

# ThemenCheck Medizin



HTA-Berichtsprotokoll

## Entwicklungsbedingte Sehstörungen

Profitieren Kinder und Jugendliche von aktivem Sehtraining?

HTA-Nummer: HT21-03  
Version: 1.0  
Stand: 25.10.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## **Thema**

Entwicklungsbedingte Sehstörungen: Profitieren Kinder und Jugendliche von aktivem Sehtraining?

## **HTA-Nummer**

HT21-03

## **Beginn der Bearbeitung**

30.06.2021

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln  
Tel.: +49 221 35685-0  
Fax: +49 221 35685-1  
E-Mail: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)  
Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

### **Autorinnen und Autoren**

- Christine Schmucker, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Magdalena Flatscher-Thöni, Institute of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, UMIT - University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Austria
- Wolf A. Lagrèze, Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Eberhard Thörel, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Anne Göhner, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Verena Stühlinger, Institute of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, UMIT - University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Austria
- Focke Ziemssen, Klinik für Augenheilkunde, Department Kopf, Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland
- Jörg Meerpohl, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Nikolai Mühlberger, Institute of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, UMIT - University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Austria

**Schlagwörter:** Orthoptik, Amblyopie, Refraktionsanomalien, Strabismus, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

**Keywords:** Orthoptics, Amblyopia, Refractive Errors, Strabismus, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund .....</b>	<b>8</b>
1.2.1 Differenzierung des Krankheitsbildes .....	8
1.2.2 Krankheitslast .....	10
1.2.3 Behandlung.....	11
<b>1.3 Versorgungssituation.....</b>	<b>12</b>
<b>1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden .....</b>	<b>13</b>
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>14</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>15</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>16</b>
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	16
4.1.1.1 Population.....	16
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	16
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	17
4.1.1.4 Studientypen.....	17
4.1.1.5 Studiendauer .....	18
4.1.1.6 Publikationssprache.....	18
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	18
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	18
4.1.2 Informationsbeschaffung .....	19
4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten .....	19
4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien .....	19
4.1.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung .....	20
4.1.3 Informationsbewertung und -synthese.....	21
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien .....	21
4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	21
4.1.3.3 Metaanalysen .....	22

4.1.3.4	Sensitivitätsanalysen .....	23
4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	23
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage .....	24
<b>4.2</b>	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>25</b>
4.2.1	Interventionskosten .....	25
4.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen .....	26
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	26
4.2.2.1.1	Studientypen .....	26
4.2.2.1.2	Publikationssprache .....	26
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug .....	26
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien .....	26
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	27
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	27
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	27
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese .....	27
<b>4.3</b>	<b>Ethische Aspekte .....</b>	<b>28</b>
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	28
4.3.2	Informationsbeschaffung .....	28
4.3.3	Informationsaufbereitung .....	29
<b>4.4</b>	<b>Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>29</b>
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen .....	29
4.4.2	Informationsbeschaffung .....	30
4.4.3	Informationsaufbereitung .....	31
<b>4.5</b>	<b>Domänenübergreifende Zusammenführung .....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>32</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>36</b>

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	18
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	25
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....	26

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AN	Ausschlusskriterien Nutzenbewertung
AÖ	Ausschlusskriterien ökonomische Bewertung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVA	Berufsverband der Augenärzte
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
dpt	Dioptrien
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ETHMED	Ethik in der Medizin
EN	Einschlusskriterien Nutzenbewertung
EÖ	Einschlusskriterien ökonomische Bewertung
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Überarbeitung
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ITT	Intention to Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KI	Konfidenzintervall
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSCI	Social Science Citation Index
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag**

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte können auf der Website des ThemenCheck Medizin eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die zum Beispiel über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des ThemenCheck Medizin ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse des HTA-Berichts mit dem Titel „HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

### **1.2 Medizinischer Hintergrund**

#### **1.2.1 Differenzierung des Krankheitsbildes**

Krankheiten des Auges beinhalten ein weites Spektrum an unterschiedlichen Affektionen und/oder Störungen (ICD-10-WHO, H00-H59) [1]. Die im Folgenden beschriebenen entwicklungsbedingten Sehstörungen (visuelle Entwicklungsdefizite) treten gehäuft bei Kindern und Jugendlichen auf [2-8] und werden somit als relevant für die HTA-Fragestellung betrachtet.

#### **Refraktionsanomalien**

Die Myopie (Kurzsichtigkeit) gehört wie die Hyperopie (Weitsichtigkeit) zu den Refraktionsanomalien. Eine derartige Fehlsichtigkeit zeichnet sich durch ein Missverhältnis



zwischen der Achsenlänge des Augapfels und der Brechkraft des Auges aus. Bei Myopen liegt der Brennpunkt der einfallenden Lichtstrahlen vor der Retina (Netzhaut), bei Hyperopen hingegen dahinter. Ein Astigmatismus (Hornhautverkrümmung) kann alleine oder in Kombination mit einer Myopie oder Hyperopie auftreten. Ein Unterschied in der Brechkraft beider Augen wird als Anisometropie bezeichnet.

