

ThemenCheck Medizin



Vorläufiger HTA-Bericht

Entwicklungsbedingte Sehstörungen

Profitieren Kinder und Jugendliche von aktivem Sehtraining?

HTA-Nummer: HT21-03
Version: 1.0
Stand: 16.08.2022

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
Internet: www.iqwig.de

Autorinnen und Autoren

- Christine Schmucker, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg
- Eberhard Thoerel, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg
- Magdalena Flatscher-Thöni, Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, UMIT TIROL - Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Hall in Tirol, Österreich
- Anne Göhner, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg
- Verena Stühlinger, Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, UMIT TIROL - Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Hall in Tirol, Österreich
- Nikolai Mühlberger, Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, UMIT TIROL - Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Hall in Tirol, Österreich
- Wolf A. Lagrèze, Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg
- Joerg Meerpohl, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg

Inhaltliches Review

- Heike Raatz, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg

Beteiligung von Betroffenen

- Im Rahmen der Berichtserstellung wurden die Eltern Betroffener konsultiert.

Die Projektkoordination sowie die Informationsbeschaffung für die Domänen Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie erfolgten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

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

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

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Absatz 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – 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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin bzw. des externen Reviewers zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A11 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Ggf. wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und/oder Ergänzungen des HTA-Berichts führen.

HTA-Kernaussagen

Fragestellungen des HTA-Berichts

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit aktivem Sehtraining im Vergleich zu einer Behandlung ohne aktives 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 aktives Sehtraining bei Kindern und Jugendlichen mit visuellem Entwicklungsdefizit sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Insgesamt wurden in den vorliegenden HTA 17 randomisierte Studien eingeschlossen, die das aktive digitale Sehtraining bei Kindern und Jugendlichen evaluierten. Die identifizierten Studien setzten dabei den Fokus auf Patientinnen und Patienten mit Amblyopie (verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus). Zu anderen relevanten entwicklungsbedingten visuellen Defiziten (Refraktionsanomalien und Augenstellungsfehler) oder zu Sehtrainingsmaßnahmen, die nicht digital durchgeführt wurden, wurden bisher keine Ergebnisse aus randomisierten Studien veröffentlicht.

Von den 17 eingeschlossenen Studien evaluierten 11 Studien (mit N=1138 Kindern und Jugendlichen) den Nutzen des dichoptischen (binokularen) Sehtrainings und 6 Studien (mit N=165 Kindern und Jugendlichen) den Nutzen des monokularen Sehtrainings.

Das dichoptische Training wurde mit A) keinem Training, B) einem Scheintraining oder C) einer konventionellen Behandlung (Okklusion) verglichen. Die Behandlung erfolgte dabei bis auf 1 Studie, in der die Kinder und Jugendlichen eine Ambulanz aufsuchten, zuhause. Insgesamt evaluierten 2 Studien Kinder mit einer Amblyopie, die ausschließlich auf eine Anisometropie (refraktive Amblyopie) zurückzuführen ist. In die übrigen Studien wurden Amblyopien verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus eingeschlossen. Das Alter der Heranwachsenden lag in den 11 Studien zum dichoptischen Training zwischen 3 und 17 Jahren und der Anteil der bereits vorbehandelten Kinder und Jugendlichen zwischen 26% und 96%. In 10 Studien wurde das dichoptische Training mit Hilfe eines Videospiels (wie zum Beispiel Tetris) durchgeführt und in 1 Studie wurden Filme oder Serien geschaut. Die beim

dichoptischen Training erforderliche Bildtrennung erfolgte dabei mit Anaglyphenbrillen (8 Studien), einer Shutterbrille (1 Studie) oder Virtual Reality Brillen (2 Studien). Bis auf die beiden Studien, in denen eine Virtual Reality Brille eingesetzt wurde, erfolgte das Training am Computer oder Tablet.

Insgesamt untersuchten 6 Studien den Nutzen des monokularen Sehtrainings im Vergleich zu A) keinem Training oder B) einem Scheintraining. In 4 Studien erfolgte die monokulare Behandlung, bei der das besser sehende Auge okkludiert wird, ambulant. Ausschließlich refraktive Amblyopien wurden in 2 Studien und ausschließlich 2- bis 10-jährige Kinder mit einer Erstdiagnose wurden in 4 Studien evaluiert. Während in 5 Studien das monokulare Training mit Hilfe eines Videospiele am Computer oder Tablet erfolgte, wurden in 1 Studie die Kinder und Jugendlichen aufgefordert, Bilder, die digital präsentiert wurden, nachzuzeichnen. Drei Studien setzten beim monokularen Training eine spezielle Hintergrundstimulation (ein bewegendes Sinusgitter zur neuronalen Reizung) ein. In den übrigen 3 Studien kam diese Hintergrundstimulation nicht zum Einsatz.

Zum Endpunkt „bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges“ lieferten alle Studien Daten. A) Vergleicht man das aktive digitale Sehtraining mit keinem Training so zeigten sich signifikante Effekte zugunsten des aktiven Sehtrainings – sowohl beim dichoptischen als auch monokularen Training. Ob die zusätzliche Okklusionsbehandlung (die bei einigen Studien in beiden Interventionsarmen als additive Behandlung zum Einsatz kam) den Effekt des digitalen Trainings verstärkt, kann aus den vorhandenen Studienpool nicht abgeleitet werden. B) Beim Vergleich Sehtraining versus Scheintraining wurde in 1 von 6 Studien ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der zu untersuchenden Intervention beschrieben. Die fehlenden Effekte in dieser Vergleichskategorie könnten darauf zurückzuführen sein, dass die jeweilige Scheinintervention (die auch auf einem Sehtraining basierte), den gleichen Effekt zeigt, wie die Prüfintervention. C) Das digitale Sehtraining als Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Okklusionsbehandlung wurde ausschließlich in Studien zum dichoptische Training untersucht. Bis auf 1 Studie (mit einer nur 2-wöchigen Behandlungszeit), lagen keine statistisch signifikanten Effekte zugunsten des Sehtrainings vor – im Gegenteil, die Effektschätzer zeigten zugunsten der Okklusionsbehandlung.

Obwohl einzelne Studien für den Endpunkt „bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges“ einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten des aktiven Sehtrainings im Vergleich zu keinem Training oder im Vergleich zum Scheintraining suggerieren, ist nicht davon auszugehen, dass die gemessenen Unterschiede bei diesen Vergleichen klinisch relevant sind. Verwendet man für den Endpunkt „bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges“ eine klinische Relevanzschwelle von $-0,05$ logMAR (eine Verbesserung um $+0,5$ Zeilen), so wird dieser Schwellenwert in den meisten Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen, nicht erreicht. Nur in 1 Studie, in der das monokulare Sehtraining mit keinem Training verglichen

wurde, wurde die klinische Relevanzschwelle an einem von 4 Messzeitpunkten übertroffen: Die oberste und unterste Grenze (95-% Konfidenzintervalle) der gemessenen MDs betrug nach 9 Wochen Behandlung -0,24 logMAR (+2,4 Zeilen) bzw. -0,06 logMAR (+0,6 Zeilen).

Zusammenfassend zeigte sich für den Endpunkt „bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges“ für keinen der Vergleiche ein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen des digitalen dichoptischen oder monokularen Sehtrainings. Weder im Vergleich zu keinem Training, zum Scheintraining oder zur Okklusionsbehandlung.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Binokularsehen zeigte keine Studie einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des digitalen Trainings – weder im Vergleich zu keinem Training, zum Scheintraining oder zur Okklusionsbehandlung. Fehlende publizierte klinische Relevanzschwellen würden zudem auch die Interpretation schwierig machen.

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war im vorliegenden Studienpool eher gering und keine Studie zeigte einen Anhaltspunkt für ein erhöhtes Risiko für solche Ereignisse – weder unter dem digitalen Training noch in der Kontrollgruppe. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die eher geringe Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine zuverlässige Aussage im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse ausschließt. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen keine Daten vor.

In Deutschland werden Sehtrainingsmaßnahmen momentan nur begleitend zur Okklusionsbehandlung eingesetzt. Die durchschnittlichen Gesamtkosten pro Person, die im 1. Behandlungsjahr für die Okklusionsbehandlung anfallen, liegen dabei zwischen 606 und 646 Euro und werden überwiegend von der GKV getragen (2/3 der Kosten entfallen auf die im Rahmen der Behandlung eingesetzten Hilfsmittel). Zu diesen Kosten würden für eine 3-monatige Behandlung mit dem in Deutschland angebotenen monokularen Sehtraining der Firma Caterna Vision GmbH, Kosten in Höhe von 380 Euro hinzukommen. Die Kosten für das Sehtraining werden dabei von ausgewählten Krankenkassen in Rahmen von Selektivverträgen übernommen. Außer den dargestellten Kosten zum monokularen Sehtraining der Firma Caterna Vision GmbH, lagen keine weiteren Daten vor, aus denen eine zuverlässige Kostenschätzung zum aktiven Sehtraining abgeleitet werden konnte. Zusammenfassend müssen für die Wirtschaftlichkeit von Sehtrainingsmaßnahmen die Mehrkosten entweder in Zusammenhang mit einem höheren Nutzen (in Form von besseren Behandlungsergebnissen) oder in Zusammenhang mit Einsparungen bei der konventionellen Behandlung (zum Beispiel durch verkürzte Behandlungszeiten bei gleichem Nutzen) stehen. Da beide Voraussetzungen momentan nicht erfüllt sind, lässt sich die Kosteneffektivität des aktiven Sehtrainings bei der Amblyopie nicht abschließend beurteilen. Da weder zu anderen relevanten entwicklungsbedingten Sehstörungen noch zu anderen nicht digital durchgeführten Sehtrainingsmaßnahmen, Studien identifiziert wurden, erwies sich eine Erweiterung der ökonomischen Bewertungen auf andere Indikationen oder Interventionen als nicht sinnvoll.

Bei der Entscheidungsfindung im Hinblick auf das digitale Training ist aus ethischer und sozialer Sicht sowohl der frühe und risikobehaftete Zugang zu digitalen Medien als auch der erhöhte Medienkonsum, welcher mit einer solchen Therapie verbunden ist, kritisch zu betrachten. Darüber hinaus zeigen Studiendaten, dass es bei der Einhaltung der verordneten Therapie in der Praxis immer wieder zu Problemen und Therapieabbrüchen kommt. Gründe dafür sind oft ein mangelndes Verständnis des Videospiels und/oder Überforderung (vor allem bei jüngeren Kindern) oder auch Unterforderung (vor allem bei älteren Kindern und Jugendlichen), da es sich bei den angebotenen ‚Health Games‘ meist um einfach konzipierte Videospiele (wie zum Beispiel Tetris) handelt. Mit Blick auf das Heimtherapiekonzept kommt deshalb der Aufmerksamkeitsbindung beim aktiven Sehtraining eine besondere Rolle zu.

Insgesamt lässt die vorhandene Studienlage keine abschließende Aussage zum Nutzen des aktiven Sehtrainings bei Kindern und Jugendlichen mit Amblyopie zu. Neben der oft mangelnden Therapietreue, muss bedacht werden, dass die Behandlungsdauer in den Studien nur auf einige Wochen angesetzt war und nicht die Ergebnisse einer oft erforderlichen langjährigen Amblyopiebehandlung reflektieren. Aus dem vorliegenden heterogenen Studienpool konnte zudem nicht abgeleitet werden, ob Kinder mit refraktiven Amblyopien bessere Ergebnisse erzielen als Kinder mit Amblyopien verursacht durch Strabismus. Solche Ergebnisse wären für die Nutzenbewertung der digitalen Therapieformen jedoch von Bedeutung, um besser abzuschätzen zu können, welche Patientinnen und Patienten am besten von einer solchen Therapie profitieren. Zudem müssen weitere Studien klären, ob interessantere (ggf. auch nicht digitale) Spiele bzw. Sehtrainingsmaßnahmen zu einer besseren Therapietreue führen und ggf. auch einen höheren Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte zeigen – vor allem bei älteren Kindern. Insgesamt lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse der neuen Therapien nicht besser waren, sie erscheinen jedoch in kürzerer Zeit erreicht werden zu können, als bei der konventionellen Behandlung.

Inhaltsverzeichnis

HTA-Kernaussagen	6
Tabellenverzeichnis	15
Abbildungsverzeichnis	16
Abkürzungsverzeichnis.....	17
 HTA-Überblick.....	 19
1 Hintergrund	19
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....	19
1.2 Medizinischer Hintergrund.....	19
1.2.1 Differenzierung des Krankheitsbildes.....	19
1.2.2 Krankheitslast	21
1.2.3 Behandlung.....	22
1.3 Versorgungssituation	24
1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden	25
2 Fragestellungen	26
3 Methoden.....	27
3.1 Methoden Nutzenbewertung.....	27
3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung.....	29
3.3 Methoden ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	29
3.3.1 Ethische Aspekte.....	30
3.3.2 Soziale Aspekte	31
3.3.3 Rechtliche Aspekte	31
3.3.4 Organisatorische Aspekte.....	32
3.4 Interviews mit Betroffenen	33
4 Ergebnisse: Nutzenbewertung.....	34
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	34
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	34
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	39
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	41
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	43

4.5.1	Bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges.....	46
4.5.2	Binokularsehen	48
4.5.3	Weitere Endpunkte zum Sehvermögen	49
4.5.4	Unerwünschte Ereignisse	49
4.5.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	50
4.5.6	Gesundheitsbezogenes soziales und bildungsrelevantes Funktionsniveau.....	50
4.5.7	Ergänzende Endpunkte.....	50
4.6	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	51
5	Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung	54
5.1	Interventionskosten.....	54
5.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	57
6	Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	58
6.1	Ethische Aspekte.....	58
6.2	Soziale Aspekte.....	62
6.3	Rechtliche Aspekte	66
6.4	Organisatorische Aspekte	69
7	Diskussion.....	72
8	Schlussfolgerung	77
HTA-Details		81
A1	Projektverlauf.....	81
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	81
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	82
A2	Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll	83
A2.1	Nutzenbewertung.....	83
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien.....	83
A2.1.2	Informationsbeschaffung	86
A2.1.3	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	87
A2.1.4	Informationsbewertung und -synthese.....	88
A2.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	93
A2.2.1	Interventionskosten.....	93
A2.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	93
A2.3	Ethische Aspekte.....	95
A2.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....	97

A2.5 Domänenübergreifende Zusammenführung	99
A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung	100
A3.1 Informationsbeschaffung	100
A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	100
A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung	100
A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen.....	100
A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	103
A3.1.2.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken	103
A3.1.2.2.2 Autorinnen- und Autorenanfragen	103
A3.1.2.2.3 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente.....	104
A3.1.3 Resultierender Studienpool.....	104
A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse	106
A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	110
A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	110
A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials....	130
A3.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	132
A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	132
A3.3.2 Bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges.....	134
A3.3.3 Binokularsehen	140
A3.3.4 Weitere relevante Endpunkte zum Sehvermögen	143
A3.3.5 Unerwünschte Ereignisse	143
A3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	147
A3.3.7 Gesundheitsbezogenes soziales und bildungsrelevantes Funktionsniveau....	147
A3.3.8 Ergänzende Endpunkte.....	147
A3.3.9 Metaanalysen	152
A3.3.10 Sensitivitätsanalysen	152
A3.3.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	152
A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung.....	153
A4.1 Bestimmung der Interventionskosten	153
A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	159
A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung.....	159
A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen.....	159
A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	161
A4.2.1.3 Resultierender Studienpool	161
A4.2.2 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen	161
A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....	162

A5.1	Ethische Aspekte.....	162
A5.1.1	Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	162
A5.1.2	Identifizierte ethische Aspekte.....	162
A5.2	Soziale Aspekte.....	166
A5.2.1	Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	166
A5.2.2	Identifizierte soziale Aspekte	166
A5.3	Rechtliche Aspekte	171
A5.3.1	Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	171
A5.3.2	Identifizierte rechtliche Aspekte	171
A5.4	Organisatorische Aspekte	174
A5.4.1	Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	174
A5.4.2	Identifizierte organisatorische Aspekte.....	174
A6	Literatur.....	177
A7	Topics des EUnetHTA Core Models	190
A8	Studienlisten.....	191
A8.1	Studienlisten Nutzenbewertung.....	191
A8.1.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	191
A8.1.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....	192
A8.2	Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung.....	195
A8.2.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	195
A8.2.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen	195
A8.3	Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten	196
A8.3.1	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten	196
A8.3.2	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten.....	198
A8.3.3	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten.....	201
A8.3.4	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten....	202
A9	Suchstrategien	204
A9.1	Suchstrategien zur Nutzenbewertung.....	204
A9.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	204
A9.1.2	Studienregister	209
A9.2	Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung.....	210
A9.3	Orientierende Recherchen	213
A10	Interviewleitfaden	215

A11 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers bzw. der Reviewerin.....	220
---	------------

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	40
Tabelle 2: Übersicht der Effekte in Bezug auf die berichteten patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudienbene	43
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	51
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	85
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	92
Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	94
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	102
Tabelle 8: Übersicht zu Autorinnen- und Autorenanfragen	103
Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung.....	104
Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	106
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	110
Tabelle 12: Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien	118
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	123
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	130
Tabelle 15: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	132
Tabelle 16: Ergebnisse – Stetiger Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe (amblyopes Auge)	134
Tabelle 17: Ergebnisse – Stetiger Endpunkt: Binokularsehen (Stereosehen).....	140
Tabelle 18: Ergebnisse – Dichotomer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse	144
Tabelle 19: Ergebnisse – Therapietreue.....	148
Tabelle 20: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)	156
Tabelle 21: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Jahr	158
Tabelle 22: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten	163
Tabelle 23: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten.....	167
Tabelle 24: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten	172
Tabelle 25: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten..	175
Tabelle 26: Domänen des EUnetHTA Core Models.....	190

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.....	101
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	160

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AN	Ausschlusskriterien Nutzenbewertung
AÖ	Ausschlusskriterien ökonomische Bewertung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BGH	Bundesgerichtshof
BVA	Berufsverband der Augenärzte
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendungen
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
dpt	Dioptrien
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ETHMED	Ethik in der Medizin
EN	Einschlusskriterien Nutzenbewertung
EÖ	Einschlusskriterien ökonomische Bewertung
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
FAVAS	Focal Ambient Visual Acuity Stimulation
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
I-BiT	Interactive Binocular Treatment
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Überarbeitung
ICD-11	International Classification of Diseases, 11. 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

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
logMAR	Logarithmus des Minimum Angle of Resolution (klein(st)es Auflösungsvermögen)
MAR	Minimum Angle of Resolution
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSCI	Social Science Citation Index
VR	Virtual Reality
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

HTA-Überblick

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) 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.

