61	clinical trial.pt.	0

#	Suchterm	Treffer
62	(clinical adj trial\$1).ti.	1563
63	(clinical adj trial\$1).ab.	5914
64	(control\$3 adj trial\$1).ti.	2156
65	(control\$3 adj trial\$1).ab.	4640
66	randomized controlled trial.pt.	0
67	exp RANDOM ALLOCATION/	0
68	exp PROSPECTIVE STUDIES/	278
69	exp Follow-Up Studies/	0
70	51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69	118978
71	8 and 20 and 50 and 70	2
72	8 and 20 and 50	31
73	screen\$.mp.	31339
74	exp screening/	6952
75	exp screening tests/	2918
76	exp ophthalmologic examination/	480
77	73 or 74 or 75 or 76	32775
78	8 and 20 and 77	177
79	44 or 71 or 78	512
80	44 or 72 or 78	532
81	limit 80 to human	468

Wiley Interscience: The Cochrane Library

Übersicht der Importe von 3648 Datensätzen aus den einzelnen Datenbanken der "Cochrane Library" am 20.07.2006:

#	Suchterm	Treffer
1	(child* or infant* or school* or pre?school*) and vision or eye* or visual and (screen* or diagn* or treatment*)	3648

Treffer insgesamt 3648, davon: Cochrane Reviews 897, Other Reviews 119, Clinical

Trials 2540, Technology Assessments 18, Economic Evaluations 74.

Ovid: PSYINDEXplus

Import von 874 Datensätzen aus der Datenbank "PSYINDEXplus - Lit.& AV 1977-2006/08 und PSYINDEXplus - Tests 1977-2006/08 – Psychologischer Index" am 06.09.2006:

#	Suchterm	Treffer
1	Child*	29173
2	Infant*	2606
3	baby or babies or newborn* or neonat*	749
4	school*	17008
5	Child Health Service*	1
6	Child day care center*	72
7	child* or adolesc* or juvenile* or minor* or school* or kindergarten* or pre?school* or nurser*	49401
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	50172
9	strabismus	12
10	amblyop*	15
11	refractive error*	1
12	(eye* or sight* or vision* or visual*) adj4 (problem* or defect* or impair* or defici* or reduc*)	15382
13	lazy adj eye	0
14	lazy adj eye*	0
15	amblyopi* or squint* or strabism* or anisometripi* or myopi* or hypermetropi* or astigmati* or ammetropi* or hyperopi*	44
16	microtropia	0
17	refract*	87

#	Suchterm	Treffer
18	low vision	5
19	vision	1540
20	spectacle* or glasses	34
21	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	15470
22	test or tests or testing	26867
23	examination*	2202
24	ophthalmoscop*	0
25	acuity or red reflex	165
26	vision test* or visual acuity	109
27	vision or visual	6693
28	test* or screen*	32756
29	#27 and #28	1759
30	photoscreen*	0
31	hirschberg or bruckner or motil* or funduscop* or cyclopleg* or skiascop*	112
32	auto?refract* or random?dot or stereoacuity or Snellen or Sheridan Gardiner	18
33	autorefract* or random dot or stereoacuity or Snellen or Sheridan Gardiner	34
34	cover uncover or alternate cover or corneal reflex or photoscreener or visiscreen	0
35	retinomax or suresight	0
36	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	28902
37	sensitivity and specificity	100
38	diagnos*	27805
39	sensitiv*	2667
40	specifici*	932
41	predict*	5547

#	Suchterm	Treffer
42	accura*	971
43	#37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42	35458
44	#8 and #21 and #36 and #43 (Diagnostics)	349
45	contact lenses	3
46	eyeglasses	0
47	eye glasses	0
48	refractive adj correct*	0
49	(optic* or vision* or visual* or filter* or lens* or glass* or spectacle*) adj3 (occlusion or penali* or patch*)	7995
50	#45 or #49	7995
51	clinical trial*	138
52	research design*	5808
53	treatment outcome*	5414
54	double blind method or single blind method	0
55	double blind or single blind	329
56	(single or double or triple) adj blind*	29
57	random*	1976
58	controlled clinical trial*	25
59	clinical trial*	138
60	clinical adj trial*	122
61	control adj trial*	9
62	randomized controlled trial*	67
63	Random Allocation	6
64	Prospective stud*	326
65	follow up stud*	1730
66	comparative stud* or placebo*	1161

#	Suchterm	Treffer
67	#51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66	15083 (results for study design, can be ignored)
68	#8 and #21 and #50 and #67	41 (can be ignored, includes study design)
69	#8 and #21 and #50	590 (Therapy)
70	screen*	2534
71	neonatal screening	0
72	vision test*	4
73	mass screening*	3
74	#70 or #71 or #72 or #73	2536
75	#8 and #21 and #74	71 (Screening)
76	#44 or #68 or #75	412 (this result can be ignored, refers to #68)
77	#44 or #69 or #75	877 (Final result)
78	animals not human	425
79	#77 not #78	874 (Final result without animal studies)

Scientific Information: SOCIAL SCISEARCH (SSCI)

Import von 323 Datensätzen (nach Deduplikation 117 Datensätze) aus der

Datenbank "SOCIAL SCISEARCH" am 17.08.2006:

#	Suchterm	Treffer
1	TS=(CHILD) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	>100000
2	TS=INFANT DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	69232
3	TS=Child DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	>100000
4	TS=(baby or babies or newborn or neonat\$) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	88344
5	TS=schools DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	41848
6	TS=CHILD-HEALTH-SERVICES DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	345
7	TS=CHILD-DAY-CARE-CENTERS DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	49

#	Suchterm	Treffer
8	TS=(ADOLESC\$ or JUVENILE\$ or MINOR\$) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	>100000
9	TS=(KINDERGARTEN\$ or PRE?SCHOOL\$ or NURSER\$) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	11487
10	#9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1 DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	>100000
11	TS=strabismus DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	3857
12	TS=amblyopia DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	2695
13	TS=(REFRACTIVE-ERRORS or REFRACTIVE ERRORS) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	1648

#	Suchterm	Treffer
14	TS=(SQUINT\$ or ANISOMETROPI\$ or MYOPI\$ or HYPERMETROPI\$ or ASTIGMATIS\$ or AMMETROPI\$ or HYPEROPI\$) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	11686
15	TS=(cataract\$ or microtropia or glaucoma or retinoblastoma) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	55576
16	TS=((EYES\$) AND (PROBLEMS\$ or DEFECT\$ or IMPAIR\$ or DEFICI\$ or REDUC\$)) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	11512
17	TS=((VISIONS\$) AND (PROBLEMS\$ or DEFECT\$ or IMPAIR\$ or DEFICI\$ or REDUC\$)) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	8594
18	TS=((SIGHT\$) AND (PROBLEMS\$ or DEFECT\$ or IMPAIR\$ or DEFICI\$ or REDUC\$)) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	1034

#	Suchterm	Treffer
19	TS=((VISUALS\$) AND (PROBLEMS\$ or DEFECTS\$ or IMPAIR\$ or DEFICIS\$ or REDUC\$)) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	20424
20	TS=(LAZY AND EYES\$) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	19
21	TS=((heredit\$ or retinal or macular) and dystroph\$) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	2555
22	TS=refract\$ DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	582
23	TS=(SPECTACLES or GLASSES) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	50899
24	#23 OR #22 OR #21 OR #20 OR #19 OR #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	>100000

#	Suchterm	Treffer
25	TS=(test or tests or testing) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	>100000
26	TS=(examination\$ or ophthalmoscop\$ or photoscreen\$ or acuity or red reflex or Ophthalmoscopy) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	>100000
27	TS=((vision or visual) AND (test\$ or screen\$)) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	25717
28	TS=(Hirschberg or Bruckner or motil\$ or funduscop\$ or cyclopleg\$ or skiascop\$) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	9117
29	TS=(Auto?refract\$ or random?dot or stereoacuity or Snellen or Sheridan-Gardiner) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	1667

#	Suchterm	Treffer
30	TS=(Cover?uncover or Alternate cover or Corneal reflex or PhotoScreener or Visiscreen) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	592
31	TS=(Retinomax or Suresight) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	37
32	#31 OR #30 OR #29 OR #28 OR #27 OR #26 OR #25 DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	>100000
33	TS="Sensitivity and Specificity" DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	20104
34	TS=(diagnos\$ or sensitiv\$ or predict\$ or accura\$) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	>100000
35	#34 OR #33 DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	>100000

#	Suchterm	Treffer
36	#35 AND #32 AND #24 AND #10 DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	93
37	TS=(Contact Lenses or Eyeglasses) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	3753
38	TS=(refractive and correct\$) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	673
39	TS=((optic\$ or vision\$ or visual\$ or filter\$ or lens\$ or glass\$ or spectacle\$) and (occlusion or penali\$ or patch\$)) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	5968
40	#39 OR #38 OR #37 DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	10307
41	#40 AND #24 AND #10 DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	137

#	Suchterm	Treffer
42	TS=(screen\$ or VISION TESTS) DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	54932
43	#42 AND #24 AND #10 DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	120
44	#43 OR #41 OR #36 DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, SSCI; Timespan=1970-2006	323

MEDION

Import von 12 Datensätzen aus der Datenbank "MEDION DATABASE – Meta-Analysis of Diagnostic Studies" am 17.08.2006:

#	Suchterm	Treffer
1	Systematic Reviews on Diagnostic Studies, ICPCcode: Eye	12

GIN

Import von 27 Datensätzen aus der Datenbank "GIN - Guidelines International Network" am 05.09.2006:

#	Suchterm	Treffer
1	Refractive Errors (MeSH C11.744) AND Vision Disorders (MeSH C11.966	27

Date of Publication (range): ALL,
 Languages: ANY, Publication Scope:
 ANY, Publication Status: ANY, Publication
 Type: ANY

Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

Screening (n = 8)

Donahue SP, Baker JD, Scott WE, Rychwalski P, Neely DE, Tong P et al. Lions Clubs International Foundation Core Four Photoscreening: Results from 17 programs and 400,000 preschool children. J AAPOS 2006; 10(1): 44–48. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Hard AL, Sjodell L, Borres MP, Zetterberg I, Sjostrand J. Preschool vision screening in a Swedish city region: Results after alteration of criteria for referral to eye clinics. Acta Ophthalmol Scand 2002; 80(6): 608–611. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Jarvis SN, Tamhne RC, Thompson L, Francis PM, Anderson J, Colver AF. Preschool vision screening. Arch Dis Child 1991; 66(3): 288–294. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Juttman RE, Van der Maas PJ, Lantau VK, Simonsz HJ, De Faber JTN, Van der Werf-De Koning CM et al. The Rotterdam Amblyopia Screening Effectiveness Study (RAMSES): Compliance and predictive value in the first 2 years. Br J Ophthalmol 2001; 85(11): 1332–1335. **Ausschlussgrund: E2a nicht erfüllt.**

Kohler L, Stigmar G. Vision screening of four year old children. Acta Paediatr Scandinavica 1973; 62(1): 17–27. **Ausschlussgrund: E2a nicht erfüllt.**

Kvarnström G, Jakobsson P, Lennerstrand G. Screening for visual and ocular disorders in children of the system in Sweden. Acta Paediatr 1998; 87(11): 1173–1179. **Ausschlussgrund: E2a nicht erfüllt.**

Macchiaverni FN, Jose NK, Rueda G. Ophthalmologic screening of schoolchildren in Paulinia, Sao Paulo (Brazil). [Portuguese]. Arq Bras Oftalmol 1979; 42(6): 289–294. **Ausschlussgrund: E1a nicht erfüllt.**

Pampapathi MR, Cadman A. Screening for squints and amblyopia in pre-school children in a service community. J R Army Med Corps 1990; 136(3): 153–155. **Ausschlussgrund: E2a nicht erfüllt.**

Behandlung (n = 142)

Abramov VG, Vakurina AE, Kashchenko TP, Pargina NM. [The possibility for using the phenomenon of polarized light interference in treating amblyopia]. [Russian]. Vestn Oftalmol 1996; 112(2): 29–31. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Altman M, Baker JD, Petrunak J, Schweers M. Can prism adaptation for acquired esotropia be accomplished in a shorter time frame? J AAPOS 1999; 3(5): 259–262. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Aoki M. [Visual acuity in amblyopia. Effect of occlusion method]. [Japanese]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi - Acta Societatis Ophthalmologicae Japonicae 1967; 71(1): 53–56. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Awan M, Proudlock FA, Gottlob I. A randomized controlled trial of unilateral strabismic and mixed amblyopia using occlusion dose monitors to record compliance. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46(4): 1435–1439. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Basmak H, Yildirim N, Erdinc O, Yurdakul S, Ozdemir G. Effect of levodopa therapy on visual evoked potentials and visual acuity in amblyopia. Ophthalmologica 1999; 213(2): 110–113. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Beardsell R, Clarke S, Hill M. Outcome of occlusion treatment for amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1999; 36(1): 19–24. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Beck RW. A Randomized Trial of Prescribed Patching Regimens for Treatment of Severe Amblyopia in Children. Ophthalmology 2003; 110(11): 2075–2087. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Berk AT, Kocak N, Ellidokuz H. Treatment outcomes in refractive accommodative esotropia. J AAPOS 2004; 8(4): 384–388. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Bhartiya P, Sharma P, Biswas NR, Tandon R, Khokhar SK. Levodopa-Carbidopa with occlusion in older children with amblyopia. J AAPOS 2002; 6(6): 368–372. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Birch EE, Fawcett S, Stager DR. Why does early surgical alignment improve stereoacuity outcomes in infantile esotropia? J AAPOS 2000; 4(1): 10–14. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Blanchard DL. Amblyopia patches: A preliminary study. Yen Ko Hsueh Pao [Eye Science] 1949 19; 2(1): 63–64. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Bray L, Clarke MP, Jarvis SN, Francis M, Colver A. Preschool Vision Screening: A prospective comparative evaluation. Eye 1996; 10(6): 714–718. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Buchta B. Results of treatment of amblyopia in squinting children. Klin Oczna 1970; 40(3): 349–353. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Callear AB, Eagling EM. A novel conjunctival incision for horizontal strabismus surgery. Eye 1995; 9(Pt 3): 282–284. **Ausschlussgrund: E1b nicht erfüllt.**