Schätzungen zufolge waren im Jahr 2014 in etwa 1,5 Milliarden Menschen (rund ein Viertel der Gesamtpopulation) von einer Myopie betroffen [4]. Die in Deutschland durchgeführte Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen (KiGGS) lässt auf eine Myopieprävalenz (Krankheitshäufigkeit) von 11,4 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 10,7 %; 12,2 %) bei Heranwachsenden zwischen 0 und 17 Jahren schließen (Erhebungszeitraum zwischen den Jahren 2014 und 2017) [9]. Studien zufolge nimmt der Anteil myoper Personen in der Gesamtbevölkerung zu, variiert international aber stark [4]. Zum Beispiel stieg in den südostasiatischen Metropolen die Häufigkeitsrate von 20 % im Jahr 1940 auf 80 % im Jahr 2015 [10]. Die Hyperopieprävalenz (mit Werten von +2 dpt oder höher) wurde in einer englischen Kohortenstudie, die 7825 Kinder im Alter von 7 Jahren evaluierte, mit 4,8 % angegeben (Erhebungszeitraum zwischen den Jahren 1998 und 2000) [2].

### **Amblyopie**

Eine Amblyopie (Schwachsichtigkeit) beruht auf einer unzureichenden Entwicklung des visuellen Systems in der frühen Kindheit. Eine solche Schwachsichtigkeit entsteht häufig durch hohe und nichtkorrigierte (einseitige) Refraktionsanomalien. Liegen solche Refraktionsfehler vor, werden nur unscharfe Bildkonturen auf der Netzhaut abgebildet, was eine optimale Entwicklung der Sehschärfe ausschließt. Neben nichtkorrigierten Refraktionsanomalien, können auch Augenstellungsfehler (Strabismus beziehungsweise Schielen) zu einer Schwachsichtigkeit führen. Insbesondere dann, wenn bereits im Säuglings- oder Kindesalter eine solche Fehlstellung vorliegt. Dabei sind zwar beide Augen organisch gesund, allerdings werden auf den jeweiligen Stellen des schärfsten Sehens (Foveae centrales) und auch auf anderen korrespondierenden Netzhautstellen unterschiedliche „Bilder“ empfangen. Um solche Doppelbilder zu vermeiden, unterdrückt das visuelle System den Seheindruck eines Auges. In der besonders empfindlichen Phase der Sehentwicklung, die in etwa bis zum 6. Lebensjahr anhält [7], kann das entsprechende Auge durch diese Suppression kein ausreichendes Sehvermögen entwickeln [11]. Auch eine Deprivation, ausgelöst zum Beispiel durch eine angeborene Oberlidptosis (hängendes Oberlid) oder eine Katarakt (grauer Star), kann eine Amblyopie hervorrufen [5].

Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2018, die insgesamt Daten aus 73 internationalen Studien evaluierte, berichtete eine weltweite Amblyopiehäufigkeit von 1,8 % (95 %-KI: 1,6 %; 1,9 %) [6]. Die höchste Prävalenz zeigte sich dabei in Europa mit 3,7 % (95 %-KI: 2,9 %; 4,5 %). Die Autoren berichten zudem in einer nach Alter stratifizierten Analyse

eine Prävalenz von 3,8 % (95 %-KI: 2,9 %; 4,6 %) bei Kindern und 3,3 % (95 %-KI: 0,6 %; 6,0 %) bei Erwachsenen. Die Hauptursache der Amblyopie stellte dabei eine vorliegende Anisometropie (unterschiedliche Brechkraft im rechten und linken Auge) dar (bei etwa 62 % der Betroffenen) [6].

Studien zur Amblyopieprävalenz sind jedoch oft nur begrenzt miteinander vergleichbar, da sich die Definitionen von Amblyopie mangels international anerkannter Vereinbarung oft unterscheiden. Zum Beispiel spricht man nach Bangerter bei Vorschulkindern von einer leichten Amblyopie bei Sehschärfewerten von 0,8 bis 0,4, von mittelgradiger bei Werten von 0,3 bis 0,1 und von hochgradiger Amblyopie bei Werten  $< 0,1$  [12]. Diese Angaben beziehen sich auf Sehschärfepförfverfahren nach dem Snellen-Prinzip (Einzeloptotypen). Generell besteht bei Unterschreitung der altersgemäß zu erwartenden Normsehschärfe um mehr als eine dekadische logarithmische Stufe Amblyopieverdacht. Die altersgemäß zu erwartende Normsehschärfe ist in der Leitlinie des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. (DOG) einzusehen [5].