Amblyopie

Eine Amblyopie (Schwachsichtigkeit) beruht auf einer unzureichenden Entwicklung des visuellen Systems in der frühen Kindheit. Eine solche Schwachsichtigkeit entsteht häufig durch hohe und unkorrigierte (einseitige) Refraktionsanomalien. Liegen solche Refraktionsfehler vor, werden nur unscharfe Bildkonturen auf der Netzhaut abgebildet, was eine optimale Entwicklung der Sehschärfe ausschließt. Neben unkorrigierten Refraktionsanomalien, kann auch ein Augenstellungsfehler (wie zum Beispiel Strabismus oder 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 [9]. 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 $< 0,1$ [10]. Diese Angaben beziehen sich auf Sehschärfeproofverfahren 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].

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 1/4 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) [11]. 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 [12]. 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].

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 nicht amblyopen Personen geschätzt [18].

1.2.3 Behandlung

Amblyopie

Die konservative (konventionelle) Amblyopiebehandlung besteht aus der Refraktionskorrektur oder der Okklusionsbehandlung bzw. die Kombination von beidem [5]. Bei der Okklusion wird das nicht betroffene Auge (besser sehendes Auge, Führungsauge) 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 [19]. Diese Behandlungsmethode kommt in Deutschland allerdings nicht (oder 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 (vor allem digitale) Trainingsverfahren, häufig basierend auf den Methoden des perzeptiven (perzeptuellen) Lernens (Wahrnehmungslernen) entwickelt [20-23].

Das dichoptische (binokulare) Training ist dabei ein Therapieverfahren, das auf Bildtrennung basiert. Neben der Sehschärfe des amblyopen Auges soll es auch das Binokularsehen (beidäugiges Sehen einschließlich der Stereopsis) verbessern [20,21]. Den beiden Augen werden dabei „getrennte“ Bilder dargeboten. Während dem besser sehenden Auge (Führungsauge) Bildkomponenten (Reize) dargeboten werden, die kontrastreduzierter (auch

helligkeitsreduzierter und/oder unschärfer) sind, werden dem amblyopen Auge Bildkomponenten mit hohem Kontrast präsentiert. Für dieses Sehtraining wurden verschiedene interaktive Videospiele oder Filme entwickelt, bzw. so bearbeitet, dass unterschiedlich kontrastreiche Bildkomponenten enthalten sind. Um zum Beispiel bei einem dichoptischen Videospiel erfolgreich abzuschneiden, müssen beide Augen die entsprechenden Bildkomponenten (Kontrastelemente) wahrnehmen und die gestellten Aufgaben lösen, was wiederum nur bei einer ausreichenden Fusion der Bildkomponenten möglich ist. Im Verlauf der Behandlung (sobald sich die Funktionsfähigkeit des amblyopen Auges verbessert) wird der Kontrast der Bildkomponente, die das Führungsauge wahrnimmt, erhöht. Solange bis im Idealfall die Fusionsfähigkeit bei gleichem Kontrast der Bildkomponenten erreicht wird. Die Bildtrennung beim dichoptischen Training kann mittels verschiedener Techniken erfolgen. Häufig kommt eine farbliche Trennung mit Hilfe von Anaglyphenbrillen (rot-grün Brillen) zum Einsatz. Die Bildtrennung kann jedoch auch durch Shutterbrillen (mit Flüssigkristall beschichtete Gläser, die elektronisch zwischen durchlässig und undurchlässig umgeschaltet werden können) erfolgen. Darüber hinaus kommen auch verschiedene am Kopf getragene Geräte (Headsets) in Form von Virtual Reality (VR) Brillen zum Einsatz.

Neben den dichoptischen Trainingsmethoden stehen auch digitale monokulare Sehtrainingsverfahren zur Verfügung. Bei den monokularen Verfahren wird eine Hintergrundstimulation (durch bewegende Sinusgitter) mit einem interaktiven Computerspiel im Vordergrund verbunden. Während das Computerspiel zur Motivationssteigerung dient, wird das geschwächte Auge durch das driftende Sinusgitter neurosensorisch stimuliert, mit dem Ziel, die Sehschärfe zu verbessern. In Deutschland kommt zum Beispiel – ergänzend zur konventionellen Okklusionsbehandlung – das interaktive monokulare Sehtraining von Caterna Vision GmbH, das auf einem solchen Stimulationsverfahren basiert, zum Einsatz [24].

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 die Progression meist 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 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 (die in der Arbeit als Visualtraining bezeichnet wurden), wie die „Bates

Methode“, „Biofeedback“ und andere Augenentspannungs- und -bewegungsübungen beschrieben [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 auch 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, wurde vom BVA und der DOG eine Reihe von Leitlinien verfasst. Neben einer relativ aktuellen S2k-Leitlinie (Leitlinie mit formaler Konsensfindung) 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. Dabei sind vor allem die Leitlinien zur augenärztlichen Basisdiagnostik bei Kindern, Empfehlungen zur optischen Korrektur von Refraktionsfehlern und Empfehlungen zum Strabismus und zur Amblyopie hervorzuheben [28].

Das von der Firma Caterna Vision GmbH angebotene monokulare Training [24], das als Kombinationstherapie zusammen mit der Okklusionsbehandlung durchgeführt wird, verordneten in etwa 350 Augenarztpraxen bzw. -kliniken in Deutschland (Stand 2020). Die Kosten der Behandlung in Höhe von in etwa 380 Euro, die laut Herstellerangaben bislang mehr als 1800-mal durchgeführt wurde, wurde im Jahr 2020 von 36 gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) und 4 privaten Krankenversicherungen im Rahmen von Selektivverträgen 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 Anwendung der Caterna App unter ärztlicher Aufsicht erfolgt [30]. Neben der ärztlichen

Verordnung ist für die Therapie zuhause ein Computer, Laptop oder Tablet sowie ein Internetanschluss erforderlich.

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.

1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden

Einem Angehörigen der Themenvorschlagenden wurde ein Sehtraining – ein Programm, bei dem Betroffene 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 der GKV übernommen wird.

2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit aktivem Sehtraining im Vergleich zu einer Behandlung ohne aktives 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 aktives 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 Methoden

3.1 Methoden Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Kinder und Jugendliche bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres, die an einem monokularen oder binokularen visuellen Entwicklungsdefizit (Amblyopie, Refraktionsanomalie, Augenstellungsfehler, gemäß Abschnitt 1.2.1) leiden. Die Prüfintervention bildete ein aktives und durch eine entsprechend qualifizierte Person angeleitetes Sehtraining. Als Vergleichsintervention galt kein Sehtraining (keine Behandlung), ein Scheintraining, eine Standardbehandlung (wie zum Beispiel die Okklusionsbehandlung bei Amblyopie), eine chirurgische Intervention oder eine medikamentöse Behandlung.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität definiert als Sehvermögen
 - Sehschärfe, Binokularsehen, Refraktionswert, Schielwinkel
 - der Endpunkt „Sehvermögen“ ist dabei gemäß Abschnitt 1.2.1 abhängig vom vorliegenden visuellen Defizit
- unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- gesundheitsbezogenes soziales und bildungsrelevantes Funktionsniveau, wie
 - Stigmatisierung und Schulversagen

Ergänzend wurden die Therapietreue, der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Kinder und Jugendlichen mit der Behandlung betrachtet. Ein (höherer) Nutzen konnte sich allein auf Basis dieser Endpunkte nicht ergeben.

Kamen in einer Studie zur Erhebung des Sehvermögens verschiedene Verfahren zum Einsatz, wurden Daten für jenes Verfahren extrahiert, dass auch in den anderen Studien am häufigsten zum Einsatz kam. Im vorliegenden Studienpool wurde die Sehschärfe meist mit „Minimum Angle of Resolution“ (MAR) angegeben. Dabei handelt es sich um den Kehrwert der Sehschärfe und bei Mittelung des Auflösungsvermögens wurde der Logarithmus von MAR (logMAR) verwendet.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic

Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann.

Lag eine solche hochwertige und aktuelle systematische Übersicht vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die systematische(n) Übersicht(en) abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärstudien wurde in den Datenbanken:

- MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials

durchgeführt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt:

- Studienregister, Sichtung von Referenzlisten, Autorinnen- und Autorenanfragen

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus waren Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen geplant, sowie die Untersuchungen von Effektmodifikatoren, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt gewesen wären.

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

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurde der durchschnittliche Ressourcenverbrauch bestimmt, der jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich ist. Hierbei wurden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen wurden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, wurden die durchschnittlich pro Person und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten wurden getrennt ausgewiesen.

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien sollten vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität (Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen, Kosten-Nutzen-Analysen) der Prüfintervention eingeschlossen werden. Für den Fall, dass keine derartigen Studien gefunden werden, war die Betrachtung von Studien mit einem auf die Kosten der Prüf- und Vergleichsintervention beschränkten Vergleich (Kosten-Kosten-Analysen) vorgesehen. Weitere Kriterien für den Studieneinschluss waren die Verfügbarkeit einer Vollpublikation in deutscher oder englischer Sprache und der kontextuelle Bezug zu Deutschland oder einem anderen Land mit hohem Einkommen (high income economy).

Die Suche nach geeigneten gesundheitsökonomischen Studien erfolgte durch eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung in den Datenbanken:

- MEDLINE, Embase, HTA Database

Als zusätzliche Informationsquellen wurden Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten in Betracht gezogen.

Die Selektion der durch die Suche identifizierten Publikationen erfolgte durch 1 Reviewer und wurde durch einen 2. Reviewer qualitätsgesichert.

Für den Fall, dass geeignete Studien identifiziert worden wären, waren folgende Schritte vorgesehen: Datenextraktion in standardisierte Tabellen, Bewertung der Berichtsqualität, Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse sowie eine vergleichende Beschreibung der Ergebnisse der einzelnen Studien im Rahmen einer Informationssynthese.

3.3 Methoden ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

Bei der im vorliegenden HTA-Bericht relevanten Personengruppe (Kinder und Jugendliche) liegt grundsätzlich eine höhere Vulnerabilität aufgrund des Lebensalters vor, da sie selbst nicht oder nur eingeschränkt in die Behandlung, respektive Therapie einwilligen können. Daraus

resultierend werden Erziehungsberechtigte, respektive Eltern betroffener Kinder und Jugendlicher, in die Analyse der ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte aufgenommen, da sie in der therapeutischen Entscheidungsfindung eine entsprechende Rolle spielen.

3.3.1 Ethische Aspekte

Die ethische Analyse und Bewertung orientiert sich an den von Marckmann 2015 [33] entwickelten Rahmengerüst für Public Health Interventionen.

In einem 1. Schritt wurde dabei das normative Rahmengerüst für die ethische Analyse identifiziert und zugleich auf die konkrete Fragestellung hin modifiziert. In einem 2. Schritt wurden wissenschaftliche Literatur, wie auch weitere nicht wissenschaftliche Informationsquellen zur inhaltlichen Analyse herangezogen und durch den Rückgriff auf die Ergebnisse der anderen Domänen noch ergänzt. Abschließend wurde im 3. Schritt sowohl auf die Betroffenenbefragung wie auch auf „reflective thoughts“ der Berichtsautorinnen und -autoren zurückgegriffen.

Das normative Rahmengerüst der ethischen Analyse, basiert dabei in seiner grundlegenden Ausrichtung auf den bekannten medizinethischen Prinzipien: Wohltun („beneficence“), Nichtschaden („nonmaleficence“) und Achtung der Autonomie und Gerechtigkeit [34]. Das Rahmengerüst geht allerdings durch die inkludierte Public Health Perspektive über das Individuum hinaus und fordert für die zu untersuchende(n) Intervention(en) eine entsprechende Legitimation [35].

Für die Aufarbeitung ethischer Aspekte wurden orientierende Recherchen in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Ethik in der Medizin (ETHMED) und Philosopher's Index und Social Science Citation Index (SSCI)

Zusätzlich wurden nationale Register, Gesetze, Verordnungen und Internetseiten relevanter Institutionen, Anbieter und Interessensgruppen nach weiteren ethischen Aspekten gescreent. Zur Konkretisierung des potenziellen Nutzens und Schadens, sowie der Kosteneffektivität wurde auf die Ergebnisse der Domänen „Nutzenbewertung“ und „Ökonomische Bewertung“ des HTA-Berichts zurückgegriffen. Auch wurden relevante Inhalte der sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte integriert. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der Betroffenenbefragung und „reflective thoughts“ also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt [36].

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgte durch 1 Person und wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

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

3.3.2 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 Mozygemba 2016 [37] vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Für die Aufarbeitung sozialer Aspekte wurden orientierende Recherchen in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE und SSCI

Diese Suchen wurden durch websitebasierte Recherchen ergänzt. Zudem wurden jene Studien auf soziale Aspekte hin gesichtet, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden und die Protokolle zu den Betroffenenengesprächen auf soziale Aspekte hin gesichtet. Zusätzlich wurden „reflective thoughts“, das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken genutzt [36].

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgte durch 1 Person und wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

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

3.3.3 Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Intervention und deren Bewertung eingebettet ist (zum Beispiel 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 [38] entwickelten Leitfadens.

Für die Aufarbeitung rechtlicher Aspekte wurden orientierende Recherchen in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Datenbanken (Bundesgerichtshof (BGH), Rechtsinformationssystem des Bundes, „Juris“ und „Beckonline“), nationale und regionale Register, Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien, interessenabhängige Informationsquellen (zum Beispiel Websites von Interessenvertretungen)

Zusätzlich wurden „reflective thoughts“, das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche rechtliche Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt [36].

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu rechtlichen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgte durch 1 Person. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

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

3.3.4 Organisatorische Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientierte sich an dem von Perleth 2014 [39] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Behandlungsmethoden.

Für die Aufarbeitung organisatorischer Aspekte wurden orientierende Recherchen in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Medline und der Leitliniendatenbank der AWMF

Diese Suche wurde durch websitebasierte Recherchen ergänzt. Zudem wurden jene Studien auf organisatorische Aspekte hin gesichtet, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Darüber hinaus wurden die Protokolle zu den Betroffenenengesprächen auf organisatorische Aspekte gesichtet und „reflective thoughts“ genutzt [36].

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgte durch 1 Person. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

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

3.4 Interviews mit Betroffenen

Während der Erstellung des vHTAs wurden mit Betroffenen patientenrelevante Aspekte, relevante Subgruppen sowie relevante ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte diskutiert. Hierzu wurden mit den Müttern von 2 betroffenen Kindern Einzelinterviews mit Hilfe eines Interviewleitfadens geführt, der den Familien im Vorfeld zur Verfügung gestellt und innerhalb der Familie mit den Kindern besprochen wurde. Die von den Müttern der Betroffenen berichteten Aspekte wurden für die Erstellung des HTAs (insbesondere für die Definition der patientenrelevanten Endpunkte, aber auch für die ethischen, sozialen rechtlichen und organisatorischen Aspekte) herangezogen.