Campos EC, Bolzani R, Schiavi C, Baldi A, Porciatti V. Cytidin-5'-diphosphocholine enhances the effect of part-time occlusion in amblyopia. Doc Ophthalmol 93(3): 247–263. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: Preliminary results. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1995; 233(5): 307–312. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Catros A, Cahn R, Guyader M. [Treatment of accommodative strabismus in children with miotics]. [French]. *Ann Ocul (Paris)* 1970; 203(1): 41–54. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Choong YF, Lukman H, Martin S, Laws DE. Childhood amblyopia treatment: Psychosocial implications for patients and primary carers. *Eye* 2004; 18(4): 369–375. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006; 113(12): 2285–2291. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Cleary M. Efficacy of occlusion for strabismic amblyopia: Can an optimal duration be identified? *Br J Ophthalmol* 2000; 84(6): 572–578. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Cotter SA, Edwards AR, Wallace DK, Beck RW, Arnold RW, Pediatric Eye Disease Investigator Group et al. Treatment of anisometropic amblyopia in children with refractive correction. *Ophthalmology* 2006; 113(6): 895–903. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Cotter SA, Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine versus patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Optometry* 2002; 73: 351. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Dadeya S, Kamlesh MS. Is it mandatory to treat amblyopia prior to surgery in esotropia? *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(1): 28–30. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Dadeya S, Kamlesh, Fatima S. Preliminary results of intraoperative daunorubicin in strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002; 39(6): 340–344. **Ausschlussgrund: E1b nicht erfüllt.**

De Vries J. Anisometropie in children: Analysis of a hospital population. *Br J Ophthalmol* 1985; 69(7): 504–507. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Douche C, Zenatti C. Results of early treatment of congenital strabismus. *J Fr Ophtalmol* 1992; 15(10): 525–528. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Drewnowska-Sochanska A, Baranowska-George T, Klyszejko B, Radlemacher-Puczarska R, Kaczanowska E. [Relation between the position of the eyes and binocular vision in the treatment of convergent strabismus by the localization method]. [Polish]. *Klin Oczna* 1990; 92(3–4): 57–59. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Edelman PM, Borchert MS. Visual outcome in high hypermetropia. *J AAPOS* 1997; 1(3): 147–150. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Epelbaum M, Milleret C, Buisseret P, Dufier JL. The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. *Ophthalmology* 1993; 100(3): 323–327. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Erkkila H, Somersalo M. Pleoptic therapy. Therapeutic results in respect to qualitative aspects of amblyopia. *Acta Ophthalmol Copenh* 1990; 68(195): 79–82. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Fielder AR, Irwin M, Auld R, Cocker KD, Jones HS, Moseley MJ. Compliance in amblyopia therapy: Objective monitoring of occlusion. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(6): 585–589. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

FitzGerald DE, Krumholtz I. Maintenance of improvement gains in refractive amblyopia: A comparison of treatment modalities. *Optometry* 2002; 73: 153–159. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Flynn JT, Woodruff G, Thompson JR, Hiscox F, Feuer W, Schiffman J et al. The therapy of amblyopia: An analysis comparing the results of amblyopia therapy utilizing two pooled data sets. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999; (97): 373–390. **Ausschlussgrund: E2b nicht erfüllt.**

Flynn JT. Results with the use of pleoptics in the treatment of amblyopia. *South Med J* 1968; 61(11): 1169–1171. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Foley-Nolan A, McCann A, O'Keefe M. Atropine penalisation versus occlusion as the primary treatment for amblyopia. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(1): 54–57. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

France TD, Ver Hoeve JN. VECF evidence for binocular function in infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994; 31(4): 225–231. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Freeman MI. Spectacles vs contact lenses in the correction of unilateral axial myopia. *Arch Ophthalmol* 1992; 110(2): 180. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Fresina M, Dickmann A, Salerni A, De Gergorio GF, Campos EC. Effect of oral CDP-choline on visual function in young amblyopic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(1): 143–150. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Friedman Z, Neumann E, Abel-Peleg B. Outcome of treatment of marked ametropia without strabismus following screening and diagnosis before the age of three. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1985; 22(2): 54–57. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Friendly DS, Parelhoff ES, McKeown CA. Effect of severing the check ligaments and intermuscular membranes on medial rectus recessions in infantile esotropia. *Ophthalmology* 1993; 100(6): 945–948. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Frysakova M, Vymazal M, Fidor M. [Occlusive contact lenses in the treatment of amblyopia]. [Czech]. *Cesk Oftalmol* 1986; 42(2): 88–92. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Fujino T, Yamashita A. [Treatment of strabismic amblyopia]. [Japanese]. *Nippon Ganka Kiyo. Folia Ophthalmologica Japonica: Bulletin of Japanese Ophthalmology* 1970; 21(9): 600–604. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Fujiwara H, Hasebe S, Furuse T, Yamane T, Nonaka F, Ohtsuki H. [Old evaluation of results of early surgery for infantile esotropia new orthoptic considerations related to surgery for

infantile esotropia]. [Japanese]. *Folia Ophthalmologica Japonica* 2004; 55(5): 391–394. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Fulk GW, Cyert LA, Parker DE. A randomized clinical trial of bifocal glasses for myopic children with esophoria: Results after 54 months. *Optometry* 2002; 73(8): 470–476. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Fulk GW, Cyert LA, Parker DE. A randomized trial of the effect of single-vision vs. bifocal lenses on myopia progression in children with esophoria. *Optom Vis Sci* 2000; 77(8): 395–401. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Gatsu MV, Puzanova EV, Platonova TL, Gorban' AI. [The use of the helium-neon laser in the treatment of amblyopia in children]. [Russian]. *Vestn Oftalmol* 1990; 106(2): 19–21. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Gharabaghi D, Zanjani LK. Comparison of results of medial rectus muscle recession using augmentation, Faden procedure, and slanted recession in the treatment of high accommodative convergence/accommodation ratio esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43(2): 91–94. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Goncharova SA. [Treatment of anisometropic amblyopia]. [Russian]. *Vestn Oftalmol* 1973; 3: 66–69. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Grosvenor T, Perrigin DM, Perrigin J, Maslovitz B. Houston Myopia Control Study: A randomized clinical trial. Part II: Final report by the patient care team. *Am J Optom Physiol Opt* 1987; 64(7): 482–498. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Hasebe S, Nonaka F, Nakatsuka C, Ohtsuki H. Myopia control trial with progressive addition lenses in Japanese schoolchildren: Baseline measures of refraction, accommodation, and heterophoria. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49(1): 23–30. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Hiscox F, Strong N, Thompson JR, Minshull C, Woodruff G. Occlusion for amblyopia: A comprehensive survey of outcome. *Eye* 1992; 6(3): 300–304. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Holmes JM, Beck RW, Kraker RT, Cole SR, Repka MX, Birch EE et al. Impact of patching and atropine treatment on the child and family in the amblyopia treatment study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1625–1632. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Holmes JM, Edwards AR, Beck RW, Arnold RW, Johnson DA, Klimek DL et al. A randomized pilot study of near activities versus non-near activities during patching therapy for amblyopia. *J AAPOS* 2005; 9(2): 129–136. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Huang WR, Song CH, Ma L. Effects of psychological behavior therapy and interests actuating in the treatment of amblyopia in children. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2005; 9(28): 106–107. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Hunter DG. Early detection vs late treatment of amblyopia. *JAMA* 2005; 293(15): 1920–1922. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Hwang JM, Min BM, Park SC, Oh SY, Sung NK. A randomized comparison of prism adaptation and augmented surgery in the surgical management of esotropia associated with hypermetropia: One-year surgical outcomes. *J AAPOS* 2001; 5(1): 31–34. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Hwang JM, Min BM, Park SC, Oh SY. A randomized comparison of prism adaptation and augmented surgery in the surgical management of esotropia associated with hypermetropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36(4): 196–200. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Hyman L, Gwiazda J, Hussein M, Norton TT, Wang Y, Marsh-Tootle W et al. Relationship of age, sex, and ethnicity with myopia progression and axial elongation in the correction of myopia evaluation trial. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7): 977–987. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Ing MR, Norcia A, Stager D, Black B, Hoffman R, Mazow M et al. A prospective study of alternating occlusion before surgical alignment for infantile esotropia: One-year postoperative motor results. *J AAPOS* 2006; 10(1): 49–53. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Ingram RM, Arnold PE, Dally S, Lucas J. Results of a randomised trial of treating abnormal hypermetropia from the age of 6 months. *Br J Ophthalmol* 1990; 74(3): 158–159. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Ingram RM, Gill LE, Lambert TW. Effect of spectacles on changes of spherical hypermetropia in infants who did, and did not, have strabismus. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(3): 324–326. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Ingram RM, Gill LE, Lambert TW. Reduction of astigmatism after infancy in children who did and did not wear glasses and have strabismus. *Strabismus* 2001; 9(3): 129–135. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Ingram RM, Walker C, Wilson JM, Arnold PE, Lucas J, Dally S. A first attempt to prevent amblyopia and squint by spectacle correction of abnormal refractions from age 1 year. *Br J Ophthalmol* 1985; 69(11): 851–853. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Jeoung JW, Lee MJ, Hwang JM. Bilateral lateral rectus recession versus unilateral recess-resect procedure for exotropia with a dominant eye. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(4): 683–688. **Ausschlussgrund: E1b nicht erfüllt.**

Kämpf U, Muchamedjarow F, Seiler T. Supportive amblyopia treatment by means of computer games with background stimulation; a placebo controlled pilot study of 10 days. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 218(4): 243–250. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Katz J, Schein OD, Levy B, Cruiscullo T, Saw SM, Rajan U et al. A randomized trial of rigid gas permeable contact lenses to reduce progression of children's myopia. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(1): 82–90. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Keith CG, Howell ER, Mitchell DE, Smith S. Clinical trial of the use of rotating grating patterns in the treatment of amblyopia. *Br J Ophthalmol* 1980; 64(8): 597–606. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Koslowe KC, Spierer A, Rosner M, Belkin M. Evaluation of accommotrac biofeedback training for myopia control. *Optom Vis Sci* 1991; 68: 338–343. **Ausschlussgrund: E1b nicht erfüllt.**

Kowal L. PEDIG study on amblyopia; vision therapy by atropine penalization versus occlusion. *Binocul Vis Strabismus* 2002; 17(4): 275. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Kowalski PM, Wang Y, Owens RE, Bolden J, Smith JB, Hyman L. Adaptability of myopic children to progressive addition lenses with a modified fitting protocol in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Optom Vis Sci* 2005; 82(4): 328–337. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Kushner BJ, Morton GV. A randomized comparison of surgical procedures for infantile esotropia. *Am J Ophthalmol* 1984; 98(1): 50–61. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Kushner BJ, Preslan MW, Morton GV. Treatment of partly accommodative esotropia with a high accommodative convergence-accommodation ratio. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 815–818. **Ausschlussgrund: E1b nicht erfüllt.**

Kushner BJ. Selective surgery for intermittent exotropia based on distance/near differences.[erratum appears in *Arch Ophthalmol* 1998; 116(6): 834]. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(3): 324–328. **Ausschlussgrund: E1b nicht erfüllt.**

Kutschke PJ, Scott WE, Keech RV. Anisometropic amblyopia. *Ophthalmology* 1991; 98(2): 258–263. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Lam GC, Repka MX, Guyton DL. Timing of amblyopia therapy relative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1993; 100(12): 1751–1756. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Lea HSJ, Rubenstein JLMP. The sensitive period for anisometropic amblyopia. *Eye* 1989; 3: 783–790. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson PD, McGregor ML. Levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(11): 3090–3095. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson PD, McGregor ML. Levodopa/Carbidopa for childhood amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(11): 3090–3095. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Leguire LE, Rogers GL, Walson PD, Bremer DL, McGregor ML. Occlusion and Levodopa-Carbidopa treatment for childhood amblyopia. *J AAPOS* 1998; 2(5): 257–264. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Lennerstrand G, Samuelsson B. Amblyopia in 4-year-old children treated with grating stimulation and full-time occlusion: A comparative study. *Br J Ophthalmol* 1983; 67(3): 181–190. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Lopez-Justicia MD, Martos FJ. The effectiveness of two programs to develop visual perception in Spanish schoolchildren with low vision. *J Vis Impair Blind* 1999; 93(2): 96–103. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Luu CD, Lau AM, Koh AH, Tan D. Multifocal electroretinogram in children on atropine treatment for myopia. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(2): 151–153. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Mazow ML, Chuang A, Vital MC, Prager T. 1999 Costenbader Lecture. Outcome study in amblyopia: Treatment and practice pattern variations. *J AAPOS* 2000; 4(1): 1–9. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Mehdorn E, Mattheus S, Schuppe A, Klein U, Kommerell G. Treatment for amblyopia with rotating gratings and subsequent occlusion: A controlled study. *Int Ophthalmol* 1981; 3(3): 161–166. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Metzler U, Ham O, Flores V, Claramunt M, Sepulveda C, Casanova D. Blue filter amblyopia treatment protocol for strabismic amblyopia: A prospective comparative study of 50 cases. *Binocul Vis Strabismus Q* 1998; 13(4): 241–248. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Min BM, Kim SY, Ko KH, Lee SB. A comparison of Min's glasses and conventional occlusion therapy in the treatment of amblyopic children: A prospective study. *Korean J Ophthalmol* 2000; 14(1): 32–37. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Mitchell DE, Howell ER, Keith CG. The effect of minimal occlusion therapy on binocular visual functions in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 24(6): 778–781. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Mohan K, Dhankar V, Sharma A. Visual acuities after levodopa administration in amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 38(2): 62–67. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Mohan K, Sharma A, Gupta R, Gupta A. Treatment of strabismus fixus convergens. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36(2): 94–97. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Moseley MJ, Fielder AR, Irwin M, Jones HS, Auld RJ. Effectiveness of occlusion therapy in ametropic amblyopia: A pilot study. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(11): 956–961. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Moseley MJ, Stewart CE, Fielder AR, Stephens DA, MOTAS c. Intermediate spatial frequency letter contrast sensitivity: Its relation to visual resolution before and during amblyopia treatment. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006; 26(1): 1–4. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Neumann E, Friedman Z, Abel-Peleg B. Prevention of strabismic amblyopia of early onset with special reference to the optimal age for screening. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1987; 24(3): 106–110. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Noel LP, Clarke WN. Check ligaments: Surgical effects in infantile esotropia. *Can J Ophthalmol* 1986; 21(1): 7–9. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Nyman KG, Singh G, Rydberg A, Fornander M. Controlled study comparing CAM treatment with occlusion therapy. *Br J Ophthalmol* 1983; 67(3): 178–180. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Oakley KH, Young FA. Bifocal control of myopia. *Am J Optom Physiol Opt* 1975; 52(11): 758–764. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Otsuka J, Sato Y. Sequential changes of visual acuity and refractive components of individuals with unilateral hypermetropic amblyopia wearing contact lenses: A comparison with the data of those with unilateral or bilateral hypermetropic amblyopia wearing eyeglasses. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi - Acta Societatis Ophthalmologicae Japonicae* 1983; 87(2): 111–123. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Pandey PK, Chaudhuri Z, Kumar M, Satyabala K, Sharma P. Effect of levodopa and carbidopa in human amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002; 39(2): 81–89. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Pediatric Eye Disease Investigator Group. A comparison of atropine and patching treatments for moderate amblyopia by patient age, cause of amblyopia, depth of amblyopia, and other factors. *Ophthalmology* 2003; 110(8): 1632–1637. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(3): 268–278. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Pediatric Eye Disease Investigator Group. The course of moderate amblyopia treated with atropine in children: Experience of the amblyopia treatment study. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(4): 630–639. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Pediatric Eye Disease Investigator Group. The course of moderate amblyopia treated with patching in children: Experience of the amblyopia treatment study. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(4): 620–629. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Procianoy E, Fuchs FD, Procianoy L, Procianoy F. The effect of increasing doses of levodopa on children with strabismic amblyopia. *J AAPOS* 1999; 3(6): 337–340. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Quere MA, Rossazza C, Rogez JP. [Optic penalization of fixing eye in the treatment of convergent strabismus]. [French]. *Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol* 1970; 30(4): 301–312. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Quinn AG, Kraft SP, Day C, Taylor RS, Levin AV. A prospective evaluation of anterior transposition of the inferior oblique muscle, with and without resection, in the treatment of dissociated vertical deviation. *J AAPOS* 2000; 4(6): 348–353. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Repka MX, Beck RW, Holmes JM, Birch EE, Chandler DL, Cotter SA et al. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(5): 603–611. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Repka MX, Beck RW, Kraker RT, Cole SR, Holmes JM, Birch EE et al. The clinical profile of moderate amblyopia in children younger than 7 years. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(3): 281–287. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Repka MX, Cotter SA, Beck RW, Kraker RT, Birch EE, Everett DF et al. A randomized trial of atropine regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology* 2004; 111(11): 2076–2085. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Repka MX, Holmes JM, Melia BM, Beck RW, Gearinger MD, Tamkins SM et al. The effect of amblyopia therapy on ocular alignment. *J AAPOS* 2005; 9(3): 542–545. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Repka MX, Melia M, Eibschitz-Tsimhoni M, London R, Magoon E, Pediatric Eye Disease Investigator Group. The effect on refractive error of unilateral atropine as compared with patching for the treatment of amblyopia. *J AAPOS* 2007; 11(3): 300–302. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Repka MX, Ray JM, Tychsen L. The efficacy of optical and pharmacological penalization. *Ophthalmology* 1993; 100(5): 769–775. **Ausschlussgrund: E1b nicht erfüllt.**