### **Augenstellungsfehler**

Mit Strabismus oder Schielen wird eine Störung der Augenmobilität bezeichnet, die häufig mit einer Amblyopie (siehe oben) und einem reduzierten Binokularsehen assoziiert ist. Beim Schielen unterscheidet man zwischen 3 Gruppen [7]: (i) Heterophorie (latentes Schielen); (ii) manifestes Schielen (wie zum Beispiel das Begleitschielen eines Auges oder abwechselnd beider Augen oder Mikrostrabismus) und (iii) erworbenes Schielen (durch Schädigungen im Bereich der Hirnkerne, der Nerven oder Muskeln). Während eine Heterophorie meist kompensierbar ist und bei etwa 70 % bis 80 % aller Menschen vorliegt, sind in etwa 1 % der mitteleuropäischen Bevölkerung von einem manifesten Strabismus betroffen [13]. Das erworbene Schielen tritt hauptsächlich im Erwachsenenalter meist als Folge einer lokalisierten Läsion (Schlaganfalls) auf und bedarf einer neurologischen Abklärung.

### **1.2.2 Krankheitslast**

Visuelle Defizite gehen mit einer hohen Krankheitslast einher. Zum Beispiel wurde die Myopie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine der führenden Ursachen für die Entstehung von Blindheit und Sehbeeinträchtigungen eingestuft. Außerdem zählt sie zu den 5 wichtigsten Erkrankungen des Auges, deren Eindämmung eine hohe Priorität aufweist. Neben dem Faktor Lebensalter ist insbesondere eine hohe Myopie Hauptrisikofaktor für degenerative Augenerkrankungen wie Katarakt, Glaukom, Netzhautablösung und myope Makuladegeneration [14,15]. Der Minderung von Myopieprogression im Kindes- und Jugendalter kommt somit eine besondere Bedeutung zu. Neben den Refraktionsanomalien, die durch optische Hilfsmittel (wie eine Brille oder Kontaktlinsen) in der Regel korrigierbar sind, spielt die Amblyopie im Kindesalter eine große Rolle. Die Sehschwäche wird in der Kindheit erworben und geht – wenn zu spät oder nicht behandelt – mit einer lebenslangen

Funktionseinschränkung und Minderung der Lebensqualität einher [16]. Zudem ist die konventionelle Okklusionstherapie, die für die Behandlung der Amblyopie häufig zum Einsatz kommt, mit Einschränkungen der Lebensqualität der Heranwachsenden und ihren Familien verbunden [17]. Das Risiko für eine beidseitige Sehbehinderung bei Personen mit einseitiger Amblyopie ist zudem 2 bis 3-mal höher als bei Personen ohne Amblyopie. Darüber hinaus wurde das kumulative lebenslange Risiko für eine beidseitige Sehbehinderung in einer populationsbasierten holländischen Studie auf 18 % bei einer vorliegenden einseitigen Amblyopie und auf 10 % bei nichtamblyopen Personen geschätzt [18].

### **1.2.3 Behandlung**

#### **Refraktionsanomalien**

Mit Hilfe von Brillengläsern oder Kontaktlinsen (optische Hilfsmittel) kann bei Kindern und Jugendlichen mit Refraktionsanomalien in der Regel das scharfe Sehen wieder hergestellt werden. Da die Myopie meist im Grundschulalter beginnt und im Mittel nach der Pubertät endet, werden speziell bei dieser Indikation verschiedene Verfahren eingesetzt, um den Progressionsverlauf entgegenzuwirken oder sogar einen Rückgang der bestehenden Fehlsichtigkeit herbeizuführen. Neben dem Einsatz von experimentellen optischen Interventionen (zum Beispiel Multifokallinsen), kommen auch medikamentöse Behandlungen, wie zum Beispiel Atropin, zum Einsatz [3]. In Deutschland liegt für diese pharmakologische Behandlung jedoch keine offizielle Zulassung vor (Off-Label-Behandlung). In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2000 wurden außerdem verschiedene Sehtrainingsmaßnahmen (Visualtraining), wie die „Bates Methode“, „Biofeedback“ und andere Augenentspannungs- und Augenbewegungsübungen beschrieben [19].