4 Ergebnisse: Nutzenbewertung

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Es wurde keine systematische Übersicht als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab 17 für die Fragestellung relevante RCTs (21 Publikationen, darunter 2 Designpublikationen), die digitale Sehtrainingsmaßnahmen, bei Kindern und Jugendlichen mit Amblyopie, untersuchten. Für andere relevante entwicklungsbedingten Sehstörungen (Refraktionsanomalien und Augenstellungsfehler) oder Sehtrainingsmaßnahmen, die nicht digital durchgeführt wurden, wurden keine RCTs identifiziert.

Zudem wurden 3 geplante (jeweils zur Indikation Amblyopie) sowie 14 laufende (Amblyopie N=13, Augenstellungsfehler N=1) Studien identifiziert. Darüber hinaus wurden 15 Studien mit unklarem Status (Amblyopie N=8, Refraktionsanomalien N=3, Augenstellungsfehler N=4), sowie 1 abgebrochene und 2 abgeschlossene Studien (jeweils zur Indikation Amblyopie) ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Tabelle 10 enthält eine Listung der genannten Studien mit Status, geplant, laufend, abgebrochen oder abgeschlossen und nicht publiziert.

Die letzte Suche in bibliografischen Datenbanken fand am 28.10.2021 und die letzte Suche in Studienregistern fand am 01.12.2021 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Tabelle 1 zeigt den relevanten Studienpool zur Indikation Amblyopie stratifiziert nach Intervention (dichoptisches Training bzw. monokulares Training) und Vergleichsbehandlung (kein Training, Scheintraining, Okklusion). Da zu anderen entwicklungsbedingten Sehstörungen keine Studien identifiziert wurden, wird auf diese Indikationen im Ergebnisteil der Nutzenbewertung nicht weiter eingegangen.

Dichoptisches Training

Insgesamt untersuchten 11 Studien (15 Publikationen [40-54], davon 2 Designpublikationen [50,54]) den Nutzen des dichoptischen Trainings im Vergleich zu a) keinem Training [41,43,46,49], b) einem Scheintraining [48,53] oder c) einer Standardbehandlung (Okklusion) [40,42-45,52]. Die Studie von Yao 2020 [43] berichtete dabei 2 Vergleiche: das dichoptische Training im Vergleich zu keinem Training (jeweils kombiniert mit Okklusionsbehandlung) und das dichoptische Training im Vergleich zur Okklusionsbehandlung (jeweils als Monotherapie). In allen Studien, bis auf die Studie von Herbison 2016 [48], die ambulant behandelte, erfolgte das Training zuhause.

Insgesamt evaluierten 2 Studien Kinder mit einer Amblyopie, die ausschließlich auf eine Anisometropie (refraktive Amblyopie) zurückzuführen ist [41,43]. In die übrigen Studien

wurde eine Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus eingeschlossen. Zudem wurden neben vorbehandelten auch nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten evaluiert. Der Anteil der vorbehandelten Population lag in den 11 Studien zwischen 26% [43] und 96% [46].

Das dichoptische Training wurde in 10 Studien unter Anwendung eines Videospiels (wie zum Beispiel Tetris oder Dig Rush) durchgeführt und in 1 Studie wurden Filme oder Serien geschaut [49]. Bis auf die Studien von Rajavi 2021 [42] und Xiao 2022 [49], in denen ein am kopfgetragenes Headset zum Einsatz kam, erfolgte das Training am Computer oder Tablet. Für die Bildtrennung kam in 8 Studien eine Anaglyphenbrille [40,41,43-46,52,53], in 1 Studie eine Shutterbrille [48] und in 2 Studien eine VR Brille [42,49] zum Einsatz.

Dichoptisches Training versus kein Training

Zwei Studien (mit 243 randomisierten Kindern aus den USA) verglichen das dichoptische Training mit keinem Training [46,49]. Sowohl die Patientinnen und Patienten in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe wurden (falls erforderlich) mit einer optischen Korrektur (Brille) ausgestattet. Während Holmes 2019 [46] Schulkinder zwischen 7 und 12 Jahren evaluierte, wurden in Xiao 2022 [49] jüngere Kinder zwischen 4 und 7 Jahren eingeschlossen. In beide Studien wurden Amblyopien verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus eingeschlossen. Die Behandlungsdauer in den beiden Studien betrug entweder 8 [46] oder 12 Wochen [49]. In Holmes 2019 [46] spielten die Kinder insgesamt 5-mal pro Woche für 1 Stunde am Tag ein Videospiel (avisierter Trainingsumfang: 40 Stunden). In der Studie von Xiao 2022 [49] wurden den Vorschulkindern über eine VR Brille verschiedene Filme und Serien zur Auswahl gestellt, die 6-mal pro Woche für jeweils 1 Stunde geschaut werden sollten (avisierter Trainingsumfang: 72 Stunden).

Zwei weitere Studien (mit 117 randomisierte Personen aus dem Iran [41] und China [43]) verglichen das dichoptische Training in Kombination mit einer Okklusionsbehandlung versus einer alleinigen Okklusionsbehandlung. In die Studien wurden Kinder mit einer refraktiven Amblyopie zwischen 3 und 10 [41] bzw. 3 und 13 Jahren [43] eingeschlossen. Die Behandlungsdauer in den beiden Studien lag bei 4 [41] bzw. 12 Wochen [43]. In der Studie von Rajavi 2016 [41] wurde das dichoptische Training in Form eines Videospiels 5-mal pro Woche für jeweils 0,5 Stunden ausgeführt (avisierter Trainingsumfang: 10 Stunden). Bei Yao 2020 [43] wurde 7-mal pro Woche für jeweils 0,75 Stunden trainiert (avisierter Trainingsumfang: 63 Stunden). Die Okklusionsbehandlung kam in beiden Gruppen täglich (7-mal pro Woche) zum Einsatz und wurde länger angesetzt als das dichoptische Training. Bei Rajavi 2016 [41] lag die empfohlene Okklusionszeit bei 2 Stunden pro Tag (avisierter Okklusionsumfang: 56 Stunden) und bei Yao 2020 [43] zwischen 2 und 6 Stunden pro Tag (abhängig vom Schweregrad der Amblyopie, avisierter Okklusionsumfang: 168 bis 504 Stunden).

Dichoptisches Training versus Scheintraining

Zwei Studien (mit 113 randomisierten Kindern und Jugendlichen) aus Australien, Neuseeland, China und Kanada) verglichen das dichoptische Training mit einem Scheintraining [48,53]. In beiden Studien trugen die Patientinnen und Patienten sowohl beim dichoptischen als auch beim Scheintraining spezielle Brillen (Anaglyphenbrillen oder Shutterbrillen), die eine Bildtrennung erzeugten. In das Placebospiel wurden jedoch, im Gegensatz zum dichoptischen Videospiel, keine unterschiedlichen Kontrastelemente eingebaut. Während Gao 2018 [53] Kinder und Jugendliche zwischen 7 und 17 Jahren evaluierte (die Ergebnisse wurden jedoch stratifiziert für 7- bis 12-jährige und 13- bis 17-jährige berichtet), wurden in der Studie von Herbison 2016 [48] Kinder zwischen 4 und 8 Jahren eingeschlossen. In beide Studien wurden Amblyopien verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus eingeschlossen. Die Behandlungsdauer betrug in beiden Studien 6 Wochen, Herbison 2016 [48] berichtet zudem noch Daten nach 10 Wochen Follow-up. Bei Gao 2018 [53] erfolgte das Training täglich (7-mal pro Woche) für 1 bis 2 Stunden (avisierter Trainingsumfang: 42 bis 84 Stunden). Bei Herbison 2016 [48] lag die empfohlene Trainingszeit 1-mal pro Woche bei 0,5 Stunden (avisierter Trainingsumfang: 3 Stunden). Für das Scheintraining wurden identische Trainingszeiten angesetzt.

Dichoptisches Training versus Okklusion

Insgesamt verglichen 6 Studien (mit 703 randomisierten Kindern und Jugendlichen aus dem Iran [40,42], China [43] und den USA [44,45,52]) das dichoptische Training mit einer Okklusionsbehandlung. In 5 Studien kamen dabei beide Interventionen als Monotherapie zum Einsatz. Rajavi 2019 [40] verglich das dichoptische Training als Monotherapie mit einer Okklusionsbehandlung und zusätzlichem Scheintraining [40]. Das Scheintraining erfolgte dabei identisch zum dichoptischen Training, allerdings ohne Anaglyphenbrille (ohne Bildtrennung). Die Studie von Manh 2018 [52] setzte dabei als einzige den Fokus auf Jugendliche zwischen 13 und 16 Jahren. In die anderen 5 Studien wurden Vorschul- und Schulkinder zwischen 3 und 13 Jahren eingeschlossen. Während in die Studie von Yao 2020 ausschließlich refraktive Amblyopien betrachtet wurden, machten die anderen Studien keine Einschränkung im Hinblick auf die Ursache der Amblyopie. Die Behandlungsdauer in den Studien variierte zwischen 2 [44], 4 [40,42], 12 Wochen [43] und maximal 16 Wochen [45,52]. Das dichoptische Training wurde dabei entweder 5- oder 7-mal pro Woche für jeweils 0,50, 0,75 oder 1 Stunde ausgeführt (avisierter Trainingsumfang: zwischen 10 [40,44] und 112 [45,52] Stunden). Die Okklusionsbehandlung, die nur in der Kontrollgruppe zur Anwendung kam, erfolgte 7-mal pro Woche für jeweils mindestens 2 und maximal 6 Stunden (in Abhängigkeit vom Schweregrad der Amblyopie, avisierter Okklusionsumfang zwischen 28 [44] und 504 [43] Stunden).

Monokulares Training

Insgesamt untersuchten 6 Studien (6 Publikationen [55-60]) den Nutzen des monokularen Sehtrainings im Vergleich zu a) keinem Training [55,59] und b) einem Scheintraining [56-58,60]. Im Gegensatz zum dichoptischen Training erfolgte in einem Großteil der Studien das Training ambulant [55-57,59].

In 2 Studien [55,58] wurden ausschließlich Kinder mit einer refraktiven Amblyopie eingeschlossen. Darüber hinaus evaluierten 4 Studien Kinder mit einer Erstdiagnose (nicht vorbehandelte Kinder) [55,56,59,60].

Das monokulare Training wurde unter Anwendung eines Videospiele [55-57,59,60] durchgeführt oder die Patientinnen und Patienten wurden aufgefordert Bilder, die digital präsentiert wurden, nachzuzeichnen [58]. In 2 Studien [56,57], die Videospiele einsetzten und in 1 Studie [58], in der Bilder zum Nachzeichnen digital präsentiert wurden, wurden das Training vor einem bewegenden Sinusgitter (was als Hintergrundstimulation diente) durchgeführt. In den 3 anderen Studien [55,59,60] kam eine solche (zusätzliche) Hintergrundstimulation nicht zum Einsatz.

Während dem monokularen Training wurde das Führungsauge okkludiert und das Training erfolgte am Personal Computer oder Tablet. Nur in der Studie von Iwata 2018 [55] wurde ein spezielles elektronisches Gerät („OccluPad“) untersucht und die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden nicht mit einem Pflaster okkludiert, sondern mit einer Polaroidbrille ausgestattet. Während das amblyope Auge das Videospiel verfolgte, nahm das Führungsauge nur einen weißen Hintergrund wahr (was mit einer Okklusion vergleichbar ist).

Monokulares Training versus kein Training

In der japanischen Studie von Iwata 2018 [55] wurde die ambulante Behandlung mit dem „OccluPad“ (basiert auf einem Videospiel) mit keinem Training bei 3- bis 8-jährigen verglichen. Die 46 Kinder waren nicht vorbehandelt und die Amblyopie war auf eine Anisometropie zurückzuführen. Sowohl die Patientinnen und Patienten in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe wurden mit einer optischen Korrektur (Brille) ausgestattet. Die Behandlungszeit der Studie lag bei 24 Wochen. Die Kinder in der Interventionsgruppe trainierten 2-mal wöchentlich für jeweils 0,5 Stunden (avisierter Trainingsumfang: 24 Stunden). Anstelle einer Okklusion durch ein Pflaster, wurde in der Studie während des Trainings eine Polaroidbrille getragen.

Eine weitere Studie (mit 40 randomisierten Kindern aus Indien [59]) verglich das Sehtraining in Form eines Videospiele in Kombination mit einer Okklusionsbehandlung mit einer alleinigen Okklusionsbehandlung. In die Studie wurden nicht vorbehandelte Kinder zwischen 4 und 7 Jahren mit durch Anisometropie und/oder Strabismus verursachter unilateraler Amblyopie eingeschlossen. Die Behandlungsdauer lag bei 12 Wochen. Das monokulare Sehtraining

erfolgte 1-mal pro Woche für 0,5 Stunden zusätzlich zur Okklusionsbehandlung (avisierter Trainingsumfang: 6 Stunden). Im Gegensatz zum digitalen Training erfolgte die Okklusionsbehandlung 4- bis 6-mal pro Woche, jeweils ganztägig (avisierter Okklusionsumfang: maximal 576 Stunden pro Gruppe).

Monokulares Training versus Scheintraining

Beim Vergleich monokulares Training versus Scheintraining wurden die beiden Vergleiche, aufgrund der unterschiedlichen Interventionsansätze) separate betrachtet:

Monokulares Training versus Scheintraining (digital versus nicht digital)

Eine Studie (mit 20 randomisierten Kindern aus Großbritannien [60]) verglich das digitale Sehtraining mit einer Naharbeit (Scheintraining). In die Studie wurde zusätzlich zum Sehtraining (jeweils in beiden Gruppen) eine Okklusionsbehandlung durchgeführt. Die eingeschlossenen Kinder waren zwischen 2 und 7 Jahre alt, nicht vorbehandelt und die Amblyopie basierte auf eine Anisometropie und/oder Strabismus. Den Kindern in der Interventionsgruppe wurde eine Liste mit altersgerechten Videospielen ausgehändigt und die Kontrollgruppe wurde angeleitet, eine nicht computerbasierte Naharbeit auszuführen (wie zum Beispiel malen oder basteln). Das Training wurde dabei 7-mal pro Woche für jeweils 1 Stunde (über einen Zeitraum von 7 Wochen) während der Okklusionszeit unter Aufsicht der Erziehungsberechtigten zuhause durchgeführt (avisierter Trainingsumfang: 49 Stunden pro Gruppe). Die Okklusion erfolgte in beiden Gruppen ebenfalls 7-mal pro Woche, allerdings für jeweils 2 Stunden (avisierter Okklusionsumfang: 98 Stunden pro Gruppe).

Monokulares Training versus Scheintraining (mit versus ohne Stimulation)

Insgesamt verglichen 3 Studien (mit 58 randomisierten Kindern aus Deutschland [56,57] und Taiwan [58]) das monokulare computerbasierte Sehtraining mit Hintergrundstimulation mit einem Scheintraining (ohne Hintergrundstimulation). In den Studien wurde zusätzlich zum Sehtraining eine Okklusionsbehandlung durchgeführt. Das Alter der Kinder lag in 2 Studien zwischen 4 und 10 Jahren [56,58]. In der Studie von Kämpf [57] waren die Kinder etwas älter (zwischen 6 und 13 Jahren). Während in die Studie von Yeh 2021 [58] ausschließlich Kinder mit einer refraktiven Amblyopie eingeschlossen wurden, machten die beiden anderen Studien keine Einschränkung im Hinblick auf die Ursache der Amblyopie. Bau 2012 [56] unterschied sich insofern von den anderen beiden Studien, dass nur Kinder mit einer Erstdiagnose eingeschlossen wurden. Zudem handelt es sich bei Bau 2012 um die Nachfolgestudie von Kämpf 2001 [57]. Beide Studien evaluierten das monokulare Training Caterna, das auch in Deutschland zum Einsatz kommt. In der Studie von Yeh 2021 [58] kam der Cambridge Vision Stimulator (CAM) zum Einsatz, der genauso wie Caterna, eine Hintergrundstimulation einsetzt. Im Gegensatz zu Caterna wurde jedoch im Vordergrund kein interaktives Videospiel gezeigt, sondern die Kinder wurden aufgefordert, die im Vordergrund präsentierten Bilder, auf einem Tablet nachzuzeichnen. Die Behandlungsdauer lag in den Studien bei 2 [57], 4 [56] und 24 [58]

Wochen. Das Training wurden dabei 5-mal pro Woche für jeweils 0,75 [56,57] bzw. 0,25 [58] Stunden durchgeführt (avisierter Trainingsumfang: 7,5 [57], 15 [56] bzw. 30 [58] Stunden). Die Trainings- und Okklusionszeit war in den Studien von Bau 2012 [56] und Yeh 2021 [58] identisch (15 [56] bzw. 30 [58] Stunden). Bei Kämpf 2001 [57] wurden die Kinder in beiden Vergleichsgruppen über das Training hinaus okkludiert (avisierter Okklusionsumfang: 80 Stunden pro Gruppe).