Repka MX, Wallace DK, Beck RW, Kraker RT, Birch EE, Cotter SA et al. Two-year follow-up of a 6-month randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(2): 149–157. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Rozhkova GI, Podugol'nikova TA, Leshkevich IA, Korniushev MA, Nosov VN, Matveev SG. Computer treatment of strabismus and amblyopia using random-dot stereograms. *Vestn Oftalmol* 1998; 114(4): 28–32. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Schmidt D, Stapp M. The effect of euthyscope- and occlusion therapy in cases of convergent strabismus: Comparative, prospective examinations. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1977; 171(1): 105–117. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Schor C, Wick B. Rotating grating treatment of amblyopia with and without eccentric fixation. *J Am Optom Assoc* 1983; 54(6): 545–549. **Ausschlussgrund: E1b nicht erfüllt.**

Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of strabismus in children. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989; 97(11): 174–180. **Ausschlussgrund: E1b nicht erfüllt.**

Shih YF, Chen CH, Chou AC, Ho TC, Lin LL, Hung PT. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999; 15(1): 85–90. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, Chang CW, Hung PT, Lin LL. An intervention trial on efficacy of atropine and multi-focal glasses in controlling myopic progression. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(3): 233–236. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Shroff AP, Billore OP, Dubey AK, Antani PR. A combined approach by spectacle correction, occlusion and active pleoptic treatment in management of amblyopia. *Indian J Ophthalmol* 1983; 31(5): 568–569. **Ausschlussgrund: E1b nicht erfüllt.**

Simons K. Stereoacuity improvement in amblyopes after minimal occlusion treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(5): 621–623. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Simonsz HJ. Effect of spectacles on changes of spherical hypermetropia in infants. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(11): 1333. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Stankovic B, Milenkovic S. Continuous full-time occlusion of the sound eye vs full-time occlusion of the sound eye periodically alternating with occlusion of the amblyopic eye in treatment of amblyopia: A prospective randomized study. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17(1): 11–19. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Stewart CE, Fielder AR, Stephens DA, Moseley MJ. Design of the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). *Br J Ophthalmol* 2002; 86(8): 915–919. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Stewart CE, Fielder AR, Stephens DA, Moseley MJ. Treatment of unilateral amblyopia: Factors influencing visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(9): 3152–3160. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Stewart CE, Moseley MJ, Fielder AR, Stephens DA, MOTAS. Refractive adaptation in amblyopia: Quantification of effect and implications for practice. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(12): 1552–1556. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Stewart CE, Moseley MJ, Stephens DA, Fielder AR. Treatment dose-response in amblyopia therapy: The Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(9): 3048–3054. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Stewart CE, Stephens DA, Fielder AR, Moseley MJ ROTAS Cooperative. Objectively monitored patching regimens for treatment of amblyopia: Randomised trial. *BMJ* 2007; 335(7622): 707. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Syniuta LA, Isenberg SJ. Atropine and bifocals can slow the progression of myopia in children. *Binocul Vis Strabismus Q* 2001; 16(3): 203–208. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Tan DT, Lam DS, Chua WH, Shu-Ping DF, Crockett RS. One-year multicenter, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic

gel in children with myopia. *Ophthalmology* 2005; 112(1): 84–91. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Tejedor J, Rodríguez JM. Early retreatment of infantile esotropia: Comparison of reoperation and botulinum toxin. *The Br J Ophthalmol* 1999 83(7): 783–787. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Tejedor J, Rodríguez JM. Retreatment of children after surgery for acquired esotropia: Reoperation versus botulinum injection. *The Br J Ophthalmol* 1998; 82(2): 110–114. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Tytla ME, Labow-Daily LS. Evaluation of the CAM treatment for amblyopia: A controlled study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20(3): 400–406. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Verheyden C, Dralands L, D'Horne M, Malfliet O. [Results of treatment of strabismic amblyopia]. [French]. *Bulletin de la Societe Belge d Ophthalmologie* 1969; 151(2): 380–392. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Veronneau-Troutman S, Dayanoff SS, Stohler T, Clahane AC. Conventional occlusion vs. pleoptics in the treatment of amblyopia. *Am J Ophthalmol* 1974; 78(1): 117–120. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Walline JJ, Jones LA, Mutti DO, Zadnik K. A randomized trial of the effects of rigid contact lenses on myopia progression. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(12): 1760–1766. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Weisinger HS, Mitchell DC, Pesudovs K. Reading the fine print: Correcting ametropia in infant visual acuity studies. *Clin Exp Optom* 2003; 86(1): 65–66. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Woodruff G, Hiscox F, Thompson JR, Smith LK. Factors affecting the outcome of children treated for amblyopia. *Eye* 1994; 8(6): 627–631. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Woodruff G, Hiscox F, Thompson JR, Smith LK. The presentation of children with amblyopia. *Eye* 1994; 8(6): 623–626. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Wu X, Guo JQ. [The effect of horizontal strabismus surgery on the refractive status in children]. [Chinese]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 1992; 28(2): 97–98. **Ausschlussgrund: E2b nicht erfüllt.**

Yamaji R, Yoshihara M, Yoshida I, Nakamura R, Arisawa M. [Clinical study on the effect of tropic acid amide on the visual acuity and refraction in myopic children]. [Japanese]. *Nippon Ganka Kiyo - Folia Ophthalmologica Japonica - Bulletin of Japanese Ophthalmology* 1968; 19(3): 419–434. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Yen MY, Liu JH, Kao SC, Shiao CH. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. *Ann Ophthalmol* 1989; 21(5): 180–182. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Yin Y, Ha S, Du J, Xu H, Liu Q, Jian C. [A comparison of master eye operation with slave eye operation on patients with large-angle exotropia]. [Chinese]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi 2002; 38(1): 36–38. **Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Young FA, Leary GA, Grosvenor T, Maslovitz B, Perrigin DM, Perrigin J et al. Houston Myopia Control Study: A randomized clinical trial. Part I. Background and design of the study. Am J Optom Physiol Opt 1985; 62(9): 605–613. **Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Diagnose (n = 162)

Abrahamsson M, Ohlsson J, Bjorndahl M, Abrahamsson H. Clinical evaluation of an eccentric infrared photorefractor: The PowerRefractor. Acta Ophthalmol Scand 2003; 81(6): 605–110. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Adams RJ, Dalton SM, Murphy AM, Hall HL, Courage ML. Testing young infants with the Welch Allyn suresight non-cycloplegic autorefractor. Ophthalmic Physiol Opt 2002; 22(6): 546–551. **Ausschlussgrund: E2b nicht erfüllt.**

Adams WE, Hrisos S, Richardson S, Davis H, Frisby JP, Clarke MP. Frisby Davis distance stereoacuity values in visually normal children. Br J Ophthalmol 2005; 89(11): 1438–1441. **Ausschlussgrund: E2b nicht.**

Adoh TO, Woodhouse JM. The Cardiff acuity test used for measuring visual acuity development in toddlers. Vision Res 1994; 34(4): 555–560. **Ausschlussgrund: E2b nicht erfüllt.** [bmjBMJ](#)

Alimgil ML, Erda N. [The cycloplegic effect of atropine in comparison with the cyclopentolate-tropicamide-phenylephrine combination]. [German]. Klin Monatsbl Augenheilkd 1992; 201(1): 9–11. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Almeder LM, Peck LB, Howland HC. Prevalence of anisometropia in volunteer laboratory and school screening populations. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31(11): 2448–2455. **Ausschlussgrund: E2b nicht erfüllt.**

Angi MR, Pucci V, Forattini F, Formentin PA. Results of photorefractometric screening for amblyogenic defects in children aged 20 months. Behav Brain Res 1992 Jul 31; 49(1): 91–97. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Anker S, Atkinson J, Braddick O, Ehrlich D, Hartley T, Nardini M et al. Identification of infants with significant refractive error and strabismus in a population screening program using noncycloplegic videorefraction and orthoptic examination. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44(2): 497–504. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Arthur BW, Marshall A, McGillivray D. Worth vs Polarized four-dot test. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1993; 30(1): 53–55. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Aslin RN, Shea SL, Metz HS. Use of the canon R-1 autorefractor to measure refractive errors and accommodative responses in infants. *Clinical Vision Sciences* 1990; 5(1): 61–70. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Atkinson J, Braddick O. Vision screening and photorefractive errors - the relation of refractive errors to strabismus and amblyopia. *Behav Brain Res* 1983; 10(1): 71–80. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Barry J-C, König H-H. Test characteristics of orthoptic screening examination in 3 year old kindergarten children. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(7): 909–116. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Barry J-C, Piesold JU, Pongs UM. [Computer aided, examiner independent screening for inapparent eye misalignment among 590 infants and preschoolers - A pilot study with an orthoptic gold standard]. [German]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 213(4): 220–229. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Beardsell R. Orthoptic visual screening at 3,5 years by Huntingdon Health Authority. *British Orthoptic Journal* 1989; (46): 7–13. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Becker K, Semes L. The reliability of frequency-doubling technology (FDT) perimetry in a pediatric population. *Optometry: J Am Optom Assoc* 2003; 74(3), 173–179. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Becker R, Hubsch S, Graf MH, Kaufmann H. Examination of young children with Lea symbols. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(5): 513–516. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Becker RH, Hubsch SH, Graf MH, Kaufmann H. Preliminary report: Examination of young children with Lea symbols. *Strabismus* 2000; 8(3): 209–213. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Berry BE, Simons BD, Siatkowski RM, Schiffman JC, Flynn JT, Duthie MJ. Preschool vision screening using the MTI-Photoscreener. *Pediatr Nurs* 2001; 27(1): 27–34. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Birch EE, Stager DR, Sr., Berry P, Leffler J. Stereopsis and long-term stability of alignment in esotropia. *J AAPOS* 2004; 8(2): 146–150. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Bischoff P, Althaus K. How accurate is video refraction measurement in infants in comparison with skiascopy? How much do the values change within a half a year? *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994; 205(3): 128–132. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Blade PJ, Candy TR. Validation of the PowerRefractor for measuring human infant refraction. *Optom Vis Sci* 2006; 83(6): 346–353. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Bobier WR, Guinta A, Kurtz S, Howland HC. Prism induced accommodation in infants 3 to 6 months of age. *Vision Res* 2000; 40(5): 529–537. **Ausschlussgrund: E2b nicht erfüllt.**