#### **Amblyopie**

Die konservative (konventionelle) Amblyopiebehandlung besteht aus der Refraktionskorrektur oder der Okklusionsbehandlung beziehungsweise die Kombination von beidem [5]. Bei der Okklusion wird das nicht betroffene Auge (besser sehendes Auge, Führungsaug) periodisch (für eine festgelegte Dauer) mit einem Pflaster oder einer Folie abgeklebt. Durch die dadurch erzwungene Fixation mit dem schlechter sehenden Auge wird das Sehzentrum animiert, den Seheindruck des amblyopen Auges zu berücksichtigen. Durch diese Maßnahme soll eine Verbesserung der Sehschärfe erzielt werden. Neben der Okklusionsbehandlung wird auch die Penalisation („Vernebelung“) mit Atropin des besser sehenden Auges eingesetzt, um die Sehschärfe des amblyopen Auges zu steigern [20]. Diese Behandlungsmethode kommt in Deutschland allerdings nur sehr selten zum Einsatz, da – wie bei der Myopiebehandlung – auch für die Amblyopiebehandlung keine offizielle Zulassung für dieses Medikament vorliegt.

Neben den konventionellen Behandlungsmethoden, die darauf basieren, dass besser sehende Auge für eine bestimmte Dauer mit Hilfe eines Pflasters oder einer Folie zu unterdrücken,

wurden in den letzten Jahren neue Trainingsverfahren, basierend auf den Methoden des perzeptiven (perzeptuellen) Lernens (Wahrnehmungslernen) entwickelt [21-24].

Das dichoptische (binokulare) Training ist dabei ein Therapieverfahren, dass auf Bildtrennung (dem rechten und linken Auge werden unterschiedliche Bilder dargeboten) basiert und neben der Sehschärfe auch das Binokularsehen verbessern soll [21,22]. Die Bildtrennung kann durch kopfgetragene Doppel-Bildschirme (Virtual Reality Displays), „Anaglyphen-Brillen“ oder interaktiven Videospiele, die Filme zeigen, bei denen die Aufgabe meist nur bei einer ausreichenden Fusion der Bilder beider Augen zu lösen ist, erzeugt werden.

Neben den dichoptischen Trainingsmethoden kommen auch spezielle computerbasierte Verfahren zum Einsatz, um vor allem die Sehschärfe des amblyopen Auges zu verbessern. Dieses computer-basierte Sehtraining verbindet eine Hintergrundstimulation durch bewegende Sinusgitter mit einem interaktiven Computerspiel im Vordergrund. Während das Computerspiel zur Motivationssteigerung dient, wird das geschwächte Auge durch das driftende Sinusgitter neurosensorisch stimuliert, mit dem Ziel, die Sehschärfe zu steigern. In Deutschland kommt zum Beispiel ergänzend zur konventionellen Okklusionsbehandlung das interaktive computerbasierte Sehtraining „Caterna“, dass auf ein solches Stimulationsverfahren basiert, zum Einsatz [25].

### **Augenstellungsfehler**

Bei Augenstellungsfehlern zielt die Behandlung in erster Linie darauf ab, die negativen Auswirkungen auf die Sehfähigkeit des betroffenen Auges zu minimieren und die Qualität des beidäugigen Sehens zu steigern (siehe oben, Amblyopiebehandlung). Darüber hinaus kommen chirurgische Verfahren zum Einsatz um die Fehlstellung zu korrigieren.

### **1.3 Versorgungssituation**

Zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Augenerkrankungen existiert in Deutschland ein dichtes Netz von ambulanten und stationären augenärztlichen Einrichtungen. Ende des Jahres 2020 waren 10 862 Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde bei den Ärztekammern registriert [26]. Augenärztinnen und Augenärzte werden häufig von Orthoptistinnen und Orthoptisten unterstützt [27]. Bei diesem Beruf handelt es sich um einen medizinischen Fachberuf im Gesundheitswesen, der im Bereich der Augenheilkunde angesiedelt ist. Die Orthoptik umfasst dabei insbesondere die Prävention, Diagnostik und Therapie von visuellen Entwicklungsdefiziten, wie zum Beispiel Schielerkrankungen und Sehschwächen.

Um eine angemessene Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Augenerkrankungen sicherzustellen, wurden vom BVA und der DOG eine Reihe von Leitlinien verfasst. Neben einer relativ aktuellen S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2017 zu visuellen Wahrnehmungsstörungen, bei

der neben der DOG auch weitere nicht ophthalmologische Fachgesellschaften beteiligt waren [7], existieren eine Reihe weiterer Leitlinien, unter anderem zur augenärztlichen Basisdiagnostik bei Kindern, Empfehlungen zur optischen Korrektur von Refraktionsfehlern, zum Strabismus und zur Amblyopie [28].