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten stratifiziert nach Intervention und Vergleichsintervention.

Aus jeder der 17 eingeschlossenen Studien konnten Daten zum patientenrelevanten Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges extrahiert und verwertet werden. Zum Endpunkt Binokularsehen berichteten insgesamt 9 Studien Ergebnisse (davon 1 Studie [56], die das monokulare Training untersuchte). In 6 Studien wurde der Endpunkt nicht berichtet. Zwei weitere Studien berichteten zwar Daten, jedoch waren diese entweder unvollständig [59] oder nicht nach Alter stratifiziert berichtet [53] und konnten somit nicht verwertet werden. Aus 10 Studien liegen Daten zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse vor (davon 7 Studien, die das dichoptische und 3 Studien, die das monokulare Training untersuchten). Sechs Studien machten keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen und in 1 Studie [53] waren die Angaben nicht verwertbar (keine altersspezifischen Angaben).

Zu weiteren relevanten Endpunkten zum Sehvermögen, wurden keine Daten berichtet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass im vorliegenden HTA nur Studien zur Indikation Amblyopie identifiziert wurden. Studien zu anderen relevanten entwicklungsbedingten Sehstörungen (Refraktionsanomalien oder Strabismus), aus denen Daten für weiteren relevante Endpunkten (zum Beispiel Myopieprogression) ableitbar gewesen wären, wurden bisher nicht veröffentlicht.

Darüber hinaus wurden im vorhandenen Studienpool keine Daten zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität und gesundheitsbezogenes soziales und bildungsrelevantes Funktionsniveau berichtet.

Aufgrund der Heterogenität im Hinblick auf Intervention, Vergleichsintervention, dem Alter der eingeschlossenen Population und weiteren Studiencharakteristika (vergleiche Tabelle 11) wurden für keinen der in Tabelle 1 dargestellten Vergleiche die Studienergebnisse pro Endpunkt gepoolt. Die Ergebnisse der Studien sind den Tabelle 14-Tabelle 17 im Detailbericht zu entnehmen.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte					
	Bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges	Binokularsehen	Weitere Endpunkte zum Sehvermögen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau
Indikation: Amblyopie						
Dichoptisches Training						
Dichoptisches Training vs. kein Training						
Ohne additiver Okklusion						
Holmes (2019)	●	●	n.r.	●	-	-
Xiao (2022)	●	●	n.r.	●	-	-
Mit additiver Okklusion						
Rajavi (2016)	●	-	n.r.	●	-	-
Yao (2020)	●	●	n.r.	●	-	-
Dichoptisches Training vs. Scheintraining						
Herbison (2016)	●	●	n.r.	●	-	-
Gao (2018)	●	○	n.r.	○	-	-
Dichoptisches Training vs. Okklusion						
Holmes (2016)	●	●	n.r.	●	-	-
Manh (2018)	●	●	n.r.	●	-	-
Rajavi (2019)	●	●	n.r.	-	-	-
Birch (2020)	●	●	n.r.	-	-	-
Yao (2020)	●	●	n.r.	●	-	-
Rajavi (2021)	●	-	n.r.	-	-	-
Monokulares Training						
Monokulares Training vs. kein Training						
Ohne additiver Okklusion						
Iwata (2018)	●	-	-	-	-	-
Mit additiver Okklusion						
Dadeya (2016)	●	○	n.r.	●	-	-

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte					
	Bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges	Binokularsehen	Weitere Endpunkte zum Sehvermögen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau
Monokulares Training vs. Scheintraining (digital vs. nicht digital)						
Jukes (2019)	●	-	n.r.	●	-	-
Monokulares Training vs. Scheintraining (mit Stimulation vs. ohne Stimulation)						
Kämpf (2001)	●	-	n.r.	-	-	-
Bau (2012)	●	●	n.r.	●	-	-
Yeh (2021)	●	-	n.r.	-	-	-
Indikation Refraktionsanomalie: Keine Studien identifiziert						
Indikation Strabismus: Keine Studien identifiziert						
n.r.: nicht relevant für Indikation Amblyopie; vs.: versus Yao 2020 ist eine 3-armige Studie und ist 2-mal in der Tabelle dargestellt. Der Zusatz "ohne bzw. mit additiver Okklusion" beim Vergleich dichoptisches Training vs. kein Training und monokulares Training vs. kein Training gibt Auskunft über die Zusatzbehandlung (Begleitbehandlung). Da diese Begleitbehandlung in beiden Gruppen entweder nicht zur Anwendung kam oder zur Anwendung kam, werden diese Details bei der Ergebnisinterpretation nicht separat betrachtet. Kämpf 2001, Bau 2012 und Yeh 2021 setzten beim monokularen Training ein digitales System ein, dass eine Hintergrundstimulation zur neuronalen Reizung verwendet. ● Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. - Es wurden keine Daten berichtet.						

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für 1 Studie [53] als niedrig und für 16 Studien als hoch eingestuft. Das hohe Verzerrungspotential ist in erster Linie auf eine fehlende Verblindung (meist verursacht durch das offensichtlich unterschiedliche Behandlungsprinzip zwischen Intervention- und Kontrollgruppe) der behandelnden Person, der Patientinnen und Patienten und der Endpunkterheberinnen und -erheber zurückzuführen. Bei den monokularen Therapieverfahren kamen neben Verzerrungen durch fehlende Verblindung auch Unklarheiten bei der Randomisierungsmethode und Gruppenzuteilung

hinzu. Darüber hinaus konnte bei 5 von 6 Studien, die das monokulare Sehtraining bewerteten, eine selektive Berichterstattung (aufgrund eines fehlenden Studienprotokolls bzw. einer fehlenden Studienregistrierung) nicht ausgeschlossen werden.

Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlug sich (bis auf die Studie von Gao 2018 [53]) auch im Verzerrungspotential auf Endpunktebene nieder. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene können je Studie Abschnitt A3.2 bis A3.3 der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse pro Studie zu patientenrelevanten Endpunkten stratifiziert nach Intervention und Vergleichsintervention für die längste Beobachtungszeit.

Tabelle 2: Übersicht der Effekte in Bezug auf die berichteten patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudienenebene

Studie	Morbidität ^a		Unerwünschte Ereignisse ^a									
	Bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges (logMAR)	Binokular Sehen (log Winkelsek)	Doppelbilder	Asthenopie und Kopfschmerzen	Abnahme Sehschärfe		Strabismus (neue Diagnose)	Übelkeit, Schwindel	Augenzwinkern	Alpträume	Konjunktivitis	Hautirritation
					amblyopes Auge	Führungsauge						
Indikation: Amblyopie												
Dichoptisches Training												
Dichoptisches Training vs. kein Training												
Ohne additiver Okklusion												
Holmes (2019)	↔	↔	↔	-	-	-	↔	-	-	-	-	-
Xiao (2022)	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	-	↔
Mit additiver Okklusion												
Rajavi (2016)	↑	-	-	-	↔	-	-	-	-	-	-	-
Yao (2020)	↔	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↔
Dichoptisches Training vs. Scheintraining												
Herbison (2016)	↔	↔	↔	-	↔	-	-	-	-	-	↔	-
Gao (2018)	↔	„b	-	„b	-	-	-	-	-	-	-	-
Dichoptisches Training vs. Okklusion												
Holmes (2016) ^c	↓	↔	↔	-	-	-	↔	-	-	-	-	↔
Manh (2018)	↔	↔	↔	-	-	-	↔	-	-	-	-	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Übersicht der Effekte in Bezug auf die berichteten patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudienenebene (Fortsetzung)

Studie	Morbidität ^a		Unerwünschte Ereignisse ^a									
	Bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges (logMAR)	Binokular Sehen (log Winkelsek)	Doppelbilder	Asthenopie und Kopfschmerzen	Abnahme Sehschärfe		Strabismus (neue Diagnose)	Übelkeit, Schwindel	Augenzwinkern	Alpträume	Konjunktivitis	Hautirritation
Rajavi (2019)	↔	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Birch (2020)	↑	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yao (2020)	↔	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↔
Rajavi (2021)	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Monokulares Training												
Monokulares Training vs. kein Training												
Ohne additiver Okklusion												
Iwata (2018)	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mit additiver Okklusion												
Dadeya (2016)	↑	- ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↔
Monokulares Training vs. Scheintraining (digital vs. nicht digital)												
Jukes (2019) ^d	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Monokulares Training vs. Scheintraining (mit vs. ohne Stimulation)												
Kämpf (2001)	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bau (2012) ^d	↔	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yeh (2021)	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Indikation: Refraktionsanomalie: Keine Studien identifiziert												
Indikation: Strabismus: Keine Studien identifiziert												

Tabelle 2: Übersicht der Effekte in Bezug auf die berichteten patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudienenebene (Fortsetzung)

J. Jahre; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des Minimum Angle of Resolution (kleinstes Auflösungsvermögen); vs.: versus; Winkelsek: Winkelsekunde Yao 2020 ist eine 3-armige Studie und ist 2-mal in der Tabelle dargestellt. Der Zusatz "ohne bzw. mit additiver Okklusion" beim Vergleich dichoptisches Training vs. kein Training und monokulares Training vs. kein Training gibt Auskunft über die Zusatzbehandlung (Begleitbehandlung). Da diese Begleitbehandlung in beiden Gruppen entweder nicht zur Anwendung kam oder zur Anwendung kam, werden diese Details bei der Ergebnisinterpretation nicht separat betrachtet. Kämpf (2001), Bau (2012) und Yeh (2021) setzten beim monokularen Training ein digitales System ein, dass eine Hintergrundstimulation zur neuronalen Reizung verwendet. ↑ Statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention. ↓ Statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Kontrolle. ↔ Kein statistisch signifikanter Unterschied. - Keine Daten berichtet.

a Die dargestellten Effekte beziehen sich auf die längste Behandlungs- bzw. Beobachtungszeit (Beobachtungszeit gilt für die Studien, bei denen Behandlungsabschluss nicht mit Studienende zusammenfällt).

b In der Studie von Gao 2018 und Dadeya 2016 sind die mit der Fußnote b gekennzeichneten Endpunktdaten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. In Gao 2018 wurde der Endpunkt nicht altersspezifisch berichtet und in der Studie von Dadeya 2016 ist die Berichterstattung für den Endpunkt ungenügend.

c In der Studie von Holmes 2016 ist der Effekt für die Altersgruppe der 5- bis 12-jährige dargestellt. Die Effekte, die in den anderen altersstratifizierten Gruppen vorliegen, zeigen in dieselbe Richtung.

d Bau 2012 und Jukes 2019 berichten allgemein, dass keine negativen Auswirkungen (unerwünschte Wirkungen) in den Studien identifiziert wurden, einzelne Ereignisse werden dabei nicht berichtet.

4.5.1 Bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges

Dichoptisches Training

In die Nutzenbewertung zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges gingen die Ergebnisse aus insgesamt 11 Studien (12 Vergleiche, die 3-armige Studie von Yao 2020 [43] ist 2-mal gelistet) ein, die das dichoptische Training gegenüber unterschiedlichen Vergleichsinterventionen evaluierten. Aufgrund der oft geringen Studienzahl pro Vergleichskategorie, heterogenen Patientenpopulation, Unterschiede in den Behandlungsverfahren und der -dauer oder statistischer Heterogenität, wurde auf eine meta-analytische Zusammenfassung verzichtet. Detaillierergebnisse sind der Tabelle 16 im Abschnitt A3.3 zu entnehmen.

Dichoptisches Training versus kein Training

Zwei Studien [46,49] verglichen das dichoptische Training mit keinem Training. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden in beiden Gruppen zusätzlich mit einer optischen Korrektur ausgestattet. In der Studie von Holmes 2019 [46], die Kindern zwischen 7 und 12 Jahren evaluierte, zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (Mittlere Differenz (MD) in logMAR nach 8 Wochen: 0,0; 95%-KI nicht angegeben; $p = 0,71$; $N=138$). In der Studie von Xiao 2022 [49] mit jüngeren Kindern (4- bis 7-jährige) zeigte sich sowohl nach 4 als auch nach 12 (nicht jedoch nach 8) Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zugunsten des dichoptischen Trainings (MD in logMAR nach 12 Wochen: -0,10; 95%-KI -0,16 bis -0,04; $N=90$).

Zwei Studien [41,43] verglichen das dichoptische Training als Zusatzbehandlung zu einer Okklusionsbehandlung versus eine alleinige Okklusionsbehandlung. In der Studie von Rajavi 2016 [41] mit 3- bis 10-jährigen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe zugunsten der Intervention (MD in logMAR nach 4 Wochen: -0,11; 95%-KI -0,17 bis -0,05; $N=50$). In der Studie von Yao 2020 [43], die Kinder zwischen 3 und 13 Jahren evaluierte, zeigte der Effektschätzer in die gleiche Richtung (zugunsten der Intervention), der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (MD in logMAR nach 12 Wochen: -0,02; 95%-KI -0,14 bis +0,10; $N=52$).

Dichoptisches Training versus Scheintraining

Zwei Studien [48,53] verglichen das dichoptische Training mit einem Scheintraining. In der Studie von Herbison 2016 [48], die 4- bis 8-jährige evaluierte, lag nach statistischer Kontrolle für den Ausgangsvisus (Adjustierung) zu keinem der Messzeitpunkte (3, 6, 10 Wochen) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem dichoptischen Training und dem Scheintraining vor (MD in logMAR zu Studienende (10 Wochen): -0,01; 95%-KI -0,08 bis +0,06; $N=50$). Auch in der Studie von Gao 2018 zeigte sich nach Adjustierung für die

Ausgangssehschärfe weder bei den 7- bis 12-jährigen (MD in logMAR nach 6 Wochen: +0,06; 95%-KI -0,02 bis +0,14; N=45), noch bei den 13- bis 17-jährigen (MD in logMAR nach 6 Wochen: -0,01; 95%-KI -0,08 bis +0,06; N=17) ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe.

Dichoptisches Training versus Okklusion

Insgesamt verglichen 6 Studien [40,42-45,52] das dichoptische Training als Monotherapie mit der Standardbehandlung (Okklusion). Von den 6 Studien zeigte 1 Studie [44] mit 4- bis 10-jährigen Kindern einen signifikanten Unterschied zugunsten des dichoptischen Trainings (MD in logMAR nach 2 Wochen: -0,08; 95%-KI -0,13 bis -0,03; N=47). Die Studie von Holmes 2016 [45], die 5- bis 12-jährige Kinder evaluierte, zeigte dagegen einen Effekt zugunsten der Okklusionsbehandlung (MD in logMAR nach 16 Wochen: +0,03; 95%-KI >0,00 bis +0,05; N=385). Die Subgruppeneffekte der 5- bis 6-jährigen und 7- bis 12-jährigen zeigten in die gleiche Richtung (zugunsten der Okklusion), waren jedoch nicht signifikant [45]. Darüber hinaus zeigten auch die Studien von Manh 2018 [52] (13- bis 16-jährige, 16 Wochen), Rajavi 2021 [42] (4- bis 10-jährige, 4 Wochen), Rajavi 2019 [40] (3- bis 10-jährige, 4 Wochen) und Yao 2020 [43] (3- bis 13-jährige, 12 Wochen) nicht signifikante Effektschätzer zugunsten der Okklusionsbehandlung.

Monokulares Training

In die Nutzenbewertung zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges gingen die Ergebnisse aus insgesamt 6 Studien ein, die das monokulare Training gegenüber unterschiedlichen Vergleichsinterventionen evaluierten. Aufgrund der geringen Studienzahl pro Vergleichskategorie, heterogenen Patientenpopulation und Unterschiede in den Behandlungsverfahren und der Behandlungsdauer, wurde auf eine meta-analytische Zusammenfassung verzichtet. Detaillierergebnisse sind der Tabelle 16 im Abschnitt A3.3 zu entnehmen.

Monokulares Training versus kein Training

Die Studie von Iwata 2018 [55] evaluierte 3- bis 8-jährige Kinder und verglich ein monokulares Training (ohne spezielle Hintergrundstimulation) mit keinem Training. In beiden Gruppen wurden die Kinder zusätzlich mit einer optischen Korrektur ausgestattet. Sowohl nach 12 als auch nach 24 Wochen lag ein statistisch signifikanter Unterschied des monokularen Trainings im Vergleich zu keinem Training vor (MD in logMAR nach 24 Wochen: -0,11; 95%-KI nicht angegeben; $p < 0,0001$; N=26).

Dadeya 2016 [59] verglich das monokulare Training (ohne spezielle Hintergrundstimulation) in Kombination mit einer Okklusionsbehandlung mit einer alleinigen Okklusionsbehandlung bei 4- bis 10-jährigen über mehrere Wochen (3, 6, 9 und 12 Wochen). Zu allen Messzeitpunkten zeigte sich eine Überlegenheit der Kombinationsbehandlung im Vergleich

zur alleinigen Okklusionstherapie (MD in logMAR nach 12 Wochen: -0,13; 95%-KI -0,20 bis -0,03; N=40).