Bobier WR. Quantitative photorefractive errors using an off-center flash source. *Am J Optom Physiol Opt* 1988; 65(12): 962–971. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Brant JC, Nowotny M. Testing of visual acuity in young children: An evaluation of some commonly used methods. *Dev Med Child Neurol* 1976; 18(5): 568–576. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Broadbent H, Westall C. An evaluation of techniques for measuring stereopsis in infants and young children. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990; 10(1): 3–7. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Buchner TF, Schnorbus U, Grenzebach UH, Stupp T, Busse H. Examination of preschool children for refractive errors. First experience using a handheld autorefractor. *Ophthalmologie* 2003; 100(11): 971–978. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Buckingham TJ, Kelly SL. The comparative development of movement hyperacuity and visual acuity in children. *Vision Res* 1996; 36(23): 3851–3856. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Bujara K, Schulz E, Haase W. Retinoscopy under cycloplegic and non-cycloplegic conditions in children comparison of measurements of three examiners. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1981; 216(4): 339–343. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Chat SWS, Edwards MH. Clinical evaluation of the Shin-Nippon SRW-5000 autorefractor in children. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001; 21(2): 87–100. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Chen F, Awaya S, Sato M, Hirai Y. [Suppression detected by a new screening instrument to assess ocular deviation and stereopsis in school children]. [Japanese]. *Folia Ophthalmologica Japonica* 1997; 48(3): 304–307. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Choi M, Weiss S, Schaeffel F, Seidemann A, Howland HC, Wilhelm B et al. Laboratory, clinical, and kindergarten test of a new eccentric infrared photorefractor (PowerRefractor). *Optom Vis Sci* 2000; 77(10): 537–548. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Cordonnier M, de Maertelaer, V. Comparison between two hand-held autorefractors: The Sure-Sight and the Retinomax. *Strabismus* 2004; 12(4): 261–274. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Cordonnier M, Dramaix M, Kallay O, De BM. How accurate is the hand-held refractor Retinomax(TM) in measuring cycloplegic refraction: A further evaluation. *Strabismus* 1998; 6(3): 133–142. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Cordonnier M, Dramaix M. Screening for abnormal levels of hyperopia in children: A non-cycloplegic method with a hand held refractor. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(11): 1260–1264. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Cordonnier M, Dramaix M. Screening for refractive errors in children: Accuracy of the hand held refractor Retinomax to screen for astigmatism. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(2): 157–161. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Cordonnier M, Kallay O. Non-cycloplegic screening for refractive errors in children with the hand-held autorefractor Retinomax: Final results and comparison with non-cycloplegic photoscreening. *Strabismus* 2001; 9(2): 59–70. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Cyert L, Schmidt P, Maguire M, Moore B, Dobson V, Quinn G et al. Threshold visual acuity testing of preschool children using the crowded HOTV and Lea Symbols acuity tests. *J AAPOS* 2003; 7(6): 396–399. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Cyert L. Preschool visual acuity screening with HOTV and Lea symbols: Testability and between-test agreement. *Optom Vis Sci* 2004; 81(9): 678–683. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Dobson V, Luna B. Prototype and teller acuity cards yield similar acuities in infants and young children despite stimulus differences. *Clinical Vision Sciences* 1993; 8(5): 395–400. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Dobson V. Preschool vision screening tests administered by nurse screeners compared with lay screeners in the vision in preschoolers study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(8): 2639–2648. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Duckman RH, Meyer B. Use of photoretinoscopy as a screening technique in the assessment of anisometropia and significant refractive error in infants/toddlers/children and special populations. *Am J Optom Physiol Opt* 1987; 64(8): 604–610. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Effert R, Jansen W, Broichhagen S, Rau G, Reim M. [Measurement of visual acuity in children]. [German]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1991; 199(6): 415–418. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

el-Defrawy S, Clarke WN, Belec F, Pham B. Evaluation of a hand-held autorefractor in children younger than 6. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35(2): 107–109. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Enzenauer RW, Freeman HL, Larson MR, Williams TL. Photoscreening for amblyogenic factors by public health personnel: The Eyecor Camera System. *Ophthalmic Epidemiol* 2000; 7(1): 1–12. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Freedman HL, Preston KL. Polaroid photoscreening for amblyogenic factors: An improved methodology. *Ophthalmology* 1992; 99(12): 1785–1795. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Gekeler F, Schaeffel F, Howland HC, Wattam-Bell J. Measurement of astigmatism by automated infrared photoretinoscopy. *Optom Vis Sci* 1997; 74(7): 472–482. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Guo X, Jia X, Guo L, Xiao X, Shen H, Li S et al. Comparison of computer-photoscreening with non-cycloplegic retinoscopy for amblyopiogenic risk factors in children. *Chin Med J* 2000; 113(11): 1007–1010. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Gusek GC, Martus P, Schonherr HM. [Sensitivity of refraction measurement with the infrared videorefractometer VRB 200]. [German]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995; 207(4): 232–238. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Hall SM. Screening for visual defects. *Lancet* 1980; 1(8181): 1307–1308. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Hammond RS, Schmidt PP. A Random Dot E stereogram for the vision screening of children. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(1): 54–60. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Harvey EM, Miller JM, Wagner LK, Dobson V. Reproducibility and accuracy of measurements with a hand held autorefractor in children. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(11): 941–948. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Hatch S, Tibbles CD, Mestito IR, Read R, Traveis L, Richman J. Validity and reliability of the MTI photoscreener. *Optom Vis Sci* 1997; 74(10): 859–864. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Hedin A, Nyman KG, Derouet B. A modified letter-matching chart for testing young children's visual acuity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980; 17(2): 114–118. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Hered RW, Murphy S, Clancy M. Comparison of the HOTV and Lea Symbols charts for preschool vision screening. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34(1): 24–28. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Hiatt RL, Ringer C, Cope-Troupe C. Miotics vs glasses in esodeviation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979; 16(4): 213–217. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Hirai H, Uozato H, Saishin M. [A portable automatic infrared refractor]. [Japanese]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi - Acta Societatis Ophthalmologicae Japonicae* 1993; 97(6): 752–756. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Hirai H. [Various measurements of visual acuity and refractive states in infants]. [Japanese]. *Folia Ophthalmologica Japonica* 1990; 41(7): 1401–1405. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Hodes DT, Sonksen PM, McKee M. Evaluation of the Sonksen picture Test for detection of minor visual problems in the surveillance of preschool children. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36(1): 16–25. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Hodi S, Wood IC. Comparison of the techniques of videorefraction and static retinoscopy in the measurement of refractive error in infants. *Ophthalmic Physiol Opt* 1994; 14(1): 20–24. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Hodi S. Screening of infants for significant refractive error using videorefraction. *Ophthalmic Physiol Opt* 1994; 14(3): 310–313. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Hohmann A, Russmann W, Kaszli FA. [Quality of vision screening in childhood]. [German]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 211(1): 41–47. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Holmes JM, Beck RW, Repka MX, Leske DA, Kraker RT, Blair RC et al. The amblyopia treatment study visual acuity testing protocol. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(9): 1345–1353. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Hosaka A, Maruko J. [Refraction status and test methods of the newborn infant and young children]. [Japanese]. *Ganka - Ophthalmology* 1970; 12(9): 792–800. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Howland HC, Sayles N. Photorefractive measurements of astigmatism in infants and young children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(1): 93–102. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Hsu-Winges C, Hamer RD, Norcia AM, Wesemann H, Chan C. Polaroid photorefractive screening of infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989; 26(5): 254–260. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Ichioka T, Tashiro T, Hara T, Ichioka E. [Trial testing of the auto-refractometer NIDEK AR-3000 for mass examination of children and kindergarten, primary, junior high, and high school students]. [Japanese]. *Josai Shika Daigaku Kiyo - Josai Shika Daigaku Kiyo* 1985; 14(1): 139–147. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Isenberg SJ, Del SM, Madani-Becker G. Use of the HARK autorefractor in children. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(4): 438–441. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Jakubowska-Pakulowa D, Adlerowa G. Effect of prophylactic ophthalmological examinations of pre-school children and early correction of refraction errors on the visual acuity in school children. *Klin Oczna* 1980; 82(9): 453–454. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Janicke B, Schulz E. Grating acuity in normal infants: Influence of test field size. *Clinical Vision Sciences* 1993; 8(6): 603–607. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Jayatunga R, Sonksen PM, Bhide A, Wade A. Measures of acuity in primary-school children and their ability to detect minor errors of vision. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37(6): 515–527. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Jenkins PF, Prager TC, Mazow ML. A comparison of visual acuity testers to the preferential looking 20/20 vision tester. *Am Orthopt J* 1988; 38: 38–42. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Jenkins PF, Prager TC, Mazow ML. Preliterate vision screening: A comparative study. *American Orthoptic Journal* 1983; (33): 91–98. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Jennings BJ, Drake SA. A clinical comparison of visual field testing between Goldmann-type manual perimetry and the Marco MT-336 automated perimeter. *J Am Optom Assoc* 1991; 62(12): 914–922. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Kaakinen K, Kaseva H, Kaase ER. Mass screening of children for strabismus or ametropia with two-flash photoskiagraphy. *Acta Ophthalmol Copenh* 1986; 64(1): 105–110. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Kaakinen K, Ranta-Kemppainen L. Screening of infants for strabismus and refractive errors with two-flash photorefractometry with and without cycloplegia. *Acta Ophthalmol Copenh* 1986; 64(5): 578–582. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Karr DJ. Evaluating vision in preverbal children. *West J Med* 1988; 148(6): 691. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Kas'ian TM. [New methods of diagnosing strabismus and amblyopia in young children]. [Russian]. *Oftalmol Zh* 1987; (1): 7–10. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Kastenbaum SM, Kepford KL, Holmstrom ET. Comparison of the STYCAR and lighthouse acuity tests. *Am J Optom Physiol Opt* 1977; 54(7): 458–463. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Kemper AR, Keating LM, Jackson JL, Levin EM. Comparison of monocular autorefractometry to comprehensive eye examinations in preschool-aged and younger children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(5): 435–439. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Kennedy RA, Sheps SB. A comparison of photoscreening techniques for amblyogenic factors in children. *Can J Ophthalmol* 1989; 24(6): 259–264. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Kliuka IV, Serdiuchenko VI. [Effective methods of visual acuity determination and functional status of the oculomotor apparatus in preschool children]. [Russian]. *Oftalmol Zh* 1977; 32(2): 83–86. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Kovacic Z, Ivanisevic M, Plestina-Borjan I, Capkun V. [Automatic refractometry, reliability of the determination of type and degree of refraction anomalies]. [Croatian]. *Lijec Vjesn* 1998; 120(6): 162–164. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Kozaki M, Tanaka H, Yoshinaga K. [Mass screening of refractive errors in school children by autorefractometer]. [Japanese]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi - Acta Societatis Ophthalmologicae Japonicae* 1982; 86(8): 955–964. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Kvarnstrom G, Jakobsson P. Is vision screening in 3-year-old children feasible? Comparison between the Lea Symbol chart and the HVOT (LM) chart. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83(1): 76–80. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Leat SJ, St PJ, Hassan-Abadi S, Faubert J. The Moving Dynamic Random Dot Stereotest: Development, age norms, and comparison with the Frisby, Randot, and Stereo Smile-Tests. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001; 38(5): 284–294. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Lewis TL, Maurer D. Preferential looking as a measure of visual resolution in infants and toddlers: A comparison of psychophysical methods. *Child Dev* 1986; 57(4): 1062–1075. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Liang CL, Hung KS, Park N, Chan P, Juo SH. Comparison of measurements of refractive errors between the hand-held Retinomax and on-table autorefractors in cycloplegic and

noncyclopleged children. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(6): 1120–1128. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Liang CL, Hung KS, Park N, Chan P, Juo SH. Comparison of the handheld Retinomax K-Plus2 and on-table autokeratometers in children with and without cycloplegia. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30(3): 669–674. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Lieberman S, Cohen AH, Stolzberg M, Ritty JM. Validation study of the New York State Optometric Association (NYSOA) Vision Screening Battery. *Am J Optom Physiol Opt* 1985; 62(3): 165–168. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Lim HC, Quah BL, Balakrishnan V, Lim HC, Tay V, Emmanuel SC. Vision screening of 4-year-old children in Singapore. *Singapore Med J* 2000; 41(6): 271–278. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Lowery JP, Joachim A, Olson R, Peel J, Pearce NN. Autorefraction vs. Retinoscopy: A comparison of non-cycloplegic measures in a pediatric sample. *Journal of Behavioral Optometry* 2005 16(1): 3–8. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Maino JH, Cibis GW, Cress P, Spellman CR, Shores RE. Noncycloplegic vs cycloplegic retinoscopy in pre-school children. *Ann Ophthalmol* 1984; 16(9): 880–882. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Marsh WR, Rawlings SC, Mumma JV. Evaluation of clinical stereoacuity tests. *Ophthalmology* 1980; 87(12): 1265–1272. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Maslin K, Hope C. Photoscreening to detect potenzial amblyopia. *Aust N Z J Ophthalmol* 1990; 18(3): 313–318. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Mayer DL, Beiser AS, Warner AF, Pratt EM, Raye KN, Lang JM. Monocular acuity norms for the Teller Acuity Cards between ages one month and four years. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(3): 671–685. **Ausschlussgrund: E2b nicht erfüllt.**

Mayer DL, Hansen RM, Moore BD, Kim S, Fulton AB. Cycloplegic refractions in healthy children aged 1 through 48 months. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(11): 1625–1628. **Ausschlussgrund: E2b nicht erfüllt.**

McGraw PV, Winn B, Gray LS, Elliott DB. Improving the reliability of visual acuity measures in young children. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000; 20(3): 173–184. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Menerath JM, Michel M, Dalens H, Rigal D. [Comparative study between subjective and objective refraction using the Autorefractor 6600 on 200 eyes in children]. [French]. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1983; 83(10): 1189–1193. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Mildenberger I, Schwabe R, Schiefer U. [Visual acuity testing in pre-school children: A comparison between the Sheridan-Gardiner test and the Räder (broken wheel) test]. [German]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004; (221): 577–582. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Miller JM, Dobson V, Harvey EM, Sherrill DL. Comparison of preschool vision screening methods in a population with a high prevalence of astigmatism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(5): 917–924. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Miller JM, Dobson VM, Harvey EM, Sherrill DL. Astigmatism and Amblyopia among Native American Children (AANAC): Design and methods. *Ophthalmic Epidemiol* 2000; 7(3): 187–207. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Miranda MN. Residual accommodation. A comparison between cyclopentolate 1 per cent and a combination of cyclopentolate 1 per cent and tropicamide 1 per cent. *Arch Ophthalmol* 1972; 87(5): 515–517. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Mirkiewicz-Sieradzka B, Hydzik M. [Comparison of results of retinoscopy, Javal-Schiotz ophthalmometry and Hartinger refractometer in the determination of ocular refraction]. *Klin Oczna* 1973; 43(10): 1129–1134. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Mirkiewicz-Sieradzka B, Krzystkova K. Value of visual acuity in testing binocular vision by Worth and Bagolini tests. *Klin Oczna* 1970; 40(4): 523–528. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Moke PS, Turpin AH, Beck RW, Holmes JM, Repka MX, Birch EE et al. Computerized method of visual acuity testing: Adaptation of the amblyopia treatment study visual acuity testing protocol. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(6): 903–909. **Ausschlussgrund: E2b nicht erfüllt.**