Das unter dem Begriff „Caterna“ bekannte Training [25], das als Kombinationstherapie zusammen mit der Okklusionsbehandlung durchgeführt wird, verordnet in etwa 350 Augenarztpraxen bzw. -kliniken in Deutschland (Stand 2020). Die Kosten der Behandlung in Höhe von 380 Euro, die laut Herstellerangaben bislang mehr als 1800-mal durchgeführt wurde, wurde im Jahr 2020 von 36 gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) und 4 privaten Krankenkassen übernommen [29]. Voraussetzung für die Behandlungsübernahme ist, dass die Heranwachsenden zwischen 4 und 16 Jahre alt sind, eine funktionelle Sehschwäche (Amblyopie) aufweisen, eine alleinige Okklusionstherapie nicht zum Erfolg geführt hat und die Therapie in einer Praxis verschrieben wurde, die das Programm unterstützt [30]. Für die Durchführung des Sehtrainings werden ein PC, Laptop oder Tablet sowie ein Internetanschluss benötigt.

Neben dieser explizit für die Amblyopie entwickelten computerbasierten Therapie, findet man auf diversen deutschsprachigen Webseiten [31,32] unterschiedlichste – sowohl kostenpflichtige als auch kostenlose – Angebote um die Sehkraft zu trainieren. Bis auf die Caterna Sehschulung bei der Amblyopie liegen uns derzeit zu keinem anderen (computerbasierten) Sehtraining systematische Analysen zur Inanspruchnahme sowie zum regulatorischen Status (Abbildung in der GKV oder privaten Krankenkasse, Vergütung über Pauschale) vor.

#### **1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden**

Einem Angehörigen der Themenvorschlagenden wurde ein Sehtraining – ein Programm, bei dem Betroffenen über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten regelmäßig alle 1 bis 2 Wochen unter professioneller Anleitung verschiedene Sehübungen durchführen – angeboten. Vor diesem Hintergrund fragt die Themenvorschlagende, in welchen Situationen Kinder und Jugendliche mit Sehproblemen von einem Sehtraining profitieren können und ob die Kosten für ein solches Training von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden.

## 2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit aktivem Sehtraining im Vergleich zu einer Behandlung ohne aktivem Sehtraining bei Kindern und Jugendlichen mit visuellem Entwicklungsdefizit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität einer Behandlung mit aktivem Sehtraining im Vergleich zu einer Behandlung ohne aktivem Sehtraining bei Kindern und Jugendlichen mit visuellem Entwicklungsdefizit sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

### 3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2019 bis Juli 2020 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Entwicklungsbedingte Sehstörungen: Profitieren Kinder und Jugendliche von aktivem Sehtraining?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende HTA-Berichtsprotokoll.

Die beauftragten externen Sachverständigen konsultieren Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte, relevanter Subgruppen sowie relevanter ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte.

Auf Basis des vorliegenden HTA-Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen unter Anwendung der Methodik des IQWiG einen vorläufigen HTA-Bericht. Vor der Veröffentlichung wird ein Review des vorläufigen HTA-Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht. Der HTA-Bericht der externen Sachverständigen wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie eine allgemeinverständliche Version (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt), werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht veröffentlicht.

## **4 Methoden**

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [33] erstellt.

### **4.1 Nutzenbewertung**

#### **4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

##### **4.1.1.1 Population**

In den HTA-Bericht werden Studien mit Kindern und Jugendlichen bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres, die an einem monokularen oder binokularen visuellen Entwicklungsdefizit (Refraktionsanomalie, Amblyopie, Augenstellungsfehler, gemäß Abschnitt 1.2.1) leiden, aufgenommen.

Studien mit Kindern und Jugendlichen, die an genetischen Erkrankungen (wie zum Beispiel Down Syndrom, Neurofibromatose Typ 1 oder Turner Syndrom) und/oder organischen Augenkrankheiten (wie zum Beispiel kongenitales Glaukom, Katarakt, Retinoblastom, Frühgeborenenretinopathie) leiden, werden nicht berücksichtigt.

##### **4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit einem aktiven und durch eine entsprechend qualifizierte Person (Person mit medizinischem Fachberuf, angesiedelt im Bereich der Augenheilkunde, zum Beispiel Augenärztinnen und Augenärzte, Orthoptistinnen und Orthoptisten) angeleiteten Sehtraining dar. Ein aktives Sehtraining wird dabei als eine Behandlung definiert, welche eine regelmäßige und aufmerksame Teilnahme des Betroffenen erforderlich macht (wie zum Beispiel dichoptische und computerbasierte interaktive Trainingsmaßnahmen [basierend auf den Methoden des perzeptiven Lernens] und Augenbewegungsübungen). Die Intervention kann dabei ggf. in Kombination mit einer Standardtherapie (konventionelle Behandlung, zum Beispiel Brillengläser [in Form von Hilfsmittel] oder Okklusion) zum Einsatz kommen.

Maßnahmen, die auf Sehgewohnheiten (zum Beispiel in Form von Lichtexposition oder Freizeitverhalten) zielen, experimentelle optische Interventionen (wie zum Beispiel spezielle Brillengläser oder Kontaktlinsen) und medikamentöse Behandlungsmethoden werden als Prüfintervention ausgeschlossen.