Monokulares Training versus Scheintraining

Beim Vergleich monokulares Training versus Scheintraining wurden die beiden Vergleiche aufgrund der unterschiedlichen Interventionsansätze separat betrachtet:

Monokulares Training versus Scheintraining (digital versus nicht digital)

In der Studie von Jukes 2019 [60], die 2- bis 7-jährige Vorschulkinder evaluierte, wurden Videospiele (ohne spezielle Hintergrundstimulation) mit einer nicht digital ausgeführten Naharbeit verglichen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen (MD in logMAR nach 7 Wochen: +0,03; 95%-KI -0,11 bis +0,18; N=18).

Monokulares Training versus Scheintraining (digital mit versus digital ohne Stimulation)

Drei Studien [56-58] untersuchten das monokulare Training mit spezieller Hintergrundstimulation im Vergleich zu einem Training ohne Hintergrundstimulation. Die Kinder in beiden Gruppen unterzogen sich dabei gleichzeitig einer Okklusionsbehandlung. In der Studie von Kämpf 2001 [57] (6- bis 14-jährige) und Bau 2012 [56] (4- bis 10-jährige) wurde jeweils das Caterna Sehtraining eingesetzt. Kämpf 2001 [57] berichtete einen (nach unserer Berechnung nicht signifikanten) Effekt zugunsten der Interventionsgruppe (MD in logMAR nach 2 Wochen: -0,12; 95%-KI -0,25 bis +0,01; N=14). In der Studie von Bau 2012 [56] zeigte der Effekt in die gleiche Richtung, war jedoch geringer ausgeprägt (MD in logMAR nach 4 Wochen: -0,02; 95%-KI -0,20 bis +0,16; N 15). In der Studie von Yeh 2021 [58] mit Kindern zwischen 4 und 8 Jahren fand sich laut Autoren nach 24 Wochen ein „statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe“. Jedoch wurden in dieser Studie keine numerischen Werte berichtet.

4.5.2 Binokularsehen

In die Nutzenbewertung zum Endpunkt Binokularsehen gingen die Ergebnisse aus insgesamt 9 Studien [40,43-46,48,49,52,56] ein. Die geringe Studienzahl pro Vergleichskategorie schloss eine meta-analytische Zusammenfassung aus. Detailergebnisse sind der Tabelle 17 im Abschnitt A3.3 zu entnehmen.

Dichoptisches Training

Dichoptisches Training versus kein Training

Insgesamt berichteten 3 Studien [43,46,49] Daten zum Binokularsehen für diesen Vergleich. Dabei zeigte nur die Studie von Yao 2020 [43] mit 3- bis 13-jährigen Kindern einen signifikanten Effektschätzer zugunsten des dichoptischen Training im Vergleich zu keinem Training (MD in log Winkelsekunden nach 12 Wochen: +0,38; 95%-KI +0,06 bis +0,70; N=52).

Dichoptisches Training versus Scheintraining

Nur die Studie von Herbison 2016 [48] machte in dieser Vergleichskategorie Angaben zu diesem Endpunkt. Numerische Werte wurden allerdings nicht berichtet. Die Studienautoren schlussfolgerten, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag.

Dichoptisches Training versus Okklusion

Insgesamt berichteten 5 Studien [40,43-45,52], die diesen Vergleich evaluierten Daten. Nur 1 Studie [43] berichtete dabei einen Effektschätzer (MD in log Winkelsekunden nach 12 Wochen: +0,20; 95%-KI -0,10 bis +0,50; N=12). Die anderen Studien schlussfolgerten, dass „keine Unterschiede zwischen den Gruppen“ vorlagen.

Monokulares Training

Monokulares Training versus Scheintraining (mit versus ohne Stimulation)

Die Studie von Bau 2012 [56] berichtete ebenfalls keinen Unterschied zwischen dem monokularen Training (mit Hintergrundstimulation) im Vergleich zum digitalen Training ohne Hintergrundstimulation. Wie in der Mehrzahl der Studien, die diesen Endpunkt berichtete, fehlten auch in dieser Studie genaue numerische Werte.

4.5.3 Weitere Endpunkte zum Sehvermögen

Zu weiteren relevanten Endpunkten zum Sehvermögen, wurden keine Daten berichtet.

4.5.4 Unerwünschte Ereignisse

In die Nutzenbewertung zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse gingen die Ergebnisse aus insgesamt 10 Studien ein [41,43,45,46,48,49,52,56,59,60]. Zwei [56,60] der Studien berichteten nur allgemein, dass keine negativen Auswirkungen (unerwünschte Ereignisse) auftraten. Diese beiden Studien sind deshalb nicht in Tabelle 18 im Abschnitt A3.3 gelistet.

Da nicht davon auszugehen ist, dass Unterschiede zwischen den verschiedenen Sehtrainingsverfahren im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen vorhanden sind und unerwünschte Ereignisse nur vereinzelt beobachtet wurden, wird auf eine Interventionsstratifizierte Darstellung bei diesem Endpunkt verzichtet.

Neben temporären Doppelbilder (5 Studien [45,46,48,49,52]) wurden Hautirritation verursacht durch Okklusion (5 Studien [45,52,59]) und ein neu auftretender Strabismus (4 Studien [45,46,49,52]) in den Studien berichtet.

Einzelne Studien berichteten zudem weitere unerwünschte Ereignisse wie Asthenopie und Kopfschmerzen, eine Abnahme der Sehschärfe des Führungsauges sowie des amblyopen Auges, Übelkeit oder Schwindel, verstärktes Augenzwinkern, Alpträume und Konjunktivitis.

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war jedoch insgesamt eher gering, oft auch reversibel und hat sich zwischen den Vergleichsgruppen nicht signifikant unterschieden.

4.5.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten berichtet.

4.5.6 Gesundheitsbezogenes soziales und bildungsrelevantes Funktionsniveau

Zum Endpunkt gesundheitsbezogenes soziales und bildungsrelevantes Funktionsniveau wurden keine Daten berichtet.

4.5.7 Ergänzende Endpunkte

Therapietreue

Insgesamt machten 12 Studien [39, 41–48, 51, 54, 58] Angaben zur Therapietreue. Detailergebnisse sind der Tabelle 19 in Abschnitt A3.3.8.

Die elektronisch erfassten Angaben zur Therapietreue beim digitalen Training variierten zwischen 13 [52] und 100% [42,59]. Die Therapietreue von 100% in der Studie von Dadeya 2016 [52] wurde dabei durch die ständige Anwesenheit des Untersuchers sichergestellt. In Studien, in denen sowohl eine objektive als auch subjektive Erfassung der Therapietreue erfolgte, lagen die subjektiven Angaben zwischen 10 und 50% über den elektronisch erfassten.

Die Daten für die konventionelle Therapie basierten hingegen ausschließlich auf subjektive Angaben (Selbstausskunft) und lagen zwischen 75% [52] und 100% [42,44,49]).

Bei der Interpretation der berichteten Daten zur Therapietreue muss beachtet werden, dass beim dichoptischen Training nicht erfasst wurde, inwiefern die Patientinnen und Patienten auch tatsächlich die Anaglyphenbrille (zur Bildtrennung) nutzten. Darüber hinaus bleibt meist unklar, ob die avisierten Trainingszeiten auch eingehalten wurden, da häufig nur die Anzahl der Logins erhoben wurden. Wie häufig bei den Trainierenden der Blick vom Bildschirm (auf Grund von Ablenkung oder Konzentrationsmangel) abgeschweift ist, ist ein weiterer Faktor, der mit den momentanen digitalen Methoden (außer bei der Verwendung von VR Brillen) nicht messbar ist.

Zufriedenheit mit der Behandlung

In 1 Studie [48] wurde deskriptiv beschrieben, dass > 90% (keine genauen numerischen Angaben vorhanden) der Kinder zwischen 4 und 8 Jahren mit dem digitalen Training zufrieden waren.

Weitere Daten zu ergänzenden Endpunkten konnten den Studien nicht entnommen werden.

4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte, stratifiziert nach Intervention und Vergleichsbehandlung und unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Morbidität			Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau			
	Bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges	Binokularsehen	Weitere Endpunkte zum Sehvermögen						
Indikation Amblyopie									
Dichoptisches Training									
Dichoptisches Training vs. kein Training	↔	↔	n.r.	↔	-	-			
Dichoptisches Training vs. Scheintraining	↔	↔	n.r.	↔	-	-			
Dichoptisches Training vs. Okklusion	↑↓	↔	n.r.	↔	-	-			
Monokulares Training									
Monokulares Training vs. kein Training	↔	-	n.r.	↔	-	-			
Monokulares Training vs. Scheintraining (digital vs. nicht digital)	↔	-	n.r.	↔ ^a	-	-			
Monokulares Training vs. Scheintraining (mit vs. ohne Stimulation)	↔	↔	n.r.	↔	-	-			
Indikation Refraktionsanomalie: Keine Studien vorhanden									
Indikation Strabismus: Keine Studien vorhanden									
n.r.: nicht relevant für Indikation Amblyopie; vs.: versus ↔ kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis. ↑↓ kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogene Ergebnisse. - Keine Daten berichtet.									

^a Bau 2012 und Jukes 2019 berichten allgemein, dass keine negativen Auswirkungen in den Studien identifiziert wurden.

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Aufgrund der Heterogenität der veröffentlichten Studien und der geringen Anzahl der Studien pro Vergleichskategorie (< 10 Studien) erwies sich eine Quantifizierung des Publikationsbias (Abschätzung der wahren Anzahl an publizierten Studien) als nicht sinnvoll.

Insgesamt wurden in der Registersuche 2 Studien identifiziert, die abgeschlossen, aber nicht veröffentlicht wurden [61,62]. Die Studie aus Taiwan evaluierte Kinder mit einer refraktiven Amblyopie und wurde laut Registereintrag bereits im Jahr 2007 abgeschlossen. Ergebnisse liegen aber weder im Register noch in Form einer Publikation vor. Die Studie aus Großbritannien setzte den Fokus ebenfalls auf Kinder mit einer Amblyopie (verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus) und wurde laut Registereintrag im Jahr 2014 abgeschlossen. Auch für diese Studie liegen weder Ergebnisse im Register noch als Publikation vor.

Insgesamt betrachtet, ist das Potential für Publikationsbias gering, kann aber im Hinblick auf die beiden nicht publizierten Registereinträge zur Amblyopie nicht komplett ausgeschlossen werden.

Für die anderen relevanten entwicklungsbedingten Indikationen wurden keine unpublizierten Daten identifiziert.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Endpunkt Sehschärfe

Obwohl einzelne Vergleiche suggerieren, dass sich ein aktives Sehtraining im Vergleich zu keinem Sehtraining oder einem Scheintraining zugunsten der Sehschärfe des amblyopen Auges auswirken könnte, ist nicht davon auszugehen, dass die gemessenen Unterschiede bei diesen Vergleichen klinisch relevant sind.

Verwendet man für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges einen publizierten Wert von -0,05 logMAR (+0,5 Zeilen) [45] als klinische Relevanzschwelle für einen Gruppenunterschied (im Hinblick auf eine Verbesserung), liegt in den meisten Studien die oberste Grenze der gemessenen Werte unter diesem Schwellenwert. Nur in 1 Studie [59] in der das monokulare Training mit keinem Training verglichen wurde, wurde die klinische Relevanzschwelle an einem von insgesamt 4 Messzeitpunkten übertroffen. Die oberste und unterste Grenze (95-% KI) der gemessenen MD lag in dieser Studie nach 9 Wochen Behandlung bei -0,24 logMAR (Verbesserung um +2,4 Zeilen) bzw. -0,06 logMAR (Verbesserung um +0,6 Zeilen).

Zusammenfassend zeigte sich für keinen der oben dargestellten Vergleiche ein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen des digitalen dichoptischen oder monokularen Sehtrainings. Weder im Vergleich zu keinem Training, zum Scheintraining oder zur Okklusionsbehandlung.

Endpunkt Binokularsehen

Für den patientenrelevanten Endpunkt Binokularsehen zeigte keine Studie zum digitalen Training einen Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen. Weder im Vergleich zu keinem Training, zum Scheintraining oder zur Okklusionsbehandlung. Fehlende klinische Relevanzschwellen würden zudem auch bei statistisch signifikanten Effekten die Interpretation schwierig machen. Hinzukommt, dass eine Verbesserung des Binokularsehen, bei durch Strabismus bedingter Amblyopie, nur durch Korrektur der Ursache, d.h. der Augenfehlstellung, zu erwarten ist [63].

Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war im vorliegenden Studienpool eher gering und keine Studie zeigte einen Anhaltspunkt für ein erhöhtes Risiko für solche Ereignisse-weder unter dem digitalen Training noch in der Kontrollgruppe. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die eher geringe Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine zuverlässige Aussage im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse ausschließt.

Weitere Endpunkte

Zu weiteren Endpunkten, vergleiche Tabelle 1, liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung

Insgesamt lässt die vorhandene Studienlage keine zuverlässige Aussage zum Nutzen-und-Schaden-Verhältnis des aktiven Sehtrainings bei Kindern und Jugendlichen mit Amblyopie zu. Zum einen ist nicht davon auszugehen, dass die gemessenen Unterschiede bei diesen Vergleichen klinisch relevant sind. Zum anderen ist unklar, in wieweit die zum Teil sehr unterschiedlichen Behandlungszeiten (sowohl innerhalb des Sehtrainings als auch zwischen Sehtraining und Okklusionsbehandlung), die mangelnde Therapietreue beim Sehtraining, das heterogene Alter der Teilnehmenden und andere klinische Charakteristika (wie zum Beispiel unterschiedliche Amblyopieformen, unterschiedliche oder keine Kriterien im Hinblick auf eine stabile Sehschärfe vor Randomisierung, oder der Status der Vorbehandlung) einen Einfluss auf die patientenrelevanten Endpunkte ausüben. Darüber hinaus wurde das Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene – bis auf 1 Studie – als hoch eingeschätzt, was eine zuverlässige Aussage zum Nutzen und Schaden des aktiven Sehtrainings zusätzlich beeinträchtigt. Hinzu kommen teilweise sehr kleine Fallzahlen und eine Behandlungsdauer, die nur auf einige Wochen angesetzt ist und nicht die oft langjährige Amblyopiebehandlung reflektiert.

5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

5.1 Interventionskosten

Die Kosten des aktiven Sehtrainings sind nicht eindeutig zu bestimmen. Gründe hierfür liegen in der Vielfalt der angebotenen Trainingsprogramme und deren meist individuell abgestimmten Trainingsinhalte und Dauer. Außerdem wird die Kostenschätzung dadurch erschwert, dass Sehtrainingsmaßnahmen in der Regel nicht als Ersatz, sondern als Begleitmaßnahme zur jeweiligen Standardtherapie angeboten werden, wodurch deren Kosten ebenfalls zu berücksichtigen sind. Schließlich sind Sehtrainingsmaßnahmen keine Regelleistung der GKV in Deutschland, was ein Fehlen einheitlicher Abrechnungsziffern zur Folge hat.

Eine im Rahmen des vorliegenden HTAs durchgeführte (nicht systematische) Internetrecherche ergab, dass vor allem sowohl Optikerinnen und Optiker als auch Optometristinnen und Optometristen eine Vielzahl aktiver Trainingsprogramme für ein breites Spektrum von Sehproblemen anbieten. Die Angebote richten sich an eine breite Zielgruppe, angefangen von Kindern mit Defiziten im Bereich des Scharfstellens (Akkommodation und Konvergenz), der Augenbewegungen und der Wahrnehmung bis hin zu Kindern mit (visuellen) Defiziten in den Bereichen Lesen, Rechtschreibung, Mathematik und Konzentration. Die Indikation für ein Trainingsprogramm wird dabei in der Regel anhand einer kostenpflichtigen „optometrischen“ (nicht standardisierten) Analyse ermittelt. Nach Feststellung einer Indikation wird gegebenenfalls ein individuell abgestimmtes Programm angeboten. Umfassende Details über die Kriterien der Befundung und die inhaltliche Ausgestaltung der angebotenen Trainingsprogramme waren der Internetrecherche nicht zu entnehmen. Es ist daher anzunehmen, dass die angebotenen Trainingsprogramme keine einheitlich vergleichbare Intervention darstellen und die Indikationsstellung nicht zwingend in allen Fällen auf evidenzbasierten Kriterien beruht. Auf manchen Anbieterwebseiten verfügbare Angaben zu Kosten der Trainingsprogramme, einschließlich möglicherweise erforderlicher augenärztlicher Untersuchungen, weisen zudem eine große Spannweite auf, da meist nur ein Kostenrahmen angegeben ist, der das gesamte Maßnahmen- und Indikationsspektrum des Anbieters umfasst. Grob ist mit Kosten von 300 bis 1300 Euro pro Person zu rechnen. Die im Einzelfall anfallenden Kosten sind selbst zu tragen und können auch in Abhängigkeit vom jeweils durchgeführten Umfang der Trainingsmaßnahmen variieren.