Molteno AC, Hoare-Nairne J, Parr JC, Simpson A, Hodgkinson IJ, O'Brien NE et al. The Otago photoscreener, a method for the mass screening of infants to detect squint and refractive errors. *Trans Ophthalmol Soc N Z* 1983; (35): 43–49. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Murthy GV, Gupta SK, Ellwein LB, Munoz SR, Pokharel GP, Sanga L et al. Refractive error in children in an urban population in New Delhi. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(3): 623–631. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Naidoo KS, Raghunandan A, Mashige KP, Govender P, Holden BA, Pokharel GP et al. Refractive error and visual impairment in African children in South Africa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(9): 3764–3770. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Nassif DS, Piskun NV, Hunter DG. The Pediatric Vision Screener III: Detection of strabismus in children. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(4): 509–513. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Neu B, Sireteanu R. Monocular acuity in preschool children: Assessment with the Teller and Keeler acuity cards in comparison to the C-test. *Strabismus* 1997; 5(4): 185–201. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Newman DK, East MM. Preschool vision screening: Negative predictive value for amblyopia. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(6): 676–679. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Nuzzi G, Cantu C, Camparini M. Second Generation Binocular Polaroid Test. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33(5): 235–240. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Ojaimi E, Rose KA, Smith W, Morgan IG, Martin FJ, Mitchell P. Methods for a population-based study of myopia and other eye conditions in school children: The Sydney Myopia Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2005; 12(1): 59–69. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Olver JM. Simple retinoscopic screening. *Eye* 1988; 2(3): 309–313. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Paysse EA, Camejo L, Hussein MA, Coats DK. Parent-administered visual acuity testing: Is it reliable and can it improve office efficiency? *J AAPOS* 2004; 8(4): 332–337. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Pokharel GP, Negrel AD, Munoz SR, Ellwein LB. Refractive Error Study in Children: Results from Mechi Zone, Nepal. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(4): 436–444. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Pott JW, van Hof-van DJ. The Rotterdam C-chart: Norm values for visual acuity and interocular differences in 5-year-old children. *Behav Brain Res* 1992; 49(1): 141–147. **Ausschlussgrund: E2b nicht erfüllt.**

Preslan MW, Novak A. Baltimore Vision Screening Project. Phase 2. *Ophthalmology* 1998; 105(1): 150–153. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Pyzowski J, Jastrzebska-Bujna J, Banys J. Comparative evaluation of various cycloplegics in the diagnosis of refractive errors in children. *Klin Oczna* 1984; 86(10): 447–449. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Quinn GE, Francis EL, Nipper KS, Flitcroft DI, Ying GS, Rees RC et al. Highly precise eye length measurements in children aged 3 through 12 years. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(7): 985–990. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

R. Khandekar, Harby S. Al, T. Abdulmajeed, S. A. Helmi, and I. S. Shuaili. Validity of vision screening by school nurses in seven regions of Oman. *East Mediterr Health J* 2004; (109): 4–5. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Raina J. A comparison of Wright card with Teller card for detection of amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35(1): 17–21. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Rajan C, Khurana AK, Ahluwalia BK. Pediatric cycloplegic refraction: Atropine, tropicamide or cyclopentolate? *Afro-Asian Journal of Ophthalmology* 1989; 8(1): 18–21. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Robinson B, Bobier WR, Martin E, Bryant L. Measurement of the validity of a preschool vision screening program. *Am J Public Health* 1999; 89(2): 193–198. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Rosner J. The effectiveness of the Random-dot-E-Stereotest as a preschool vision screening instrument. *J Am Optom Assoc* 1978; 49(10): 1121–1124. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Ruttum MS, Bence SM, Alcorn D. Stereopsis testing in a preschool vision screening program. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1986; 23(6): 298–302. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Salcido AA, Bradley J, Donahue SP. Predictive value of photoscreening and traditional screening of preschool children. *J AAPOS* 2005; 9(2): 114–120. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Saunders KJ, Westall CA. Comparison between near retinoscopy and cycloplegic retinoscopy in the refraction of infants and children. *Optom Vis Sci* 1992; 69(8): 615–622. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Savage HI, Lee HH, Zaetta D, Olszowy R, Hamburger E, Weissman M et al. Pediatric Amblyopia Risk Investigation Study (PARIS). *Am J Ophthalmol* 2005; 140(6): 1007–1013. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Schmidt P, Maguire M, Dobson V, Quinn G, Ciner E, Cyert L et al. Comparison of preschool vision screening tests as administered by licensed eye care professionals in the Vision In Preschoolers Study. *Ophthalmology* 2004; 111(4): 637–650. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Schmidt PP, Maguire MG, Moore B, Cyert L, Vision in Preschoolers Study Group. Testability of preschoolers on stereotests used to screen vision disorders. *Optom Vis Sci* 2003; 80(11): 753–757. **Ausschlussgrund: E1 nicht.**

Schmidt PP. Allen figure and broken wheel visual acuity measurement in preschool children. *J Am Optom Assoc* 1992; 63(2): 124–130. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Schor C, Gibson J, Hsu M, Mah M. The use of rotating gratings for the treatment of amblyopia: A clinical trial. *Am J Optom Physiol Opt* 1981; 58(11): 930–938. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Sharma P, Bairagi D, Sachdeva MM, Kaur K, Khokhar S, Saxena R. Comparative evaluation of Teller and Cardiff acuity tests in normals and unilateral amblyopes in under-two-year-olds. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51(4): 341–345. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Shih YF, Hsiao CK, Tung YL, Lin LL, Chen CJ, Hung PT. The prevalence of astigmatism in Taiwan schoolchildren. *Optom Vis Sci* 2004; 81(2): 94–98. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Simmers AJ, Gray LS, Spowart K. Screening for amblyopia: A comparison of paediatric letter tests. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(6): 465–469. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Simon JW, Siegfried JB, Mills MD, Calhoun JH, Gurland JE. A new visual evoked potenzial system for vision screening in infants and young children. *J AAPOS* 2004; 8(6): 549–554. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Simons K. A comparison of the Frisby, Random-Dot E, TNO, and Randot circles stereotests in screening and office use. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(3): 446–452. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Sjostrand J, Abrahamsson M, Fabian G, Wennhall O. Photorefraction: A useful tool to detect refraction errors. *Acta Ophthalmol Copenh* 1983; (157): 46–52. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Skoczinski AM, Norcia AM. Development of VEP Vernier acuity and grating acuity in human infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(10): 2411–2417. **Ausschlussgrund: E2a nicht erfüllt.**

Suryakumar R, Bobier WR. The manifestation of noncycloplegic refractive state in pre-school children is dependent on autorefractor design. *Optom Vis Sci* 2003; 80(8): 578–586. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

The Vision in Preschoolers Study Group. Preschool vision screening tests administered by nurse screeners compared with lay screeners in the vision in preschoolers study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(8): 2639–2648. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Thomson WD, Evans B. A new approach to vision screening in schools. *Ophthalmic Physiol Opt* 1999; 19(3): 196–209. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Tomaç S, Altay Y. Near stereoacuity: Development in preschool children; normative values and screening for binocular vision abnormalities; a study of 115 children. *Binocul Vis Strabismus Q2000*; 15(3): 221–228. **Ausschlussgrund: E2a nicht erfüllt.**

Tong L, Saw S-M, Chan ESY, Yap M, Lee H-Y, Kwang Y-P et al. Screening for myopia and refractive errors using logMAR visual acuity by optometrists and a simplified visual acuity chart by nurses. *Optom Vis Sci* 2004; 81(9): 684–691. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Tong PY, Bassin RE, Enke-Miyazaki E, Macke JP, Tielsch JM, Stager DR, Sr. et al. Screening for amblyopia in preverbal children with photoscreening photographs: II. Sensitivity and specificity of the MTI photoscreener. *Ophthalmology* 2000; 107(9): 1623–1629. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Tong PY, Enke-Miyazaki E, Bassin RE, Tielsch JM, Stager DR, Sr., Beauchamp GR et al. Screening for amblyopia in preverbal children with photoscreening photographs. *Ophthalmology* 1998; 105(5): 856–863. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Tung I-C, Tsai R-K, Chang C-H, Sheu M-M. Comparison of trained kindergarten teachers and public health nurses in the administration of preschool amblyopia and strabismus screening tests. *Tzu Chi Medical Journal* 2006; 18(1): 29–33. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Twelker JD, Mutti DO. Retinoscopy in infants using a near noncycloplegic technique, cycloplegia with tropicamide 1%, and cycloplegia with cyclopentolate 1%. *Optom Vis Sci* 2001; 78(4): 215–222. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Uozato H. Measurement of visual acuity and refractive states in infants. *Folia Ophthalmologica Japonica* 1989; 40(1): 97–108. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Utkin VF, Sergienko ED, Lapina ZK. Method and results of studying visual acuity and ocular refraction in preschool children. *Oftalmol Zh* 1970; 25(2): 99–102. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Vadala P, Capozzi P, Fortunato M, Maggi R. Static retinoscopy for refraction of children. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23(9): 1277. **Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Wallace DK, Carlin DS, Wright JD. Evaluation of the accuracy of estimation retinoscopy. *J AAPOS* 2006; 10(3): 232–236. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Weinand F, Graf M, Demming K. Sensitivity of the MTI photoscreener for amblyogenic factors in infancy and early childhood. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236(11): 801–805. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Wesemann W, Dick B. Accuracy and accommodation capability of a handheld autorefractor. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26(1): 62–70. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Wesson MD, Mann KR, Bray NW. A comparison of cycloplegic refraction to the near retinoscopy technique for refractive error determination. *J Am Optom Assoc* 1990; 61(9): 680–684. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Williams C, Lumb R, Harvey I, Sparrow JM. Screening for refractive errors with the Topcon PR2000 Pediatric Refractometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(5): 1031–1037. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Withnell A, Wilson HE. New method of screening young children for defects in visual acuity. *Br Med J* 1968; 19; 4(624): 157–158. **Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Wood MG, Mazow ML, Prager TC. Accuracy of the Nidek ARK-900 objective refractor in comparison with retinoscopy in children ages 3 to 18 years. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(1): 100–108. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Yang JW, Son MH, Yun IH. A study on the clinical usefulness of digitalized random-dot stereoacuity test. *Korean J Ophthalmol* 2004; 18(2): 154–160. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Ying GS, Kulp MT, Maguire M, Ciner E, Cyert L, Schmidt P et al. Sensitivity of screening tests for detecting vision in preschoolers-targeted vision disorders when specificity is 94%. *Optom Vis Sci* 2005; 82(5): 432–438. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Zanoni D, Rosenbaum AL. A new method for evaluating distance stereo acuity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991; 28(5): 255–260. **Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Ausgeschlossene Studien: Nachrecherche (n= 57)

Adler D, Millodot M. The possible effect of undercorrection on myopic progression in children. *Clin Exp Optom* 2006; 89(5): 315–321. **T-Studie, Ausschlussgrund: E2b nicht erfüllt.**

Arnold RW, Clausen M, Ryan H, Leman RE, Armitage D. Predictive value of inexpensive digital eye and vision photoscreening: "PPV of ABCD". *Binocul Vis Strabismus Q2007*; 22(3): 148–152. **D-Studie, Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Arnold RW, Donahue SP, Vision Screen Committee for the AAPOS. Compared value of amblyopia detection. *Binocul Vis Strabismus Q2006*; 21(2): 78. **D-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

BenEzra O, Herzog R, Cohen E, Karshai I, BenEzra D. Liquid crystal glasses: Feasibility and safety of a new modality for treating amblyopia. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(4): 580–581. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Birch EE, Stager DR, Sr. Long-term motor and sensory outcomes after early surgery for infantile esotropia. *J AAPOS* 2006; 10(5): 409–413. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Bois C, Binot MC, Jonqua F, Guillemot G, Bremond-Gignac D. [Visual screening in 3- to 5-year-old preschool children: Maternal and Infant Welfare evaluation program in the Hauts-de-Seine district, France]. [French]. *J Fr Ophtalmol* 2007; 30(6): 570–576. **D-Studie, Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Bolinovska S. Hyperopia in preschool and school children. *Med Pregl* 2007; 60(3–4): 115–121. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Boyle EL. Study: Noncycloplegic autorefraction may be best tool for nonphysician screeners. *Ocular Surgery News* 2006; 24(5): 70. **D-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Caputo R, Frosini R, De LC, Campa L, Magro EFD, Secci J. Factors influencing severity of and recovery from anisometropic amblyopia. *Strabismus* 2007; 15(4): 209–214. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Chen PL, Chen JT, Tai MC, Fu JJ, Chang CC, Lu DW. Anisometropic amblyopia treated with spectacle correction alone: Possible factors predicting success and time to start patching. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(1): 54–60. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Clausen MM, Arnold RW. Pediatric eye/vision screening. Referral criteria for the pediatric vision plus optix s 04 photoscreener compared to visual acuity and digital photoscreening. Kindergarten computer photoscreening. *Binocul Vis Strabismus Q2007*; 22(2): 83–89. **D-Studie, Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Clifford-Donaldson CE, Haynes BM, Dobson V. Teller Acuity Card norms with and without use of a testing stage. J AAPOS 2006; 10(6): 547–551. **D-Studie, Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Costa DS, Klein RC, Leite CA, Ginguerra MA, Polati M. [Strabismic amblyopia: A retrospective study on patients from a university hospital]. [Portuguese]. Arq Bras Oftalmol 2006; 69(2): 181–185. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Ehrt O, Weber A, Boergen KP. Screening for refractive errors in preschool children with the vision screener. Strabismus 2007; 15(1): 13–19. **D-Studie, Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Esteso P, Castanon A, Toledo S, Rito MA, Ervin A, Wojciechowski R et al. Correction of moderate myopia is associated with improvement in self-reported visual functioning among Mexican school-aged children. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48(11): 4949–4954. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Faridi UA, Saleh TA, Ewings P, Twomey JM. Factors affecting the surgical outcome of primary exotropia. Strabismus 2007; 15(3): 127–131. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Forbes B, Oesterle C, Olitsky S. Treatment of intermittent exotropia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2006; 43(5): 264–268. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Freedman H. Vision screening. Ophthalmology 2004; 113(7): 1248–1249. **D-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Fu VLN, Birch EE, Holmes JM. Assessment of a New Distance Randot Stereoacuity Test. J AAPOS 2006; 10(5): 419–423. **D-Studie, Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Hard AL. Results of vision screening of 6-year-olds at school: A population-based study with emphasis on screening limits. Acta Ophthalmol Scand 2007; 85(4): 415–418. **S-Studie, Ausschlussgrund: E2 (als Diagnosestudie E2b) nicht erfüllt.**