Als Vergleichsintervention gilt keine Behandlung (zum Beispiel Warteliste) oder eine Scheinbehandlung oder eine Standardbehandlung (konventionelle Behandlung, zum Beispiel Brillengläser [in Form von Hilfsmittel] oder Okklusion) oder eine chirurgische Intervention oder eine medikamentöse Behandlung. Vergleichsinterventionen, die auf Sehgewohnheiten (zum Beispiel in Form von Lichtexposition oder Freizeitverhalten) zielen, werden nicht berücksichtigt.



Es wird geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

#### **4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität, wie
  - Sehvermögen, wie zum Beispiel Sehschärfe, Refraktionswert, Binokularsehen, Schielwinkel (das Sehvermögen ist dabei abhängig vom vorliegenden visuellen Defizit unter Berücksichtigung des altersgemäß zu erwartenden Normbefunds, siehe auch Abschnitt 1.2.1)
  - Kopfschmerzen
  - Schwindel
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- gesundheitsbezogenes soziales und bildungsrelevantes Funktionsniveau, wie
  - Stigmatisierung
  - Schulversagen
- unerwünschte Ereignisse

Subjektive Endpunkte, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität oder krankheitsbezogene Symptome werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel mit validierten Skalen) erfasst wurden.

Ergänzend werden die Adhärenz, der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Kinder und Jugendlichen mit der Behandlung betrachtet. Die Zufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

#### **4.1.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle in 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden HTA-Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### 4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### 4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Kinder und Jugendliche bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres, die an einem monokularen oder binokularen visuellem Entwicklungsdefizit leiden (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Behandlung mit aktivem und angeleitetem Sehtraining (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: keine Behandlung, Scheinbehandlung, Standardbehandlung (konventionelle Behandlung), chirurgische Intervention, medikamentöse Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Richtlinie [34] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.	

#### 4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Personen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Personen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen.

Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Personen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

#### **4.1.2 Informationsbeschaffung**

##### **4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche in MEDLINE und in der HTA Database fand am 08.07.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in diesen beiden Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Selektion der Treffer erfolgt durch 1 Person und wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wird durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann. Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, werden die zugrundeliegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) für die Bewertung herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des HTA-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien.

##### **4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.1.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

### **Primäre Informationsquellen**

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

#### **4.1.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung**

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken**

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre

Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **4.1.3 Informationsbewertung und -synthese**

##### **4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Je Endpunkt wird vorzugsweise der späteste Messzeitpunkt dargestellt.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.1.3.3 bis 4.1.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Personen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Personen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

##### **4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

## **B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

### **4.1.3.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend – stratifiziert nach visuellem Entwicklungsdefizit – dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [35] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [36]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien ggf. Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen.

Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren von Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen ( $< 5$ ) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmaler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens von Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, zum Beispiel wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzenaussage herangezogen, wenn

das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren von DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [37] angewendet werden.

#### **4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die bspw. durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftes Ergebnis kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

#### **4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der

Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Geografische Region
- Schweregrad des visuellen Defizits
- Unterform der Amblyopie

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Bspw. kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Personen eingeschränkt werden.

#### **4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.



Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
			deutlich	mäßig	nein	
<b>Qualitative Ergebnis- sicherheit</b>	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen. Dies kann zu Einschränkungen der Nutzensaussage führen.

## 4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

### 4.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin bzw. Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

## 4.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

### 4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

#### 4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [38], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Prüfintervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

#### 4.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.2.2.1.3 Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt eine Einschränkung auf Studien aus folgenden Ländern:

- Deutschland
- Länder mit hohem Einkommen nach Definition der Weltbank (Bruttonationaleinkommen pro Kopf über 12 696 US-Dollar) [39]. Gesundheitsökonomischen Studienergebnisse aus diesen Ländern lassen eine größere Übertragbarkeit auf Deutschland vermuten.

#### 4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 1 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EÖ4	Deutschland und Länder mit hohem Einkommen (high income economies) (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.2)

#### **4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung**

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### **Primäre Informationsquellen**

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - HTA Database

##### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht

#### **4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

#### **4.2.2.3 Informationsbewertung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

##### **Bewertung der Berichtsqualität**

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [40].

##### **Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [41].

#### **4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese**

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden

gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen zu den Kosten der Prüfindervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität bzw. der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

### **4.3 Ethische Aspekte**

#### **4.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen**

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Aussagen zu ethischen Aspekten und Argumenten der zu untersuchenden Technologie berücksichtigt.