Angesichts des breiten Indikationsspektrums und der anzunehmenden Heterogenität und Individualisierung der angebotenen Sehtrainingsmaßnahmen wurde der Fokus der gesundheitsökonomischen Bewertung auf den in der Nutzenbewertung betrachteten Indikationsbereich (Amblyopie) eingeschränkt. Dies ist auch damit zu begründen, dass in der Recherche zur Nutzenbewertung keine Wirksamkeitsstudien zu Trainingsprogrammen für

andere Indikationen gefunden wurden und eine gesundheitsökonomische Evaluation erst dann sinnvoll ist, wenn von einem klinischen Nutzen einer Intervention auszugehen ist.

Zur Behandlung der Amblyopie werden digitale dichoptische (binokulare) oder monokulare Trainingsprogramme angeboten [63]. Darunter fällt auch das monokulare online Training der Firma Caterna Vision GmbH [24], das in Deutschland als einziges aktives Sehtraining von einigen Kassen im Rahmen von Selektivverträgen erstattet wird. Zielgruppe für das monokulare Trainingsprogramm von Caterna Vision GmbH sind Kinder im Alter von 4 bis 12 Jahren mit nachgewiesener funktionaler Amblyopie (verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus) und ärztlicher Verschreibung. Das Training besteht aus Computerspielen, die zuhause über einen 3-monatigen Zeitraum täglich für 30 bis 45 Minuten am Bildschirm gespielt werden, wobei das bessere sehende Auge (Führungsauge) mit einem Pflaster okkludiert wird. Aufgrund der aus Wettbewerbsgründen vertraulichen Selektivverträge zwischen den Kassen und der Firma Caterna Vision GmbH lassen sich die Kosten für die am Programm teilnehmenden Kassen nicht genau beziffern. Selbstzahlende Patientinnen und Patienten müssen nach Angaben auf der Webseite der Firma über den 3-monatigen Behandlungszeitraum mit Kosten in Höhe von 380 Euro für die Nutzung und augenärztliche Begleitung des Programms rechnen (Tabelle 20)

Ein weiteres digitales Trainingsinstrument zur begleitenden Behandlung von Amblyopie ist das Programm Vivid Vision (der Firma Vivid Vision, Inc.) [64]. Im Unterschied zum online Training der Firma Caterna Vision GmbH handelt es sich um ein binokulares Trainingsprogramm für Kinder und Erwachsene zu dessen Anwendung eine VR Brille erforderlich ist, die es ermöglicht, dem amblyopen und Führungsauge Bilder mit unterschiedlichen Reizen anzubieten (Abschnitt 1.2.3). Das Training erfolgt dabei unter augenärztlicher Betreuung entweder zuhause oder ambulant. Dazu erwerben die betreuenden Vivid Vision Anbieter (Augenärztinnen und Augenärzte) eine zeitlich begrenzte Softwarelizenz zur Patientenverwaltung, die bei ausschließlicher Betreuung von Patientinnen und Patienten zuhause (Training im häuslichen Umfeld) für in etwa 800 Euro pro Jahr angeboten wird [65]. Die Kosten für die zusätzlich erforderliche VR Brille mit vorinstallierter Vivid Vision App belaufen sich auf weitere in etwa 230 Euro [65]. In welchem Umfang die Kosten auf die Patientinnen und Patienten umgelegt werden, ist schwer zu beurteilen. Nach Firmenangabe variieren die Trainingskosten je nach Standort, Anbietererfahrung, Schweregrad und Behandlungsplan. Eine Übernahme der Kosten durch die GKV in Deutschland erfolgt nicht. Daher und aufgrund der unklaren Kosten pro Person bzw. pro Behandlungsjahr wurde das Vivid Vision Programm nicht in Tabelle 20 aufgeführt.

Da die oben beschriebenen Trainingsprogramme für amblyope Patientinnen und Patienten nicht als Ersatz, sondern als Begleitmaßnahme zur jeweiligen Standardtherapie angeboten werden, erscheint die Frage nach den Kosten der Standardtherapie von untergeordneter

Bedeutung. Aus finanzieller Sicht wären die Kosten der Standardtherapie vor allem dann von Bedeutung, wenn das begleitende Sehtraining mit Einsparungen im Bereich der konventionellen Behandlung, zum Beispiel durch Verkürzung der Therapiedauer, verbunden wäre. Hierfür liegen allerdings derzeit keine hinreichenden Belege vor.

Im Falle des Sehtrainings zur Amblyopiebehandlung können die Standardtherapien als Vergleichsinterventionen herangezogen werden. Die Ressourcenverbräuche und Kosten dieser Therapien in Deutschland wurden in einer Kostenstudie von König 2003 [66] ermittelt. Auf Basis der in dieser Studie ermittelten Ressourcenverbräuche konnte unter Verwendung aktuell gültiger Abrechnungsziffern und Punktwerte eine aktuelle Kostenschätzung durchgeführt werden. Nicht alle im Rahmen der Amblyopiebehandlung verwendeten Hilfsmittel sind erstattungsfähig (Brillengestelle) oder nicht eindeutig über GKV Festbeträge schätzbar (Brillengläser, Okklusionspflaster und -folien). Daher wurden die von König 2003 [66] ermittelten Preise für Hilfsmittel aus dem Jahr 2002 zugrunde gelegt und gemäß der vom statistischen Bundesamt erfassten Entwicklung des deutschen Verbraucherpreisindexes [67] mit dem Faktor 1,32 in Preise des Jahres 2021 umgerechnet (Tabelle 20).

Tabelle 20 zeigt dabei die in die Schätzung der Kosten der Prüf- und Vergleichsintervention einbezogenen Einzelpositionen mit den für den Behandlungszeitraum eines Jahres zugrunde gelegten Mengenangaben. Tabelle 21 fasst die erstattungsfähigen und nicht erstattungsfähigen Kosten pro Person im 1. Jahr der Behandlung zusammen. Die durchschnittlichen Gesamtkosten pro Person im 1. Behandlungsjahr belaufen sich demnach bei der konventionellen Amblyopiebehandlung, die auf Strabismus zurückzuführen ist, auf 647 Euro und bei der Behandlung einer Amblyopie, die auf eine Anisometropie zurückzuführen ist, auf 606 Euro. Der darin enthaltene Selbstkostenanteil beträgt 92 Euro. In beiden Fällen entfallen mehr als 2/3 der Kosten auf die im Rahmen der Behandlung eingesetzten Hilfsmittel. Anzumerken ist auch, dass sich die Behandlung einer Amblyopie über mehrere Jahre erstrecken kann, wobei die jährlichen Therapiekosten laut der Kostenstudie von König 2003 [66], mit zunehmender Behandlungsdauer, kontinuierlich abnehmen. Da die digitalen Trainingsmethoden zur Amblyopiebehandlung bisher lediglich therapiebegleitend eingesetzt werden und ein Ersatz der Standardtherapie durch die Verfahren auf Basis der derzeit vorliegenden Evidenz nicht empfohlen wird [63,68], fallen die Kosten der standardmäßigen Amblyopiebehandlung auch bei Durchführung eines Sehtrainings (Prüfintervention) vermutlich in vollem Umfang an. Im Falle des monokularen online Trainings der Firma Caterna Vision GmbH, dessen Anwendungsdauer derzeit auf 3 Monate pro Fall beschränkt ist, würde sich die Gesamtkosten der Amblyopietherapie pro Patient um 380 Euro erhöhen, wenn man die Trainingskosten für Selbstzahlende zugrunde legt. Eine Schätzung der Gesamtkosten pro Person bei Anwendung des binokularen Vivid Vision Programms gestaltet sich schwierig, da nicht klar ersichtlich ist in welchem Umfang die Kosten des Trainingsprogramms auf die Betroffenen umgelegt werden. Seitens des Herstellers wird, anders als beim

Trainingsprogramm von Caterna Vision GmbH, keine Begrenzung des Anwendungszeitraums auf 3 Monate vorgegeben. Es ist daher anzunehmen, dass das Training mit Vivid Vision zumindest in Einzelfällen auch über längere Zeiträume und damit zu entsprechend höheren Kosten eingesetzt werden kann.

5.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine systematischen Übersichten und keine Studien zur Kosteneffektivität identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprachen. Die letzte Suche erfolgte am 01.12.2021.

Auch eine vom Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) in 2003 veröffentlichte Übersichtsarbeit zu verschiedenen Sehtrainingsmaßnahmen berichtet das Fehlen entsprechenden Kosteneffektivitätsstudien [69]. Eine aktuellere Übersichtsarbeit zu binokularen Trainingsmaßnahmen bei Amblyopie von Pineles 2020 [68] schließt ebenfalls keine Wirtschaftlichkeitsstudien ein. Die Autoren kommen jedoch zu dem Schluss, dass der Einsatz der Maßnahmen, selbst im Falle eines durch zukünftige Studien nachgewiesenen Nutzens, aus Kostengründen limitiert sein könnte.

Da Sehtrainingsmaßnahmen in Deutschland derzeit lediglich begleitend zur Standardtherapie eingesetzt werden, entstehen zunächst zusätzliche Kosten. Voraussetzung für die Wirtschaftlichkeit von Sehtrainingsmaßnahmen wären daher den Mehrkosten gegenüberstehende gesundheitliche Gewinne durch bessere Behandlungsergebnisse oder Einsparungen im Bereich der durch das Sehtraining ergänzten Standardtherapie, etwa durch eine Verkürzung des Behandlungszeitraums. Da für beide Voraussetzungen aktuell keine eindeutigen Belege vorliegen, lässt sich die Kosteneffektivität nicht abschließend beurteilen.

6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

Die Prüfintervention des vorliegenden HTA-Berichts bildete ein aktives und durch eine entsprechend qualifizierte Person angeleitetes Sehtraining. Als Vergleichsintervention galt kein Sehtraining (keine Behandlung), ein Scheintraining, eine Standardbehandlung (wie zum Beispiel die Okklusionsbehandlung bei Amblyopie), eine chirurgische Intervention oder eine medikamentöse Behandlung. Die identifizierten Studien innerhalb der Nutzenbewertung (Abschnitt 4) setzten dabei den Fokus auf Patientinnen und Patienten mit Amblyopie (verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus). Zu anderen relevanten entwicklungsbedingten visuellen Defiziten (Refraktionsanomalien und Augenstellungsfehler) oder zu Sehtrainingsmaßnahmen, die nicht digital durchgeführt wurden, wurden bisher keine Ergebnisse aus RCTs veröffentlicht. Da keine anderen aktiven Sehtrainingsmaßnahmen innerhalb RCTs untersucht wurden, beziehen sich die Ergebnisse der ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte in erster Linie auf die digitale Intervention. Als Vergleichsintervention wird analog zur klinischen Praxis (und den identifizierten Studien in der Nutzenbewertung) die konventionelle Behandlung (mit Okklusion und/oder Brillengläser) von ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Seite beleuchtet.

6.1 Ethische Aspekte

Bei der orientierenden Recherche in der wissenschaftlichen und nichtwissenschaftlichen Literatur wurden nur wenige Publikationen gefunden, die explizit ethische Aspekte eines aktiven Sehtrainings von Kindern und Jugendlichen und ihrem sozialen Umfeld untersucht haben. Vielmehr konnte im Rahmen der unterschiedlichen Therapieansätze mittelbar Literatur gefunden werden, die es ermöglicht eine ethische Einschätzung zu treffen. Die Analyse der ethischen Aspekte erfolgte deshalb ausschließlich auf Grundlage eines etablierten ethischen Rahmengerüsts für die Bewertung von Interventionen im Gesundheitsbereich [33], das für das aktive Sehtraining bei Kindern und Jugendlichen (und dem sozialen Umfeld) entsprechend modifiziert wurde (Tabelle 22).

Anhand der spezifizierten Kriterien wurden die ethischen Aspekte analytisch-argumentativ bewertet. Dabei wurde auf die Ergebnisse der anderen Domänen, insbesondere der Nutzenbewertung (Abschnitt 4) und der sozialen Aspekte (Abschnitt 6.2), sowie der vorbereitenden Interviews mit Betroffenen zurückgegriffen. Die normativen Kriterien dienen dabei zum einen als Suchmatrix für ethisch relevante Implikationen des aktiven Sehtrainings, zum anderen können sie normative Empfehlungen zum ethisch angemessenen Umgang mit den Interventionen begründen. Nach Prüfung der einzelnen Kriterien werden die Ergebnisse zu einer übergreifenden ethischen Bewertung zusammengeführt.

Die ethische Analyse und Bewertungen beziehen sich dabei vor allem auf die im Rahmen der Nutzenbewertung identifizierten Interventionen und die in den eingeschlossenen Studien

beobachteten Effekte. Die zu bewertende Intervention stellt die Behandlung mit einem aktiven und durch eine entsprechend qualifizierte Person 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 oder Okklusion) zum Einsatz kommen.

Erwarteter gesundheitlicher Nutzen für die Zielgruppe

Bei Kindern und Jugendlichen kann ein monokulares oder binokulares visuelles Entwicklungsdefizit negative Auswirkungen auf die Lebensqualität haben [70-77]. Damit ist eine entsprechende Behandlung dieser visuellen Entwicklungsdefizite von grundlegendem Nutzen für die betroffenen Personen und auch deren Umfeld.

Bei der Amblyopie stellt zum Beispiel die konventionelle Behandlung die Okklusion des besser sehenden Auges dar. Die Okklusionstherapie führt dabei zu Einschränkungen der Lebensqualität der Heranwachsenden und ihrer Familien [8,17,78]. Zum Beispiel kann es durch das Abkleben eines Auges zu einer Stigmatisierung kommen, die vor allem bei Kindern zu einer Ablehnung der Therapie führen kann [79]. Basierend auf den damit verbundenen Herausforderungen für die betroffenen Patientinnen und Patienten und deren soziales Umfeld (Abschnitt 6.2), wurde in jüngerer Vergangenheit ein Fokus auf neue vor allem computerbasierte Therapieansätze gelegt. Vor allem der Einsatz von digitalen Technologien sollte dabei zu einer höheren Therapietreue führen als bei der Okklusionsbehandlung, da sie sich den Reiz von Videospielen zu Nutze machen [63,70,80,81]. Allerdings lassen Studienergebnisse [53,78,82,83] den Schluss zu, dass die eingesetzten Videospiele bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer auf nicht genug Interesse stoßen, um die Therapietreue nachhaltig aufrecht zu halten.

Auch wenn der klinische Nutzen der alternativen Therapieverfahren (des aktiven Sehtrainings) durch die momentane Studienlage nicht eindeutig nachgewiesen werden kann, so würden durch den Einsatz der Sehtrainings zumindest die Nachteile konventionellen Okklusionsbehandlung bei der Amblyopie, vor allem im Hinblick auf Stigmatisierung (respektive soziale Ausgrenzung durch Okklusion) keine Rolle spielen.

Potenzieller Schaden und Belastungen

Der Einsatz digital gestützter Therapieformen wird elternseitig als Risiko wahrgenommen und führt zu Vorbehalten gegenüber digital gestützten Behandlungen bei Kindern [84]. Der durch das digitale Angebot erleichterte Zugang zu Computerspielen für Kinder und Jugendliche erfordert einen (elternseitig) reflektierten Umgang mit digitalen Endgeräten, da die Therapie

zu neuen und/oder verlängerten Bildschirmzeiten führen kann (vergleiche die Ausführungen zur Medienkonsum von Kindern und Jugendlichen im Abschnitt 6.2). Zudem können „Serious Computer Games“ (Health Games) bei Kindern und Jugendlichen in der Abgrenzung zwischen Freizeitverhalten und Therapie zu Verwirrung führen, da „Serious Computer Games“ eine Therapietreue fordern, die bei „Fun Computer Games“ nicht erforderlich ist. Der Einsatz digital gestützter Therapieformen kann also vor der Fragestellung, ob Kinder und Jugendliche mehr Zeit mit digitalen Medien verbringen sollen, kritisch hinterfragt werden [63]. Diese potenzielle Kritik wird auch im Rahmen der Betroffenenbefragung (Eltern von Kindern mit Amblyopie) geäußert. Der Einsatz digitaler Therapien wird somit als risikobehaftet eingeschätzt.