Harvey EM, Dobson V, Clifford-Donaldson CE, Miller JM. Optical treatment of amblyopia in astigmatic children: The sensitive period for successful treatment. Ophthalmology 2007; 114(12): 293–2301. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Hertle RW, Scheiman MM, Beck RW, Chandler DL, Bacal DA, Birch E et al. Stability of visual acuity improvement following discontinuation of amblyopia treatment in children aged 7 to 12 years. Arch Ophthalmol 2007; 125(5): 655–659. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Holmes JM, Melia M, Bradfield YS, Cruz OA, Forbes B. Factors Associated with Recurrence of Amblyopia on Cessation of Patching. Ophthalmology 2007; 114(8): 1427–1432). **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Ip J, Robaei D, Rochtchina E, Rose K, Smith W, Wang JJ et al. Can information on the purpose of spectacle use and age at first use predict refractive error type? *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 4(2): 8–92. **D-Studie, Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Ip JM, Huynh SC, Kifley A, Rose KA, Morgan IG, Varma R et al. Variation of the contribution from axial length and other ophthalmometric parameters to refraction by age and ethnicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(10): 4846–4853. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Ip JM, Huynh SC, Robaei D, Rose KA, Morgan IG, Smith W et al. Ethnic differences in the impact of parental myopia: Findings from a population-based study of 12-year-old Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(6): 2520–2528. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Ip JM, Kifley A, Rose KA, Mitchell P. Refractive findings in children with astigmatic parents: The Sydney Myopia Study. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(2): 304–306. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Kemper AR, Clark SJ. Preschool Vision Screening by Family Physicians. 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007; 44(1): 24–27. **S-Studie, Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Kemper AR, Uren RL, Clark SJ. Barriers to Follow-up Eye Care After Preschool Vision Screening in the Primary Care Setting: Findings From a Pilot Study. *J AAPOS* 2006; 10(5): 476–478. **S-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Lambert SR, Lynn M. Longitudinal changes in the cylinder power of children with accommodative esotropia. *J AAPOS* 2007; 11(1): 55–59. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Lang D, Leman R, Arnold AW, Arnold RW. Validated portable pediatric vision screening in the Alaska Bush. A VIPS-like study in the Koyukon. *Alaska Med* 2007; 49(1): 2–15. **D-Studie, Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Leman R, Clausen MM, Bates J, Stark L, Arnold KK, Arnold RW. A Comparison of Patched HOTV Visual Acuity and Photoscreening. *J Sch Nurs* 2006; 22(4): 237–243. **D-Studie, Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Lempert P. Correction of large amblyopiogenic refractive errors in children using the excimer laser [comment]. *J AAPOS* 2007; 11(3): 316. **D-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Leske DA, Birch EE, Holmes JM. Real depth vs randot stereotests. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(4): 699–701. **D-Studie, Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Lester BA. Comparing the cost-effectiveness of school eye screening versus a primary eye care model to provide refractive error services for children in India. *Journal of Community Eye Health* 2007; 20(61): 15. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Martinez AA, Pandian A, Sankaridurg P, Rose K, Huynh SC, Mitchell P. Comparison of aberrometer and autorefractor measures of refractive error in children. *Optom Vis Sci* 2006; 83(11): 811–817. **D-Studie, Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Morad Y, Bakshi E, Levin A, Binyamini OG, Zadok D, Avni I et al. Screening and treating amblyopia: Are we making a difference? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(5): 084–2088. **S-Studie, Ausschlussgrund: E1, E2 nicht erfüllt.**

Nelson LB. Preschool vision screening by family physicians. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007; 44(1): 12. **S-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Patwardhan NA. Efficiency of amblyopia treatment in older children.[comment]. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55(2): 166. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Paysse EA. Unilateral lens extraction for high anisometropic myopia in children and adolescents: Is this prudent? *J AAPOS* 2007; 11(2): 111–112. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Powell C, Porooshani H, Bohorquez MC, Hatt S. Screening for amblyopia in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4). **S-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Schaeffel F, Mathis U, Bruggemann G. Noncycloplegic photorefractive screening in pre-school children with the "PowerRefractor" in a pediatric practice. *Optom Vis Sci* 2007; 84(7): 630–639. **S-Studie, Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.**

Schmidt P, Baumritter A, Ciner E, Cyert L, Dobson V, Haas B et al. Predictive value of photoscreening and traditional screening of preschool children. *J AAPOS* Vol 10(4)(pp 377–378), 2006 2006; (4): 377–378. **D-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Simonsz-Toth B, Loudon SE, van Kempen-du SH, van de Graaf ES, Groenewoud JH, Simonsz HJ. [Evaluation of visual acuity in a historical cohort of 137 patients treated for amblyopia by occlusion 30–35 years ago]. [German]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007; 224(1): 40–46. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Stewart CE, Stephens DA, Fielder AR, Moseley MJ. Modeling dose-response in amblyopia: Toward a child-specific treatment plan. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(6): 589–2594. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Sun J, Li Y. Study on near-distance reading addition controlling the aggravating of adolescent myopia. [Chinese]. *Chinese Ophthalmic Research* 2007; 25(6): 462–464. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Tacagni DJ, Stewart CE, Moseley MJ, Fielder AR. Factors affecting the stability of visual function following cessation of occlusion therapy for amblyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(6): 811–816. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

The vision in preschoolers study group. Impact of confidence number on the screening accuracy of the retinomax autorefractor. *Optom Vis Sci* 2007; 84(3): 181–188. **D-Studie, Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Tsitsiashvili E. Application of special computer programs for diagnostics and treatment of amblyopia. *Georgian Med News* 2007; (150): 7–10. **D-Studie, Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

Virgili G, Angi M, Heede S, Rodriguez D, Bottega E, Molinari A. PowerRefractor versus Canon R-50 Autorefraction to assess refractive error in children: A community-based study in ecuador. *Optom Vis Sci* 2007; 84(2): 144–148. **D-Studie, Ausschlussgrund: E1, E3 nicht erfüllt.**

Virgili G, Angi M, Molinari A, Casotto V. Cox regression was used to compare the measurement error of two tests vs. a gold standard. *J Clin Epidemiol* 2007; 60(4): 345–349. **D-Studie, Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Vision in Preschoolers Study Group. Does assessing eye alignment along with refractive error or visual acuity increase sensitivity for detection of strabismus in preschool vision screening? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(7): 3115–3125. **D-Studie, Ausschlussgrund: E1, E3 nicht erfüllt.**

Wallace DK, Chandler DL, Beck RW, Arnold RW, Bacal DA, Birch EE et al. Treatment of bilateral refractive amblyopia in children three to less than 10 years of age. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(4): 487–496. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Wang J-P. Long-term therapeutic effects observation of amblyopia treatment. [Chinese]. *Ophthalmologica* 2007; 7(5): 1485–1486. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Ying G-S, Dobson V, Maguire M, Kulp MT, Quinn G, Schmidt P. Impact of confidence number on the screening accuracy of the Retinomax Autorefractor. *Optom Vis Sci* 2007; 84(3): 181–188. **D-Studie, Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Zaba JN, Reynolds W, Mozlin R, Costich J, Slavova S, Steele GT. Comparing the effectiveness of vision screenings as part of the school entrance physical examination to comprehensive vision examinations in children ages 3 to 6: An exploratory study. *Optometry* 2007; 78(10): 514–522. **S-Studie, Ausschlussgrund: E1, E2 nicht erfüllt.**

Ziylan S, Yabas O, Zorlutuna N, Serin D. Isoametropic amblyopia in highly hyperopic children. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85(1): 111–113. **T-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Ausgeschlossene Studien: Aus den Literaturverzeichnissen der Stellungnahmen an den G-BA (n = 7)

Atkinson J, Braddick O, Robier B, Wattam-Bell J, Durden K, Pointer J, Atkinson S. Photorefractive screening infants and effect of refractive correction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28(ARVO Suppl.): 399. **D-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Atkinson J, Braddick O. Population vision screening and individual visual assessment. *Doc Ophthalmol Proc Series* 1986; (45): 376-391. **S-Studie, Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.**

Haase W, Bock H, Brose H, Ganzera M, Käppel KH, Kaufmann M et al. Augenärztliche Frühvorsorge im 1. Lebensjahr: Ergebnisse einer Frühbehandlung. *Hamburger Ärzteblatt* 2005; (3): 120–123. **T-Studie, Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Hohmann A, Haase W, Bentz E, Otten U. Visuelle Screeninguntersuchungen der Gesundheitsämter, Validierungsstudien zum C-Test und zum R5-Gerät. *Sozialpädiatrie* 1991; 13: 635–639. **D-Studie, Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.**

König HH, Barry JC, Leidl R, Zrenner E. Cost-effectiveness of orthoptic screening in kindergarten: Comparison of various options based on a study in 1,180 three year olds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; (42): S395. **D-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

König HH, Barry JC. Wie Augenärzte den Nutzen der Amblyopie-Früherkennung und -behandlung begründen können. *Z prakt Augenheilkunde* 2004; 25(7): 275–279. **D-Studie, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.**

Leiba H, Shimshoni M, Oliver M, Gottesman N, Levartovsky S. Long-term follow-up of occlusion therapy in amblyopia. *Ophthalmology* 2001; 108(9): 1552–1555. **T-Studie, Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.**

Anhang C – Liste der systematischen Übersichten (n = 10)

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage précoce des troubles de la fonction visuelle chez l'enfant pour prévenir l'amblyopie. ANAES 2002. [Zugriff am 16.02.2008]. URL :http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Amblyopie_recos.pdf.

Dunfield L, Keating T. Preschool vision screening. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

Gnanaraj L, Richardson SR. Interventions for intermittent distance exotropia: Review. Eye 2005; 19(6): 617–621.

Kemper A, Harris R, Lieu TA, Homer CJ, Whitener BL. Screening for Visual Impairment in Children Younger than Age 5 Years. Systematic Evidence Review No. 27 (Prepared by the Research Triangle Institute-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0011). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004. [Zugriff am 07.11.2007]. URL: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsvsch.htm>.

Kemper AR, Margolis PA, Downs SM, Bordley WC. A systematic review of vision screening tests for the detection of amblyopia. Pediatrics 1999; 104(5: Pt 2): T–2.

Oliva G, Almazan D. Analysis of the MTI Photoscreener for the early detection of visual anomalies in children. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA) 1997. [Zugriff am 02. Februar 2007]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=31998008695>.

Powell C, Porooshani H, Bohorquez MC, Hatt S. Screening for amblyopia in childhood. [Cochrane-Review]. Cochrane Database Syst Rev 2005, (3). John Wiley & Sons, Ltd.

Powell C, Wedner S, Hatt S. Vision screening for correctable visual acuity deficits in school-age children and adolescents. [Cochrane-Review]. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4). John Wiley & Sons, Ltd.

Saw SM, Shih-Yen EC, Koh AA, Tan D. Interventions to retard myopia progression in children: An evidence-based update. Ophthalmology 2002; 109: 415–421.

Snowdon SC, Stewart-Brown SL. Preschool vision screening. Health Technol Asses 1997; 1: 1–83.

Anhang D – Berechnungsprotokolle zur Testgüte

Werte aus den Studien zur Erstellung der 4-Felder-Tafeln als Berechnungsgrundlage für die 95 %-Konfidenzintervalle (gemäß MetaDiSc-Software [53]) in Tabelle 36 bis Tabelle 39.

Tabelle 40: Aus den diagnostischen Studien extrahierte Angaben zu den 4-Felder-Tafeln

Screeningprogramme (22 Vergleiche)	RP	FP	FN	RN
Chui 2004	9	13	3	28
	3	4	3	78
DeBecker 1992	401	401	766	10166
Eibschietz-Tsimhoni 2000	18	11	3	776
Kennedy 1995	7	6	71	1161
Rasmussen 2000	4	38	8	213
Spowart 1998	25	37	5	651
Wick 1975	227	16	47	1323
Williams 2001	47	92	22	1868
	17	110	36	1298
	7	1	38	830
	20	5	25	826
	28	27	17	804
	29	22	16	809
	0	28	17	831
	3	33	14	826
	11	144	6	715
	11	34	6	825
	7	0	21	848
	18	0	10	848
	17	138	11	710
18	33	10	815	
Sehschärfe (22 Vergleiche)	RP	FP	FN	RN
Bertuzzi 2006	20	110	3	10
	22	20	1	100
	18	8	5	112
	9	2	14	118
	4	1	19	119
	2	0	21	120
Briscoe 1998	66	35	15	174
Carl 1994	77	54	63	456
	117	28	23	482
Friendly 1978	25	11	8	134
	15	7	4	44
	13	18	16	153
	4	16	5	58
Hohmann 1990	117	8	3	234
Miller 1999	69	94	7	75
	65	11	11	158
	73	106	3	63
Russmann 1990	8	14	18	165
	17	43	17	128
	18	32	8	147
	24	90	2	89
Simons 1996	1	9	0	102

Tabelle 40: Aus den diagnostischen Studien extrahierte Angaben zu den 4-Felder-Tafeln
 (Fortsetzung)

Refraktion (16 Vergleiche)	RP	FP	FN	RN
Angi 1993	18	10	4	364
	19	26	3	348
Barry 2001	8	167	2	227
	7	156	3	238
Chan 1996	44	11	15	291
Hamer 1992	11	37	2	42
	10	22	2	57
Hope 1994	10	96	8	164
	11	79	7	181
	10	91	8	169
Kennedy 1995	17	5	20	1203
Miller 1999	69	23	7	146
Ottar 1995	157	71	35	686
Schworm 1997	20	1	12	137
	41	0	4	31
	41	2	4	29
Binokularsehen (15 Vergleiche)	RP	FP	FN	RN
Briscoe 1998	4	3	4	279
Hope 1990	8	39	1	120
Huynh 2005	10	18	25	1687
	5	23	12	1700
	6	22	22	1690
Pott 1998	15	15	10	156
Russmann 1990	12	5	14	174
	15	11	11	168
	16	19	10	160
	19	49	7	130
	19	23	7	156
	21	55	5	124
Simons 1996	1	23	0	88
	1	6	0	105
Walraven 1975	1	10	6	93
RP: Richtig positiv	FN: Falsch negativ			
FP: Falsch positiv	RN: Richtig negativ			