#### **4.3.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Für die Informationsbeschaffung wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- nationale oder regionale Register
- relevante Datenbanken wie Ethik in der Medizin (ETHMED), Philosopher's Index, Social Science Citation Index (SSCI)
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertreterinnen und -vertretern

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

## **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [42].

### **4.3.3 Informationsaufbereitung**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des HTA-Berichts stehen. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

## **4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **4.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen**

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Argumente bzw. Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

#### **4.4.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Medline
- SSCI
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien (JURIS, Beckonline)
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Webseiten von Interessenvertreterinnen und -vertretern

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

##### **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche soziale, rechtliche und / oder organisatorische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [42].

### **4.4.3 Informationsaufbereitung**

#### **Datenextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

#### **Soziale Aspekte**

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygamba 2016 [43] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

#### **Rechtliche Aspekte**

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (zum Beispiel Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (zum Beispiel Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [44] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

#### **Organisatorische Aspekte**

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [45] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

### **4.5 Domänenübergreifende Zusammenführung**

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichterstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt. Für die Zusammenführung der Ergebnisse der Domänen des HTA-Berichts wird ein logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA erstellt [46].

## 5 Literatur

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2021. Kapitel VII Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (H00-H59). [online]. 2021 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/chapter-vii.htm>
2. Williams C, Northstone K, Howard M et al. Prevalence and risk factors for common vision problems in children: data from the ALSPAC study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(7): 959. <https://dx.doi.org/10.1136/bjo.2007.134700>.
3. Lagrèze WA, Schaeffel F. Myopieprophylaxe. *Dtsch Arztebl International* 2017; 114(35-36): 575-580. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0575>.
4. Holden B, Sankaridurg P, Smith E et al. Myopia, an underrated global challenge to vision: where the current data takes us on myopia control. *Eye (Lond)* 2014; 28(2): 142-146. <https://dx.doi.org/10.1038/eye.2013.256>.
5. Berufsverband der Augenärzte (BVA). Leitlinie Nr. 26 a [online]. 2020 [Zugriff: 13.09.2021]. URL: <http://augeninfo.de/leit/leit26a.pdf>.
6. Hashemi H, Pakzad R, Yekta A et al. Global and regional estimates of prevalence of amblyopia: A systematic review and meta-analysis. *Strabismus* 2018; 26(4): 168-183. <https://dx.doi.org/10.1080/09273972.2018.1500618>.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie 022-020: Visuelle Wahrnehmungsstörung [online]. 2017 [Zugriff: 13.09.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/022-020l\\_S2k\\_Visuelle-Wahrnehmungsstoerungen\\_2017-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-020l_S2k_Visuelle-Wahrnehmungsstoerungen_2017-12.pdf).
8. Fronius M. Okklusionstherapie bei Amblyopie. *Der Ophthalmologe* 2016; 113(4): 296-303. <https://dx.doi.org/10.1007/s00347-016-0235-7>.
9. Schuster AK, Krause L, Kuchenbäcker C et al. Prevalence and Time Trends in Myopia Among Children and Adolescents. *Dtsch Arztebl International* 2020; 117(50): 855-860. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2020.0855>.
10. Dolgin E. The myopia boom. *Nature* 2015; 519(7543): 276-278. <https://dx.doi.org/10.1038/519276a>.
11. Sengpiel F, Blakemore C. The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus. *Eye (Lond)* 1996; 10 ( Pt 2): 250-258. <https://dx.doi.org/10.1038/eye.1996.54>.
12. Haase W, Gräf M. Amblyopie. In: H. K (Ed). *Strabismus*. 2003. S. 243-318.



13. Hultman O, Beth Høeg T, Munch IC et al. The Danish Rural Eye Study: prevalence of strabismus among 3785 Danish adults - a population-based cross-sectional study. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(8): 784-792. <https://dx.doi.org/10.1111/aos.14112>.
14. Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP et al. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bull World Health Organ* 2008; 86(1): 63-70. <https://dx.doi.org/10.2471/blt.07.041210>.
15. Flitcroft DI. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31(6): 622-660. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.06.004>.
16. Neubauer A, Neubauer S. Kosteneffektivität von Screening auf Amblyopie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005; 222: 110-116. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2004-813905>.
17. Pieh C, Fronius M, Chopovska Y et al. ["Fragebogen zum Kindlichen Sehvermögen (FKS)". Assessment of quality of life with the German version of the Children's Visual Function Questionnaire]. *Ophthalmologe* 2009; 106(5): 420-426. <https://dx.doi.org/10.1007/s00347-008-1778-z>.
18. van Leeuwen R, Eijkemans MJC, Vingerling JR et al. Risk of bilateral visual impairment in individuals with amblyopia: the Rotterdam study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(11): 1450-1451. <https://dx.doi.org/10.1136/bjo.2006.113670>.
19. Klan T. Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von Sehtrainingsprogrammen bei Myopie. *Verhaltensther & Verhaltensmed* 2000; 21: 296-312.
20. The 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. <https://dx.doi.org/10.1001/archopht.120.3.268>.
21. Tsirlin I, Colpa L, Goltz HC et al. Behavioral Training as New Treatment for Adult Amblyopia: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(6): 4061-4075. <https://dx.doi.org/10.1167/iovs.15-16583>.
22. Bach M. [Dichoptic training for amblyopia]. *Ophthalmologe* 2016; 113(4): 304-307. <https://dx.doi.org/10.1007/s00347-016-0238-4>.
23. Brin TA, Chow A, Carter C et al. Efficacy of vision-based treatments for children and teens with amblyopia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open Ophthalmol* 2021; 6(1): e000657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2020-000657>.
24. Chen CW, Zhu Q, Duan YB et al. Comparison between binocular therapy and patching for treatment of amblyopia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open Ophthalmol* 2021; 6(1): e000625. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2020-000625>.