Auswirkungen auf die Autonomie

Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass eine verbesserte Sehkraft zu einer verbesserten Teilhabe der betroffenen Kinder und Jugendliche führen wird [70] und damit verbunden ein höheres Maß an (altersentsprechender) selbstbestimmter Lebensführung möglich ist. Wie bereits im Teilkapitel zu dem möglichen Nutzen des Sehtrainings angesprochen, sind negative Konsequenzen der Okklusionstherapie durch das Sehtraining vermeidbar, sodass gerade bei älteren Kindern und Jugendlichen eine geringere Therapielast, bei möglicherweise erhöhter individueller Selbstbestimmtheit gegeben sein kann. Zudem kann der Einsatz digitaler Therapieformen einen selbstbestimmten, zeit- und ortsunabhängigen Einsatz des Sehtrainings ermöglichen, der einem potenziellen Wunsch nach Selbstmanagement (gerade bei Jugendlichen) nachkommen kann. Auch scheint eine alters- und bedürfnisorientierte Therapiebehandlung damit möglich zu sein [63]. Durch den mit digitalen Therapieformen einhergehenden interaktiven Charakter vieler Anwendungen kann „selbständiges Lernen bzw. Therapieren“ gelebt werden, das sowohl die Selbstwirksamkeit als auch das Gefühl der „Selbstkontrolle“ verbessern kann [85].

Den Erziehungsberechtigten von Kindern und Jugendlichen mit Sehdefiziten sollte durch eine sachgerechte Aufklärung zum Nutzen und Risiko des Sehtrainings, eine informierte Entscheidung (auch in Zusammenhang mit den bestehenden konventionellen Behandlungsmethoden) ermöglicht werden. Das Einbeziehen der Kinder und Jugendlichen in die Therapiewahl ist entsprechend ihres Entwicklungsstandes vor allem hinsichtlich der bereits angesprochenen Therapietreue ein relevanter Aspekt der Autonomie. Die Erziehungsberechtigten sollten zudem bei der Entscheidung über einen möglichen Einsatz von den relevanten medizinischen Berufsgruppen angemessen unterstützt und über die entsprechenden alternativen Therapieformen (Techniknutzung zuhause, inklusive der Kostentragung) aufgeklärt werden. Aus der Betroffenenbefragung hat sich diesbezüglich ergeben, dass die befragten Eltern bis zum Zeitpunkt der Befragung noch keine Information hinsichtlich des möglichen Einsatzes eines aktiven Sehtrainings erhalten haben, womit die relevante Information zu dieser Therapiealternative bis zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt gewesen ist.

Zudem ist im Kontext der autonomen Entscheidung bezüglich einer digitalen Therapieform auch das Thema Datenautonomie (Datenschutz und Datensicherheit) zu berücksichtigen, da potenziell Gesundheitsdaten bei digitalen Anwendungen verarbeitet und/oder weitergegeben werden können [85,86].

Gerechtigkeitsethische Auswirkungen

Wie die empirischen Ergebnisse zu den sozialen Aspekten zeigen (Abschnitt 6.2), besteht soziale Ungleichheit bei der Technologienutzung für aktive Sehtrainings. Diese Ungleichheit besteht zum einen für Personen mit fehlenden Endgeräten und mangelnder Gesundheitskompetenz und zum anderen für Personen im ländlichen Raum. Darüber hinaus wird auch auf die Vielfalt der online Angebote an Sehtrainingsmaßnahmen für Kinder und Jugendliche hingewiesen. Vor diesem Hintergrund sollte – im Falle eines nachgewiesenen klinischen Nutzens – eine entsprechende Therapie inklusive adäquater Informationen zu den verschiedenen Therapieoptionen zugänglich gemacht werden. Dieser Zugang sollte für Kinder und Jugendliche mit visuellen Entwicklungsdefiziten unabhängig von Alter, Herkunft, sozioökonomischem Status, Art der Krankenversicherung (gesetzlich oder privat versichert) und Möglichkeiten der Technologienutzung ermöglicht werden.

Erwartete Effizienz

Die Kosten des aktiven Sehtrainings sind nicht eindeutig zu bestimmen. Die Gründe dafür liegen in der Vielfalt der angebotenen Trainingsprogramme und deren meist individuell abgestimmten Trainingsinhalte und Dauer. Außerdem wird die Kostenschätzung dadurch erschwert, dass in Deutschland das Sehtraining in der Regel nicht als Ersatz, sondern als Begleitmaßnahme zur konventionellen Behandlung angeboten wird. Somit sind auch die Kosten der jeweiligen konventionellen Maßnahme mit zu berücksichtigen (Abschnitt 5).

Die innerhalb des vorliegenden HTAs durchgeführte gesundheitsökonomische Evaluation lässt aufgrund fehlender Daten, keine abschließende Aussagen zur Kosteneffektivität des aktiven Sehtrainings zu (Abschnitt 5). Angesichts der begrenzten und nicht eindeutigen Evidenz zum Nutzen des aktiven Sehtrainings ist eine valide Abschätzung der erwarteten Effizienz zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich.

Abschließend sei noch erwähnt, dass der aufwändige Entwicklungsprozess von digitalen Therapieansätzen und die damit verbundenen Kosten einen nicht unerheblichen Impact auf die Effizienz ausüben. Vor allem wenn man bedenkt, dass bis die entsprechenden Therapiemethoden entwickelt und an den Zielgruppen erprobt worden sind, die Technologie schon wieder veraltet sein kann [63,68].

6.2 Soziale Aspekte

Die Informationsaufbereitung orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 [37] vorgeschlagenen, umfassenden konzeptionellen Rahmen. Die Analyse zu sozialen Aspekten beruht auf den Betroffeneninterviews und insgesamt 31 eingeschlossenen Publikationen (14 aus der Nutzenbewertung, 9 aus der explorativen Datenbankrecherche und 8 aus der explorativen online Recherche). Neben den bereits skizzierten ethischen Aspekten (Abschnitt 6.1), fokussiert dieses Teilkapitel folgende soziale Aspekte: (1) Soziales Konstrukt und Verständnis von entwicklungsbedingten Sehstörungen, (2) Verständnis von Sehtraining bei entwicklungsbedingten Sehstörungen und deren Nutzung in Gesellschaft und Wissenschaft, (3) soziokulturelle Aspekte der Interventionsimplementierung und Nutzungsorganisation.

Soziales Konstrukt und Verständnis von entwicklungsbedingten Sehstörungen

Wie auch in der ethischen Domäne (Abschnitt 6.1) skizziert, ist das Verständnis von entwicklungsbedingten Sehstörungen im Kindesalter insgesamt negativ konnotiert: Beschrieben werden zum Beispiel nachteilige Auswirkungen auf Aktivitäten des täglichen Lebens der Kinder (zum Beispiel Lesen oder Sport), ein niedriges Selbstwertgefühl, ein negatives Selbstbild, Frustration, Scham und Sorgen [22,23,87].

Verständnis von Sehtraining bei entwicklungsbedingten Sehstörungen und deren Nutzung

Die Standardbehandlung bei der Amblyopie stellt die Okklusion des besser sehenden Auges dar (konventionelle Behandlung). Sie wird als einfach, sicher und (bisher) alternativlos beschrieben, aber auch kritisch analysiert: Okklusionstherapie im Kindesalter führt demnach zu Einschränkungen der (psychosozialen) Lebensqualität und des Selbstbewusstseins, ist assoziiert mit Stimmungsschwankungen und sozialen Problemen, ist belastend für das Kind und unbeliebt bei den Erziehungsberechtigten (Eltern). Außerdem kann diese Behandlungsform die schulischen Leistungen und die Ausübung von Sport beeinträchtigen. Hinzu kommt häufig eine mangelhafte Therapietreue [8,41,84,88-91]. Abhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten und der Therapietreue, sind die Ergebnisse der Okklusionstherapie in manchen Fällen auch nicht ausreichend und/oder dauerhaft (insbesondere bei älteren Kindern, die durch das Raster der Früherkennung gefallen sind) [8,90].

Eine ausreichende Therapietreue ist wesentlich für den Erfolg einer Behandlung. Ursächlich für die häufig mangelnde Therapietreue während der Okklusionsbehandlung wurden folgende Aspekte identifiziert: Bei jüngeren Kindern (unter 7 Jahren) funktioniert Okklusion demnach recht gut, in bis zu 1/3 der Fälle kann die Sehschärfe aber nicht wiederhergestellt werden – was insbesondere an der mangelnden Einhaltung der Behandlungsanweisungen durch Eltern und Kinder liegt [88]. Es gibt vielfältige Bestrebungen im Feld, die Ursachen dieser mangelnden Therapietreue besser zu verstehen und zu beheben: In einer Studie zu Teilzeitokklusion bei Kindern mit Strabismus konnte gezeigt werden, dass die Therapietreue bei Kindern mit hoher somatischer Belastung (zum Beispiel Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen) niedrig bleibt

[87]. Ähnlich identifizierte Loudon 2009 [78] Distress (negativer Stress) auf Seiten der Kinder als ursächlich für eine niedrige Therapietreue, wobei sich zusätzlich mangelndes Wissen und logistische Probleme (beides elternseitig) negativ auf die Einhaltung der Behandlungsanweisung auswirkten. Die recherchierten Bestrebungen, die Therapietreue zu erhöhen, lassen sich in 3 Bereiche unterteilen:

1) Ansätze, zur Verbesserung der konventionellen Okklusionsbehandlung

Die Okklusionsbehandlung findet aufgrund des großen zeitlichen Aufwandes meist unbeaufsichtigt in der häuslichen Umgebung statt [47]. Um die Therapietreue zu erhöhen kann zum Beispiel die Okklusionszeit durch technische Systeme erfasst werden, welche die Okklusionstherapie mit einem Informations- und Belohnungsprogramm kombiniert.

2) Ansätze, um die Kooperation zu erhöhen (im Hinblick auf die Erziehungsberechtigten)

Ursächlich für die oft niedrige elternseitige Kooperation wurde mangelndes Verstehen bzw. Wissen über die Behandlung und deren altersspezifische Dringlichkeit, sowie Vorbehalte gegenüber der Behandlung und Distress genannt [78,87,89,92,93]. Wirksame Lösungsansätze zur Erhöhung der elternseitigen Kooperation sind dabei zum Beispiel eine intensivierete Aufklärung mittels schriftlicher Information sowie das Führen eines Behandlungstagebuches [92,94].

3) Ansätze, die auf digitale Behandlungsoptionen basieren

Insbesondere in den letzten Jahren wurden Ansätze entwickelt, die sich von der konventionellen Okklusionstherapie insofern lösen, als dass sie gezielt bei Kindern populäre und akzeptierte digitale Medien, wie zum Beispiel Computerspiele, miteinbeziehen, um so zum Beispiel die Tragezeiten zu reduzieren und das Interesse der Kinder an der Behandlung und die Therapietreue zu erhöhen [8,47,59,95,96]. Entsprechende Ansätze wurden in den vergangenen Jahren vermehrt untersucht. Genutzt werden dabei verschiedenste digitale Medien, wie zum Beispiel Fernseher, Computer, Handy, Tablet oder i-Pad, wobei die Ansätze häufig internetbasiert sind. Die Therapietreue bei den digitalen Ansätzen wird jedoch ebenfalls inkonsistent und teilweise ebenfalls als niedrig beschrieben [46,47], was sich zum Beispiel bei Gao 2021 [47] – insbesondere bei Kindern – in kurzen Spielsitzungen mit häufigen Pausen zeigt. Auch hier wird vermutet, dass für eine erfolgreiche Behandlung detaillierte Anweisungen gegeben werden müssten um das Wissen zu erhöhen [47].

Mit Blick auf die jüngeren Ansätze, die auf digitale Adaption setzen, hat sich die Risikowahrnehmung in den vergangenen Jahren verstärkt, gerade mit Blick auf Videospiele. Seit 2019 erkennt die WHO die sogenannte „Gaming Disorder“ gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten, Version 11 (ICD-11), offiziell an.

Die Klassifizierung umfasst sowohl offline und online Spiele, wobei die Hauptgefahr in den online Spielen gesehen wird [97]. Auf nationaler Ebene wurde zusätzlich zum Beispiel mittels des Jugendmedienschutzgesetzes ein klarerer Rahmen gesetzt und auch die Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung [98] gibt regelmäßig Empfehlungen zum Medienkonsum von Kindern und Jugendlichen heraus. Elternseitig zeigt sich die verstärkte Risikowahrnehmung durch Vorbehalte gegenüber digital gestützten Behandlungen bei Kindern [84], was auch in den Betroffeneninterviews geäußert wurde.

Soziokulturelle Aspekte der Interventionsimplementierung und Nutzungsorganisation

Ein zentrales Problem bei der Umsetzung von aktiven Sehtrainingsmaßnahmen bei entwicklungsbedingten Sehstörungen ist, wie skizziert, die mangelnde Therapietreue. Untersuchungen dazu, welche Faktoren mit einer niedrigen Therapietreue bei Okklusionsbehandlung assoziiert sind, haben gezeigt, dass der sozioökonomische Status, wie zum Beispiel Armut, niedriger Bildungsgrad, mangelnde Sprachkenntnisse, und psychosoziale Aspekte (wie zum Beispiel Depression) relevante Faktoren sind [91,93]. Insbesondere Menschen mit niedrigem Sozialstatus, Bildungsniveau oder mit Migrationshintergrund weisen darüber hinaus eine niedrige Gesundheitskompetenz – welche wesentlich ist für die Gesunderhaltung und Krankheitsbewältigung – auf [99]. Entsprechend sollten im Rahmen von Informations- und Beratungsangeboten zu Okklusionsbehandlung insbesondere Familien mit den skizzierten Risikofaktoren gezielt(er) in den Blick genommen werden.

Okklusionsbehandlung ist – aufgrund der kassenseitigen Finanzierung – nicht mit finanziellen Belastungen verbunden, die in Deutschland zu einer sozialen Ungleichheit bei der Technologienutzung führen würden. Um digital gestützte Behandlungsalternativen nutzen zu können, bedarf es allerdings zum einen der notwendigen Technikkompetenz und zum anderen natürlich auch des Zugangs zu den notwendigen technischen Voraussetzungen, wie zum Beispiel Internet/WLAN, Handy, iPad oder Computer [49,96]. Hierzulande äußern insbesondere Alleinerziehende und Personen mit einem niedrigen Bildungsstand überdurchschnittlich oft, dass sie sich bestimmte Dinge finanziell nicht leisten können [99]. Gerade jene Kinder und Jugendliche in Haushalten mit dauerhaft nicht gesichertem Einkommen präferieren Computerspiele – insbesondere Kinder männlichen Geschlechts [100]. Kinder in von Armut betroffenen Familien sind also einerseits computeraffiner, haben aber gleichzeitig schlechtere Zugangsvoraussetzungen. Problematisch sind vor diesem Hintergrund vor allem jene digitalen Behandlungsansätze, die auf bestimmte, preisintensive Endgeräte festgelegt sind, wie zum Beispiel iPads [45,46,52] oder VR Brillen [42]. Dazu gilt es festzuhalten: Während ein Fernseher in den meisten Haushalten, selbst in Entwicklungsländern, verfügbar ist, ist (Highspeed)Internet im ländlichen Raum (auch in Deutschland) noch nicht ausreichend ausgebaut [59,99]. Während für den schulischen Bereich mittels des Digitalpakt Schule [101] und im Gesundheitsbereich mittels der neu geschaffenen Telematikinfrastuktur für Akteure des Gesundheitswesens (www.gematik.de) den rasanten,

digitalen Entwicklungen Rechnung getragen wird, fehlen entsprechend breit aufgestellte Ansätze um Zugangsvoraussetzungen und digitale Gesundheitskompetenz von Patientinnen und Patienten zu fördern. Einzelne Ansätze bestehen bereits, so zum Beispiel die 2017 gegründeten Allianz für Gesundheitskompetenz, durch die insbesondere die (digitale) Gesundheitskompetenz gezielt gefördert werden soll. Dies geschieht zum Beispiel indem wissenschaftlich abgesicherte, laienverständliche Informationsangebote geschaffen werden.

Zusammengefasst betreffen ungleiche Zugangsvoraussetzungen zu (digitalen) Sehtrainingsansätzen insbesondere Personen mit (1) fehlenden Endgeräten, (2) mangelnder Gesundheitskompetenz, und (3) Personen, die im ländlichen Raum leben. Darüber hinaus ist, aufbauend auf den explorativ gesichteten online Präsenzen und einer dabei deutlich gewordenen Vielfalt des online Angebotenen, festzuhalten, dass die Kommunikation verfügbarer – evidenzbasierter und nicht evidenzbasierter – Ansätze noch ausbaufähig ist. Entsprechend wäre es wünschenswert wenn,

- neben Informationen für Fachkräfte, wie Leitlinien [7], auch
- laienverständlich aufbereitete Patienteninformationen, wie zum Beispiel jene des Berufsverbandes der Augenärzte e.V. und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft [102]

regelmäßig aktualisiert, sowie vermehrt und zentral zugänglich veröffentlicht würden. Darüber hinaus sollte das Wissen von Orthoptistinnen und Orthoptisten sowie von Augenärztinnen und Augenärzten über die Ursachen mangelnder Therapietreue, zum Beispiel durch Schulungsprogramme, ausgebaut werden [78].