Tabelle 41: Berechnung der Sensitivität mit 95 %-Konfidenzintervallen

Screeningprogramme (22 Vergleiche)	Sen	95%-Konf.Interval.	RP/(RP+FN)	RN/(RN+RP)
Chui 2004	0,750	0,428 - 0,945	9/12	28/41
	0,500	0,118 - 0,882	3/6	78/82
DeBecker 1992	0,344	0,316 - 0,372	401/1167	10166/10567
Eibschietz-Tsimhoni 2000	0,857	0,637 - 0,970	18/21	776/787
Kennedy 1995	0,090	0,037 - 0,176	7/78	1161/1167
Rasmussen 2000	0,333	0,099 - 0,651	4/12	213/251
Spowart 1998	0,833	0,653 - 0,944	25/30	651/688
Wick 1975	0,828	0,779 - 0,871	227/274	1323/1339
Williams 2001	0,681	0,558 - 0,788	47/69	1868/1960
	0,321	0,199 - 0,463	17/53	1298/1408
	0,156	0,065 - 0,295	7/45	830/831
	0,444	0,296 - 0,600	20/45	826/831
	0,622	0,465 - 0,762	28/45	804/831
	0,644	0,488 - 0,781	29/45	809/831
	0,000	0,000 - 0,195	0/17	831/859
	0,176	0,038 - 0,434	3/17	826/859
	0,647	0,383 - 0,858	11/17	715/859
	0,647	0,383 - 0,858	11/17	825/859
	0,250	0,107 - 0,449	7/28	848/848
	0,643	0,441 - 0,814	18/28	848/848
	0,607	0,406 - 0,785	17/28	710/848
	0,643	0,441 - 0,814	18/28	815/848
Sehschärfe (22 Vergleiche)	Sen	95%-Konf.Interval.	RP/(RP+FN)	RN/(RN+RP)
Bertuzzi 2006	0,870	0,664 - 0,972	20/23	10/120
	0,957	0,781 - 0,999	22/23	100/120
	0,783	0,563 - 0,925	18/23	112/120
	0,391	0,197 - 0,615	9/23	118/120
	0,174	0,050 - 0,388	4/23	119/120
	0,087	0,011 - 0,280	2/23	120/120
Briscoe 1998	0,815	0,713 - 0,892	66/81	174/209
Carl 1994	0,550	0,464 - 0,634	77/140	456/510
	0,836	0,764 - 0,893	117/140	482/510
Friendly 1978	0,758	0,577 - 0,889	25/33	134/145
	0,789	0,544 - 0,939	15/19	44/51
	0,448	0,264 - 0,643	13/29	153/171
	0,444	0,137 - 0,788	4/9	58/74
Hohmann 1990	0,975	0,929 - 0,995	117/120	234/242
Miller 1999	0,908	0,819 - 0,962	69/76	75/169
	0,855	0,756 - 0,925	65/76	158/169
	0,961	0,889 - 0,992	73/76	63/169
Russmann 1990	0,308	0,143 - 0,518	8/26	165/179
	0,500	0,324 - 0,676	17/34	128/171
	0,692	0,482 - 0,857	18/26	147/179
	0,923	0,749 - 0,991	24/26	89/179
Simons 1996	1,000	0,025 - 1,000	1/1	102/111

Tabelle 41: Berechnung der Sensitivität mit 95 %-Konfidenzintervallen (Fortsetzung)

Refraktion (16 Vergleiche)	Sen	95%-Konf.Interval.	RP/(RP+FN)	RN/(RN+RP)
Angi 1993	0,818	0,597 - 0,948	18/22	364/374
	0,864	0,651 - 0,971	19/22	348/374
Barry 2001	0,800	0,444 - 0,975	8/10	227/394
	0,700	0,348 - 0,933	7/10	238/394
Chan 1996	0,746	0,616 - 0,850	44/59	291/302
Hamer 1992	0,846	0,546 - 0,981	11/13	42/79
	0,833	0,516 - 0,979	10/12	57/79
Hope 1994	0,556	0,308 - 0,785	10/18	164/260
	0,611	0,357 - 0,827	11/18	181/260
	0,556	0,308 - 0,785	10/18	169/260
Kennedy 1995	0,459	0,295 - 0,631	17/37	1203/1208
Miller 1999	0,908	0,819 - 0,962	69/76	146/169
Ottar 1995	0,818	0,756 - 0,870	157/192	686/757
Schworm 1997	0,625	0,437 - 0,789	20/32	137/138
	0,911	0,788 - 0,975	41/45	31/31
	0,800	0,654 - 0,904	36/45	29/31
Binokularsehen (15 Vergleiche)	Sen	95%-Konf.Interval.	RP/(RP+FN)	RN/(RN+RP)
Briscoe 1998	0,500	0,157 - 0,843	4/8	279/282
Hope 1990	0,889	0,518 - 0,997	8/9	120/159
Huynh 2005	0,286	0,146 - 0,463	10/35	1687/1705
	0,294	0,103 - 0,560	5/17	1700/1723
	0,214	0,083 - 0,410	6/28	1690/1712
Pott 1998	0,600	0,387 - 0,789	15/25	156/171
Russmann 1990	0,462	0,266 - 0,666	12/26	174/179
	0,577	0,369 - 0,766	15/26	168/179
	0,615	0,406 - 0,798	16/26	160/179
	0,731	0,522 - 0,884	19/26	130/179
	0,731	0,522 - 0,884	19/26	156/179
	0,808	0,606 - 0,934	21/26	124/179
Simons 1996	1,000	0,025 - 1,000	1/1	88/111
	1,000	0,025 - 1,000	1/1	105/111
Walraven 1975	0,143	0,004 - 0,579	1/7	93/103
Korrektur: Zu allen Werten der Studie mit Null wurde ½ addiert.				
RP: Richtig positiv FP: Falsch positiv FN: Falsch negativ RN: Richtig negativ				

Tabelle 42: Berechnung der Spezifität mit 95 %-Konfidenzintervallen

Screeningprogramme (22 Vergleiche)	Spe	95%-Konf.Interval.	RP/(RP+FN)	RN/(RN+RP)
Chui 2004	0,683	0,519 - 0,819	9/12	28/41
	0,951	0,880 - 0,987	3/6	78/82
DeBecker 1992	0,962	0,958 - 0,966	401/1167	10166/10567
Eibschietz-Tsimhoni 2000	0,986	0,975 - 0,993	18/21	776/787
Kennedy 1995	0,995	0,989 - 0,998	7/78	1161/1167
Rasmussen 2000	0,849	0,798 - 0,891	4/12	213/251
Spowart 1998	0,946	0,927 - 0,962	25/30	651/688
Wick 1975	0,988	0,981 - 0,993	227/274	1323/1339
Williams 2001	0,953	0,943 - 0,962	47/69	1868/1960
	0,922	0,907 - 0,935	17/53	1298/1408
	0,999	0,993 - 1,000	7/45	830/831
	0,994	0,986 - 0,998	20/45	826/831
	0,968	0,953 - 0,978	28/45	804/831
	0,974	0,960 - 0,983	29/45	809/831
	0,967	0,953 - 0,978	0/17	831/859
	0,962	0,946 - 0,973	3/17	826/859
	0,832	0,806 - 0,857	11/17	715/859
	0,960	0,945 - 0,972	11/17	825/859
	1,000	0,996 - 1,000	7/28	848/848
	1,000	0,996 - 1,000	18/28	848/848
	0,837	0,811 - 0,861	17/28	710/848
	0,961	0,946 - 0,973	18/28	815/848
Sehschärfe (22 Vergleiche)	Spe	95%-Konf.Interval.	RP/(RP+FN)	RN/(RN+RP)
Bertuzzi 2006	0,083	0,041 - 0,148	20/23	10/120
	0,833	0,754 - 0,895	22/23	100/120
	0,933	0,873 - 0,971	18/23	112/120
	0,983	0,941 - 0,998	9/23	118/120
	0,992	0,954 - 1,000	4/23	119/120
	1,000	0,970 - 1,000	2/23	120/120
Briscoe 1998	0,833	0,775 - 0,880	66/81	174/209
Carl 1994	0,894	0,864 - 0,919	77/140	456/510
	0,945	0,922 - 0,963	117/140	482/510
Friendly 1978	0,924	0,868 - 0,962	25/33	134/145
	0,863	0,737 - 0,943	15/19	44/51
	0,895	0,839 - 0,936	13/29	153/171
	0,784	0,673 - 0,871	4/9	58/74
Hohmann 1990	0,967	0,936 - 0,986	117/120	234/242
Miller 1999	0,444	0,368 - 0,522	69/76	75/169
	0,935	0,887 - 0,967	65/76	158/169
	0,373	0,300 - 0,450	73/76	63/169
Russmann 1990	0,922	0,872 - 0,957	8/26	165/179
	0,749	0,677 - 0,812	17/34	128/171
	0,821	0,757 - 0,874	18/26	147/179
	0,497	0,422 - 0,573	24/26	89/179
Simons 1996	0,919	0,852 - 0,962	1/1	102/111

Tabelle 42: Berechnung der Spezifität mit 95 %-Konfidenzintervallen (Fortsetzung)

Refraktion (16 Vergleiche)	Spe	95%-Konf.Interval.	RP/(RP+FN)	RN/(RN+RP)
Angi 1993	0,973	0,951 - 0,987	18/22	364/374
	0,930	0,900 - 0,954	19/22	348/374
Barry 2001	0,576	0,526 - 0,625	8/10	227/394
	0,604	0,554 - 0,653	7/10	238/394
Chan 1996	0,964	0,936 - 0,982	44/59	291/302
Hamer 1992	0,532	0,416 - 0,645	11/13	42/79
	0,722	0,609 - 0,817	10/12	57/79
Hope 1994	0,631	0,569 - 0,690	10/18	164/260
	0,696	0,636 - 0,751	11/18	181/260
	0,650	0,589 - 0,708	10/18	169/260
Kennedy 1995	0,996	0,990 - 0,999	17/37	1203/1208
Miller 1999	0,864	0,803 - 0,912	69/76	146/169
Ottar 1995	0,906	0,883 - 0,926	157/192	686/757
Schworm 1997	0,993	0,960 - 1,000	20/32	137/138
	1,000	0,888 - 1,000	41/45	31/31
	0,935	0,786 - 0,992	36/45	29/31
Binokularsehen (15 Vergleiche)	Spe	95%-Konf.Interval.	RP/(RP+FN)	RN/(RN+RP)
Briscoe 1998	0,989	0,969 - 0,998	4/8	279/282
Hope 1990	0,755	0,680 - 0,819	8/9	120/159
Huynh 2005	0,989	0,983 - 0,994	10/35	1687/1705
	0,987	0,980 - 0,992	5/17	1700/1723
	0,987	0,981 - 0,992	6/28	1690/1712
Pott 1998	0,912	0,859 - 0,950	15/25	156/171
Russmann 1990	0,972	0,936 - 0,991	12/26	174/179
	0,939	0,893 - 0,969	15/26	168/179
	0,894	0,839 - 0,935	16/26	160/179
	0,726	0,655 - 0,790	19/26	130/179
	0,872	0,813 - 0,917	19/26	156/179
	0,693	0,620 - 0,759	21/26	124/179
Simons 1996	0,793	0,705 - 0,864	1/1	88/111
	0,946	0,886 - 0,980	1/1	105/111
Walraven 1975	0,903	0,829 - 0,952	1/7	93/103
Korrektur: Zu allen Werten der Studie mit Null wurde ½ addiert.				
RP: Richtig positiv FP: Falsch positiv FN: Falsch negativ RN: Richtig negativ				

Anhang E – Qualitätsbeurteilung

Qualitätsbeurteilung: Diagnosestudien

- Q1: Was the spectrum of patients' representative of the patients who will receive the Test in practice in Germany?
- Q2: Were selection criteria clearly described?
- Q3: Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?
- Q4: Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?
- Q5: Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard?
- Q6: Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result?
- Q7: Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?
- Q8: Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the Test?
- Q9: Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?
- Q10: Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?
- Q11: Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?
- Q12: Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the Test is used in practice?
- Q13: Were uninterpretable/ intermediate Test results reported?
- Q14: Were withdrawals from the study explained?