25. Caterna Vision GmbH. Caterna Homepage [online]. [Zugriff: 15.09.2021]. URL: <https://caterna.de/>.
26. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Bei den Ärztekammern registrierte Ärztinnen und Ärzte mit Gebiets- und Facharztbezeichnung [online]. 2021 [Zugriff: 21.09.21]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg\\_olap\\_tables.prc\\_set\\_orientation?p\\_uid=gast&p\\_aid=55935401&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=656&p\\_ansnr=68007128&p\\_version=2&D.000=1&D.001=3&D.002=3&D.003=3&D.395=2&D.928=3&D.100=3](https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=55935401&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=656&p_ansnr=68007128&p_version=2&D.000=1&D.001=3&D.002=3&D.003=3&D.395=2&D.928=3&D.100=3).
27. Berufsverband Orthoptik Deutschland (BOD). Was ist Orthoptik? [online]. [Zugriff: 21.09.2021]. URL: <https://www.orthoptik.de/infos-fuer-patienten/berufsbildausbildung/was-ist-orthoptik/>.
28. Berufsverband der Augenärzte (BVA). Leitlinien von BVA und DOG mit Anerkennung durch die AWMF [online]. [Zugriff: 21.09.21]. URL: <https://augeninfo.de/leit/leit.php>.
29. Caterna Vision GmbH. Krankenkassen und Kostenerstattung [online]. [Zugriff: 15.09.21]. URL: <https://caterna.de/krankenkassen/>.
30. Barmer Internetredaktion. Digitales Augentraining für Kinder – Amblyopie spielend behandeln [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.21]. URL: <https://www.barmer.de/unsere-leistungen/leistungen-a-z/leistungen-familie/augentraining-fuer-kinder-8606>.
31. Verein für Gesundes Sehen. Gesundes Sehen [online]. [Zugriff: 21.09.21]. URL: <https://www.verein-gesundes-sehen.de/pages/sehen/gesundes-sehen.php>.
32. Reske V. Augentraining [online]. 2018 [Zugriff: 21.09.2021]. URL: <https://focus-arztsuche.de/magazin/therapien/mit-augentraining-sehschwaechen-verbessern>.
33. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
34. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
35. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for Meta-Analysis in Medical Research. Chichester: Wiley; 2000.
36. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (10 Suppl 1): 25-27. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201501>.

37. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events-add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
38. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
39. The World Bank. World Bank Country and Lending Groups [online]. 2021 [Zugriff: 21.09.2021]. URL: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.
40. Husereau D, Drummond M, Petrou S et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000160>.
41. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary [online]. 2011 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA\\_adptation\\_toolkit\\_2011\\_version\\_5.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf).
42. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J et al. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
43. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB et al. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. 2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
44. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K et al. Guidance to assess legal aspects [online]. 2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
45. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M et al. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A et al (Ed). *Health Technology Assessment; Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.
46. Wahlster P, Brereton L, Burns J et al. Guidance on the integrated assessment of complex health technologies – The INTEGRATE-HTA Model [online]. 2016 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: <https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/02/Guidance-on-the-integrated-assessment-of-complex-health-technologies-the-INTEGRATE-HTA-model.pdf>.
47. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

## Anhang A – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

### 1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 07, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen: Systematische Übersicht [47] – High specificity strategy

#	Searches
1	Orthoptics/
2	((vergence* or vision* or accommodative* or orthoptic*) adj3 (therap* or examination*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	cochrane database of systematic reviews.jn.
5	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
6	meta analysis.pt.
7	or/4-6
8	7 not (exp animals/ not humans.sh.)
9	and/3,8
10	9 and (english or german).lg.

### 2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

Zeitraum in Datenbank nicht einsehbar

#	Searches
1	Orthoptics[mh]
2	"vergence therapy" OR "vision therapy" OR "accommodative therapy" OR "vision examinations" OR "vision examination" OR "accommodative examinations" OR "accommodative examination"
3	#2 OR #1