Tabelle 43: Qualitätsbeurteilung: Diagnosestudien

Studien zu Screeningprogrammen	Q1	Q2	(Q3)	Q4	Q5^a	Q6^b	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14
Chui 2004	J	U	J	J	J	J	N	J	J	J	J	J	N	J
De Becker 1992	J	J	J	J	J	J	N	J	J	J	J	U	N	J
Eibschitz-Tsimhoni 2000	U	U	U	N	N	N	U	N	N	U	U	J	U	U
Kennedy 1995 ¹	J	J	U	U	J	N	U	J	J	J	J	J	J	J
Rasmussen 2000	J	J	U	J	J	J	N	J	U	J	J	J	J	N
Spowart 1998	J	N	U	U	J	J	N	J	J	U	U	U	J	N
Wick 1975	U	N	U	J	J	J	N	J	J	N	N	U	J	N
Williams 2001	J	J	U	U	U	U	N	J	U	J	U	J	U	U
Studien zur Sehschärfenbestimmung														
Bertuzzi 2006	J	J	N	U	U	J	J	J	J	U	U	J	N	J
Briscoe 1998 ¹	U	N	U	J	J	J	J	J	J	J	J	J	N	J
Carl 1994	J	U	U	J	J	J	J	J	J	U	U	J	N	N
Friendly 1978	N	J	U	J	U	J	U	J	J	U	J	J	J	U
Hohmann 1990	J	N	N	U	U	J	J	J	U	U	U	J	J	N
Miller 1999 ¹	N	J	N	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Rüssmann 1990 ¹	J	N	N	J	J	J	J	J	J	U	U	U	J	N
Simons 1996 ¹	J	U	N	U	J	J	N	J	U	J	J	U	N	U

Tabelle 43: Qualitätsbeurteilung: Diagnosestudien (Fortsetzung)

Studien zu Refraktionsmessung	Q1	Q2	(Q3)	Q4	Q5^a	Q6^b	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14
Angi 1993	J	N	N	J	J	J	J	J	U	J	J	U	J	J
Barry 2001	J	J	N	U	U	U	J	J	J	U	U	J	U	J
Chan 1996	N	N	N	J	J	J	J	J	J	U	U	J	N	J
Hamer 1992	U	N	J	U	J	J	J	J	J	J	J	J	N	J
Hope 1994	U	N	J	J	N	J	J	J	J	J	J	U	N	N
Kennedy 1995 ²	J	J	N	U	J	N	J	J	J	J	J	J	J	J
Miller 1999 ²	N	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Ottar 1995	U	J	J	U	J	J	J	J	J	U	U	J	N	J
Schworm 1997	J	N	J	J	J	J	J	J	J	J	U	J	J	J
Studien zum Binokularsehen														
Briscoe 1998 ²	U	N	U	J	J	J	J	J	J	J	J	J	N	J
Hope 1990	J	N	N	U	U	J	U	J	U	U	U	U	J	J
Huynh 2005	U	N	J	J	J	J	J	J	J	U	U	U	J	N
Pott 1998	J	J	N	J	J	J	J	J	J	U	U	J	J	J
Rüssmann 1990 ²	J	N	U	J	J	J	J	J	J	U	U	U	J	N
Simons 1996 ²	J	U	U	U	J	J	J	J	U	J	J	U	N	U
Walraven 1975	J	U	U	J	J	J	J	J	J	U	U	U	N	U
<p>Biometrische Qualität:</p> <p>Keine Mängel: jedes Qualitätskriterium wird mit „ja“ beantwortet – Leichte Mängel: Q 1: „ja“ oder „unklar“, 8 der übrigen Qualitätskriterien: „ja“ (Q3 wird nicht bewertet) – Grobe Mängel: alle anderen Möglichkeiten (Q3 wird nicht bewertet).</p> <p>a: J: ja, gesamte Stichprobe; U: unklar ob gesamte Stichprobe, aber auf jeden Fall ein zufällig ausgewählter Teil der Stichprobe; N: nicht die gesamte Stichprobe, aber ein zufällig ausgewählter Teil der Stichprobe.</p> <p>b: J: ja, gesamte Stichprobe wurde mit dem Referenztest untersucht; U: unklar ob gesamte Stichprobe, aber zumindest ein zufällig ausgewählter Teil der Stichprobe; N: nicht die gesamte Stichprobe, aber ein zufällig ausgewählter Teil der Stichprobe.</p> <p>1: Innerhalb einer Studie wurden verschiedene Diagnoseverfahren bewertet: Diagnoseverfahren 1.</p> <p>2: Innerhalb einer Studie wurden verschiedene Diagnoseverfahren bewertet: Diagnoseverfahren 2.</p> <p>N: nein J: ja U: unklar</p>														

Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Name	Frage Nr.							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Gerd Antes	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Tom Jefferson	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Jos Kleijnen	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Wolf Lagrèze	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Rob Riemsma	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Christine Schmucker	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Karla Soares-Weiser	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

Anhang G – Liste der in den Stellungnahmen genannten wissenschaftlichen Publikationen

Publikation	Einteilung
1. Anker SH, Atkinson J, Braddick O, Ehrlich D, Harley T, Nardini M, Wade J. Identification of infants with significant refractive error and strabismus in a population screening program using noncycloplegic videorefraction and orthoptic examination. <i>Investigative Visual Science</i> 2003; 44: 497-504	Bereits im Vorbericht erwähnte D-Studie; Einschlussgrund: E1 nicht erfüllt.
2. Atkinson J, Anker S, Bobier W et al.: Normal emmetropization in infants with spectacle correction for hyperopia. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> 41:3726-3731 (2000)	Bereits im Vorbericht eingeschlossene T-Studie
3. Atkinson J, Anker S, Bobier W, Braddick O, Durden K, Nardini M. Normal emmetropization in infants with spectacle correction for hyperopia. <i>Investigative Ophthalmology & Visual Science</i> 2000; 41 (12): 3726-3731	Bereits im Vorbericht eingeschlossene T-Studie
4. Birch EE, Stager DR. The critical period for surgical treatment of dense congenital unilateral cataract. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> 1996; 37:1532-8	Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E1 nicht erfüllt.
5. Carrera A, Saornil MA, Zamora MI, Maderuelo A, Canamares S, Pastor JC. Detecting amblyogenic diseases with the photographic Brückner test. <i>Strabismus</i> 1993; 1(1): 3-9	Bisher nicht im Bericht: D-Studie, Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
6. Chen PL. Anisometric amblyopia treated with spectacle correction alone: Possible factors predicting success and time to start patching. <i>Am J Ophthalmol</i> 2007; 143: 54—60.	Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E4 nicht erfüllt
7. DIN 58 220 /3 und DIN 58 220 /5	Deutsche Industrienormen zur Durchführung von Sehtests im allgemeinen (3) und für Gutachterliche Zwecke (5) ohne Hinweis auf einen altersabhängigen Goldstandard

<p>8. Eibschitz-Tsimhoni M, Friedmann T, Naor J, Eibschitz N, Fiedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology & Strabismus 2000; 4(4): 194-199</p>	<p>Bereits im Vorbericht eingeschlossene S-/D-Studie</p>
<p>9. Epelbaum M, Milleret C, Buisseret P, Dufier JL. The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. Ophthalmology 1993; 100(3): 323–327:</p>	<p>Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E4 nicht erfüllt</p>
<p>10. Gesetz über den Beruf der Orthoptistin und des Orthoptisten (Orthoptistengesetz – OrthoptG) Vom 28. November 1989 (BGBl. I S. 2061), siehe Anlage 1. → nicht relevant</p>	<p>Gesetzestext</p>
<p>11. Gräf M, Jung A. Brückner-Test: Möglichkeiten und Grenzen. Zeitschrift für praktische Augenheilkunde. 2007, S. 315. → Einschluss E3 nicht erfüllt</p>	<p>Übersichtsartikel zur Diagnostik, Einschlussgrund E3 nicht erfüllt</p>
<p>12. Gruber, H.; Hammer, A. (Hg.) (2000): Ich sehe anders. Medizinische, psychologische und pädagogische Grundlagen der Blindheit und Sehbehinderung bei Kindern. Würzburg: Ed. Bentheim → keine Primärpublikation</p>	<p>keine Primärstudie sondern eine deskriptive Synopsis von Augenmuskelerkrankungen</p>
<p>13. Haase W, Gräf M: Amblyopie. In: Kaufmann H. (Hrsg.) Strabismus, Thieme, Stuttgart, 3. Aufl. 2003, S.243-318,</p>	<p>im Vorbericht Bereits zitiert</p>
<p>14. Haase W, Hohmann A. Ein neuer Test (C-Test) zur quantitativen Prüfung der Trennschwierigkeiten („crowding“) – Ergebnisse bei Amblyopie und Ametropie. Klinische Monatsblätter der Augenheilkunde 1982; 180: 210</p>	<p>Bisher nicht im Bericht: D-Studie, Einschlussgrund E1 nicht erfüllt</p>
<p>15. Hartwig 1976</p>	<p>Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E4 nicht erfüllt</p>
<p>16. Hengst W: Krankheitserkennungsprogramm für Kinder aus augenärztlicher Sicht. Z prakt Augenheilkd 7:228-232 (1986)</p>	<p>Narrative Übersicht</p>
<p>17. Hohmann A, Haase W, Steinhorst U. Validated visual acuity test (H test) for preschool children. Spektrum der Augenheilkunde 1990; 4(6): 240-244</p>	<p>Bereits im Vorbericht eingeschlossene D-Studie</p>

<p>18. Hohmann. A.. Haase. W.: „Zeitverlauf der Amblyopie-therapie im Kindesalter" Spektr. Augenheilk (1991) 513; 123-126.</p>	<p>Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E4 nicht erfüllt</p>
<p>19. Hrisos S, Clarke MP, Wright CM. The emotional impact of amblyopia treatment in preschool children: randomized controlled trial. Ophthalmology 2004; 111(8): 1550-1556</p>	<p>Bereits im Vorbericht eingeschlossene T-Studie</p>
<p>20. Hyvärinen, L. (1998): Einzigartigkeit der Sehbehinderung im Kindesalter. http://www.leatest.fi, 1-5 → keine Primärpublikation</p>	<p>Keine Primärstudie sondern eine deskriptive Synopsis der Frühförderung/Frühbetreuung von Sehstörungen bei Kindern</p>
<p>21. Kampmann, S. (1998): Notwendigkeit der Orthoptistin zur Sehdiagnostik in der Frühförderung. Messen. Beobachten. Bewerten und Handeln. In: Arbeitsgemeinschaft ~rühförderung ehgeschädigter ind der (Hrsg.): Messen und Beobachten - Bewerten und Handeln. Referate der 15. Fortbildungstagung in Loccum 1997. Würzburg: Ed. Bentheim. S.83-106 → keine Primärpublikation</p>	<p>Keine Primärstudie sondern eine Beschreibung der Sehdiagnostik von Orthoptistinnen bei Kindern. Die Aussagen zur Notwendigkeit einer solchen frühen Diagnostik werden nicht durch Zitate von entsprechenden Primärstudien gestützt.</p>
<p>22. Kaufmann H, Boos F, Dannheim E: Zur Prognose der Amblyopiebehandlung mit Okklusion, Klin. Mbl. Augenhk 165, 501 – 507 (1974)</p>	<p>Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E4 nicht erfüllt</p>
<p>23. Klaes, R.; Walthes, R. (1998): "Ich sieht etwas, was Du nicht siehst". Messen, Beobachten, Bewerten und Handeln. In: Arbeitsgemeinschaft Frühförderung sehgeschädigter Kinder (Hrsg.): Messen und Beobachten - Bewerten und Handeln. Referate der 15. Fortbildungstagung in Loccum 1997. Würzburg: Ed. Bentheim, S.II-36 → keine Primärpublikation</p>	<p>Keine Primärstudie sondern allgemeine Betrachtungen zur Diagnostik von Entwicklungsdefiziten bei Kindern</p>
<p>24. König H, Barry J. Cost effectiveness of treatment for amblyopia: an analysis based on a probabilistic Markov model. Br J Ophthalmol. 2004 May; 88: 606-612.</p>	<p>Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E3 nicht erfüllt</p>
<p>25. König H, Barry J. Cost-utility analysis of orthoptic Screening in kindergarten: a Markov model based on data from Germany. Pediatrics. 2004; 113: 95-108.</p>	<p>Bisher nicht im Bericht: S-Studie, Einschlussgrund E3 nicht erfüllt</p>
<p>26. Morad Y et al., Screening and treating amblyopia: Are we making a difference? Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48: 2084-2088</p>	<p>Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E1 nicht erfüllt</p>

27. National Screening Committee Child Health Sub-Group Report on Vision screening May 2005	Keine Primärstudie. Hier wird tabellarisch dargestellt, welche Anforderungen an ein Screening bezüglich des Sehscreenings bei Kindern vor dem 5. LJ erfüllt sind.
28. Petzold G, Ganzera F, Kaufmann M, Stein B, Woytinas R, Bock H, Haase W, Brose H, Käppel KH. Augenärztliche Prävention im 1. Lebensjahr, Früherkennung von Risikofaktoren für Amblyopie und Schielerkrankungen im Säuglings- und Kleinkindesalter – FRATZ-Projekt. Monatsschrift Kinderheilkunde 2007. → einarmige screening Kohorte, 315 von 1264 Kinder nachuntersucht, Einschluss E4 nicht erfüllt.	Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E3 nicht erfüllt
29. Rahi J, Logan S, Timms C. Risk, causes and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye. Lancet 2002; 360: 597-602	Bisher nicht im Bericht: Studie zur Prävalenz von beidäugiger Blindheit nach Amblyopie
30. Rüßmann W, Fricke J, Neugebauer A, Kaufmann (Hrsg). Strabismus (3. Auflage) Thieme 2004: 341-344	Narrative Übersicht
31. Sattler (Z Augenheilkunde 63, 19 (1927))	Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E3 nicht erfüllt
32. Simonsz HJ, Kolling GH, Unnebrink K. Final report of the early vs. late infantile strabismus surgery study (ELISSS), a controlled, prospective, multicenter study. Strabismus 2005; 13(4): 169-199	Bereits im Vorbericht eingeschlossene T-Studie
33. Stewart C E, M J Moseley, A R Fielder: Defining and measuring treatment outcome in unilateral amblyopia, Br J Ophthalmol 2003; 87:1229–1231	Keine Primärstudie, sondern ein methodischer Vorschlag für die Messung des Endpunktes Sehschärfe.
34. Stewart et al., Objectively monitored patching trial reames for treatment of amblyopia: randomised trial. BMJ 2007; 335: 707-714 → in VB Diskussionsteil zitiert	Im Vorbericht Bereits zitierte T-Studie

35. Tommila V, Tarkkanen A. Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. British Journal of Ophthalmology 1981; 65(8): 575-577	Im Vorbericht Bereits zitierte Studie
36. Trauzettel-Klosinski, S.; Clauß, B.; Zrenner, E.: Sehbehinderte Kinder: Früherkennung und visuelle Förderung. In: Thurmair, M. (Hg.), Früherkennung und Entwicklungsrisiken. Beiträge zur Frühförderung interdisziplinär, Bd. 3, München 1993, S.58-64 → Telefonat am 6.12.2007 mit Fr. Wahren-Krüger: Dieses Zitat ist die Referenz der Aussage in Kläes (4) und sei in diesem Zusammenhang nicht entscheidend.	Keine Primärstudie sondern allgemeine Beschreibung der Früherkennung und Frühförderung von Sehbehinderten Kindern.
37. Völker C, Friedrich D, Erichsen A. Was leistet der Lang-Stereo-Test insbesondere bei Patienten mit Mikrostrabismus? (Vergleich Lang-Stereo-Test mit Titmus-Stereo-Test). Zeitung für praktische Augenheilkunde 1988; 9: 256-60	Bisher nicht im Bericht: D-Studie, Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
38. Wahren-Krüger, K. (2004): Die Förderung des Sehens bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Low Vision im pädagogischen Kontext. Optometrie 4, 2004, S.24-284 → keine Primärpublikation	Keine Primärstudie sondern allgemeine Betrachtungen zur Pädagogik von „Low-vision-Kindern“
39. Wallace DK et al (on behalf of the pediatric eye disease investigator group). Treatment of bilateral refractive amblyopia in children three to less than 10 years of age. Am J Ophthalmol 2007; 144: 487--496	Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E4 nicht erfüllt