Bei der Entscheidung für eine konventionelle oder eine digital gestützte Behandlung, bzw. deren weiterer wissenschaftlichen Untersuchung, sollten aus sozialer Sicht folgende Faktoren in die Entscheidungsfindung einfließen:

- Zielgruppe (insbesondere das Alter des Kindes, Art der Sehstörung)
- Praktikabilität der Behandlung (zum Beispiel Zugang zur [digitalen] Behandlung, notwendige Kompetenzen)
- zu erwartende Wirksamkeit der Behandlung (zum Beispiel in Bezug auf Sehschärfe, Binokularsehen)
- zu erwartende Therapietreue (und die damit assoziierte Erfolgsaussicht der Behandlung)
- zu erwartende Beeinträchtigung durch die Behandlung (zum Beispiel Selbstwertgefühl, Einschränkung der Lebensqualität, Behandlungsdauer)

6.3 Rechtliche Aspekte

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [38] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten. In der Zusammenschau beziehen sich die rechtlichen Aspekte im HTA auf den rechtlichen Rahmen, in den die Therapiemethode und deren Bewertung eingebettet ist, und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte. Unterschieden wird damit zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Patientenautonomie: informierte Zustimmung (informed consent)

Die Einwilligung des Patienten in eine medizinische Maßnahme ist Ausdruck des verfassungsmäßigen Rechts des Patienten auf Selbstbestimmung und des Rechts auf die freie Entfaltung der Persönlichkeit [103]. § 630d BGB folgend, ist der Behandelnde verpflichtet, vor einer medizinischen Maßnahme die Einwilligung des Patienten nach Aufklärung einzuholen. Die Aufklärung ist mit der Verpflichtung verbunden, den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Da im vorliegenden HTA Sehtraining für Kinder und Jugendliche behandelt wird und damit verbunden die Einwilligungsfähigkeit der unmittelbaren Patienten (Kinder und Jugendliche) im Einzelfall zu prüfen ist, wird als erster Bezugspunkt die Einwilligung der Erziehungsberechtigten angesprochen (§ 630d Absatz 1 Satz 2 BGB).

§ 630e BGB umfasst Aufklärungspflichten, die die Grundlage für die Einwilligung in die Therapie darstellen. Danach ist der behandelnde Arzt verpflichtet, den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dies bedeutet nicht, dass, detailliertes medizinisches Fachwissen vermittelt werden muss, sondern vielmehr die Tragweite der Behandlung erläutert werden sollte. Als Beispiele gibt das Gesetz diesbezüglich Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf Diagnose oder Therapie an. Interessant im Kontext des aktiven Sehtrainings erscheint zudem, dass bei der Aufklärung auch auf Alternativen zur Behandlungs- bzw. Therapiemaßnahme hinzuweisen ist, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können. Daraus resultiert laut Rechtsprechung des BGH, dass dem Patienten als Subjekt der Behandlung die Wahl zwischen den gleichermaßen medizinisch indizierten Behandlungsmethoden zu überlassen ist [104]. Auch aus der Muster-Berufsordnung für Ärzte [105] ergibt sich, dass jede Behandlung die Einwilligung der Patientin oder des Patienten nach erfolgter Aufklärung voraussetzt (§ 7 und 8 MBO 2021).

Patientenautonomie: Einwilligung Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche haben ebenso wie Erwachsene das Recht, über ihre Behandlung aufgeklärt zu werden und in weiterer Folge eine Entscheidung zu treffen. Aufgrund des Alters, des Entwicklungsstandes, aber auch aufgrund der Tatsache, dass Minderjährige rechtlich oft nicht allein entscheiden können, ist der Aufklärungsprozess komplizierter als bei Erwachsenen [106]. Auch wenn Minderjährige nicht allein entscheiden können, so ist die Partizipation an der Entscheidungsfindung über Behandlung, therapeutische Maßnahmen und Zukunftsentscheidungen, die oft mit einer Therapie verbunden sind, ein wichtiges ihnen zustehendes Recht [107].

Zentraler Aspekt bei minderjährigen Patienten ist also die Frage nach der Einwilligungsfähigkeit, denn Voraussetzung für eine wirksame Einwilligung ist die Einwilligungsfähigkeit des Patienten [108,109]. Da die ärztliche Behandlung keine rechtlich Geschäftsfähigkeit voraussetzt, können auch Minderjährige grundsätzlich rechtswirksam in eine Therapie einwilligen [103,110]. Wann ein Mensch allerdings die Fähigkeit besitzt in eine Behandlung einzuwilligen (bzw. diese abzulehnen), ist für die medizinische Behandlung nicht explizit gesetzlich geregelt, sodass von der rechtlichen Annahme ausgegangen wird, dass die Einwilligungsfähigkeit dann gegeben ist, sobald und solange der Patient in der Lage ist, Wesen und Tragweite des Eingriffs zu verstehen und seinen Willen danach auszurichten. Dies gilt allerdings stets im Einzelfall zu prüfen. Die Einwilligungsfähigkeit setzt demnach die natürliche Willensfähigkeit der betreffenden Person voraus, deren Einsichts- und Urteilsvermögen ausreichend sein muss, um den Nutzen der Behandlung gegen deren Risiken abzuwägen und dann eine eigenverantwortliche Entscheidung zu treffen [111]. Die Einwilligung eines Minderjährigen in eine Behandlung und damit zu einem Eingriff in seine körperliche Unversehrtheit ist rechtswirksam, wenn die Person nach geistiger und sittlicher Reife die Bedeutung und Tragweite der Behandlung und seiner Gestattung zu ermessen vermag [112].

Datenschutz

Gesundheitsdaten unterliegen aufgrund ihrer Qualifikation als „sensible Daten“ (Artikel 9 DSGVO) einem besonderen Schutz [113]. Als Gesundheitsdaten werden personenbezogene Daten definiert, die sich auf die körperliche oder geistige Gesundheit einer natürlichen Person, einschließlich der Erbringung von Gesundheitsdienstleistungen, beziehen und aus denen Informationen über deren Gesundheitszustand hervorgehen (Artikel 4 Ziffer 15 DSGVO). Grundsätzlich unterliegen Gesundheitsdaten einem Verbot der Verarbeitung. Davon gibt es in der DSGVO nur 2 Ausnahmen (Artikel 9 Absatz 2 DSGVO): entweder willigt der Betroffene freiwillig und informiert in die Verarbeitung ein, oder die Verarbeitung ist für Zwecke der Gesundheitsvorsorge, der medizinischen Diagnostik, der Versorgung oder Behandlung im Gesundheits- oder Sozialbereich auf der Grundlage einer gesetzlichen Regelung oder aufgrund eines Vertrags mit einem Angehörigen eines Gesundheitsberufs erforderlich (Artikel 9 Absatz 2 DSGVO).

Handelt es sich um eine digitale Form des Sehtrainings und damit verbunden um eine „Health Game“ Anwendung sind die verwendeten Daten ebenso als personenbezogene Daten zu kategorisieren (unabhängig davon, ob das „Health Game“ als Medizinprodukt zu kategorisieren ist oder nicht), sodass die datenschutzrechtlichen Bestimmungen der DSGVO zur Anwendung kommen.

Verschwiegenheitspflicht

Die ärztliche Schweigepflicht ist in § 9 Absatz 1 MBO [105] bzw. in den entsprechenden Bestimmungen der Berufsordnungen der Landesärztekammern geregelt. Diese umfassende Schweigepflicht bezieht sich auf alle Informationen, die Ärzten in ihrer Eigenschaft anvertraut oder bekannt geworden sind, auch nach dem Tod des Patienten. Die Schweigepflicht ergibt sich zudem als Nebenpflicht aus dem Behandlungsvertrag (vgl. hierzu § 630a ff BGB). Die ärztliche Schweigepflicht kann mitunter zu einem Spannungsverhältnis zwischen Verschwiegenheitspflicht und Informations- und/oder Aufklärungspflichten gegenüber Erziehungsberechtigten führen [114].

Medizinprodukt

Die vorliegenden Möglichkeiten eines digitalen Sehtrainings in Form von Health stellt die Kategorisierung als Medizinprodukt in den rechtlichen Analyse- und Bewertungsraum. Die hierfür einschlägigen rechtlichen Regelungen finden sich in der europäischen Verordnung über Medizinprodukte, (EU) 2017/745 (MDR), die die Richtlinien über Medizinprodukte (93/42/EWG, MDD) ersetzt. Die MDR ist 2017 in Kraft getreten, wobei der Geltungsbeginn der MDR der 26. Mai 2021 war. Die Frage, ob ein Produkt in den Anwendungsbereich der Medizinprodukteregulierung fällt und wann welche regulatorischen Vorschriften zu erfüllen sind, ist im Einzelfall vom Hersteller des Produkts, im Sinne des Entwicklers des Health Games (digitalen Sehtrainings) zu prüfen.

In der EU benötigen Gesundheits- und Medizinapps (Videospiele) im Unterschied zu Lifestyle- und Wellnessapps eine Zertifizierung nach Medizinprodukterecht. Der MDR zufolge, liegt die Kategorisierung der App entweder als „Gesundheit und Fitness“ oder als „Medizin“ primär im Ermessen des Anbieters, da sie sich nach der subjektiven Zweckbestimmung des Herstellers für die App richtet (Artikel 2 MDR). Gemäß einer unverbindlichen Leitlinie der EU-Kommission ist hierfür der bestimmungsgemäße Gebrauch entsprechend der Herstellerbeschreibung (nicht die Produktbeschreibung) für die Qualifizierung als Medizinprodukt relevant. Demnach ist Software also nur dann ein Medizinprodukt, wenn sie Hersteller speziell für einen oder mehrere der in der Definition von Medizinprodukten genannten medizinischen Zwecke bestimmt ist, während Software für allgemeine Zwecke, nicht als Medizinprodukt zu qualifizieren sind, auch wenn sie im Gesundheitswesen eingesetzt werden. Dies muss im Einzelfall geprüft werden. Eine kritische Diskussion zum Einsatz von Gesundheits- und Medizinapps bezüglich der fehlenden, belastbaren Evidenz, um ausgehend vom derzeitigen,

weitgehend unregulierten Angebot, Bedarf, Qualität und Sicherheit dieser Anwendungen einschätzen zu können wird aktuell in der Literatur geführt [115].

Kostenerstattung im Gesundheitswesen

Gesetzlich Versicherte haben Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern (§ 27 SGB V). Demnach kommt es zur Kostenübernahme für die Standardtherapie bei Okklusionsbehandlung und für Brillengläser. Die im HTA identifizierten Sehtrainings sind allerdings keine Regelleistung der GKV im Sinne des SGB V, was ein Fehlen einheitlicher Abrechnungsziffern zur Folge hat. Konkret werden zur Behandlung der Amblyopie digitale monokulare oder binokulare Trainingsprogramme angeboten [63], als Beispiel kann hier das online Training der Firma Caterna Vision GmbH genannt werden, das in Deutschland als einziges Sehtraining, von einigen Kassen im Rahmen von Selektivverträgen erstattet wird [29].

Im Kontext der digitalen Sehtrainingsmaßnahmen soll noch auf das Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG) hingewiesen werden. Mit dem Inkrafttreten des DVG am 19. Dezember 2019 wurde die „App auf Rezept“ für Patienten in die Gesundheitsversorgung eingeführt, mit der Zielsetzung, dass Vertragsärzte im Rahmen ihres Versorgungsauftrags digitale Medizinprodukte (Gesundheitsapps) in die ärztliche Behandlung miteinbeziehen. Damit haben Versicherte in der GKV einen Anspruch auf eine Versorgung mit digitalen Gesundheitsanwendungen, also digitalen Medizinprodukten, die von Ärzten verordnet werden können und durch die Krankenkasse erstattet werden. Versicherte, die ihrer Krankenkasse einen Nachweis über eine entsprechend vorliegende Indikation vorlegen, erhalten eine gewünschte DiGA auch ohne ärztliche Verordnung. Voraussetzung hierfür ist, dass die DiGA ein Prüfverfahren beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [116] erfolgreich durchlaufen haben und im Verzeichnis erstattungsfähiger digitaler Gesundheitsanwendungen (DiGA Verzeichnis) gelistet sind. Dies trifft zum aktuellen Recherchezeitpunkt für digitale Sehtrainings nicht zu.

6.4 Organisatorische Aspekte

In der Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientierte man sich an dem von Perleth 2014 [39] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Behandlungsmethoden.

Für die inhaltliche Aufbereitung der organisatorischer Aspekte im vorliegenden HTA wurde die aus der orientierenden Recherche identifizierte Arbeiten von Kadhum 2021 [82], Fronius 2016 [8], Fronius 2020 [63] und die Arbeit von Kämpf 2003 [57] herangezogen. Die Liste der relevanten Publikation(en) findet sich in Abschnitt A8.3.4.

Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung und der organisatorischen Prozesse

Zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Augenerkrankungen existiert in Deutschland ein dichtes Netz von ambulanten und stationären augenärztlichen Einrichtungen. Augenärztinnen und Augenärzte werden dabei 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 (Abschnitt 1.3).

Während die konventionelle passive Behandlungsmethode meist in den Alltag integriert werden kann, bestimmt beim digitalen Training die verwendete Technik, ob die Verfahren zuhause angewendet werden können oder ob die Patientinnen und Patienten für die Therapie eine Einrichtung aufsuchen müssen. Findet die Sehtrainingsmaßnahme dabei ambulant statt, weil zum Beispiel eine Shutterbrille zum Einsatz kommt, kann es sein, dass Kinder und Jugendliche von den Eltern über Monate hinweg regelmäßig in eine zentrale Einrichtung gebracht werden müssen. Insbesondere bei einem Wohnsitz in einer ländlichen Gegend, könnte der Aufwand hierfür beträchtlich sein. Dieser Aufwand könnte gegebenenfalls die Motivation senken und zu Therapieabbrüchen führen. Darüber hinaus ist die ambulante Behandlung mit einem zusätzlichen zeitlichen Aufwand für das medizinische Personal (zum Beispiel im Hinblick auf die Einweisung der Patientinnen und Patienten und das Monitoring) verbunden. Hinzu kommt, dass ein geeigneter Raum in der Praxis, Klinik oder Forschungseinrichtung, in der das ambulante Training angeboten wird, zur Verfügung stehen muss.

Eine Verlagerung des aktiven Sehtrainings in den Heimbereich der Patientinnen und Patienten ist daher organisatorisch von Vorteil. Wie bei der konventionellen Behandlung verbleibt nur die Therapieüberwachung bei den Augenärztinnen und Augenärzten (und/oder Orthoptistinnen und Orthoptisten). Eine Verlagerung in den Heimbereich kann allerdings nur erfolgreich sein, wenn es die apparativen Mittel zulassen und wenn man die Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern bei der Nutzung der Geräte entsprechend einweist und auch bei Rückfragen unterstützt. Während für das Sehtraining Caterna ein handelsüblicher Computer, Laptop oder Tablet und eine Internetanbindung (um die Software bzw. das Sehtrainingsprogramm herunterzuladen) ausreichen, werden für einige binokulare Sehtrainingsmaßnahmen zusätzliche Hardwarekomponenten (wie zum Beispiel eine VR Brille) benötigt. Eine solche (meist kostenintensive) apparative Ausstattung ist in vielen Haushalten jedoch nicht vorhanden und muss erst angeschafft werden.

Wird das digitale Training zuhause durchgeführt, liegt zudem es in der Verantwortung der Erziehungsberechtigten (Eltern), dass das Kind das Training im verordneten Umfang und unter angemessenen Bedingungen durchführt. So müssen Eltern beispielsweise darauf achten, dass das Führungsauge während des monokularen Trainings (wie zum Beispiel bei Caterna) korrekt okkludiert ist oder das Kind bei einem binokularen Training zum Beispiel mit einer VR Brille oder Anaglyphenbrille, unter der noch die eigene Sehhilfe getragen wird, nicht beschlägt und

die Brille bzw. das Headset gut sitzt. Bei einer beschlagenen Brille oder Headsets, die Beschwerden verursachen, ist eine Spielunterbrechung nicht ausgeschlossen. Darüber hinaus müssen Kinder sorgfältig überwacht werden, dass sie mit den VR Brillen nicht loslaufen und sich verletzen.

Die Ergebnisse der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (Abschnitt A3.3.8), die Daten zur Therapietreue berichten, zeigen außerdem, dass es bei der Einhaltung der verordneten Therapie in der Praxis immer wieder zu Problemen und Therapieabbrüchen kommt. Gründe dafür sind vor allem bei jüngeren Kindern ein mangelndes Verständnis des Videospiels und/oder eine Überforderung mit dem Spiel bzw. auch eine mangelnde Konzentration. Bei älteren Kindern ist es oftmals Langeweile, da es sich meist um einfache Videospiele (wie zum Beispiel Tetris) handelt. Mit Blick auf das Heimtherapiekonzept kommt deshalb der Aufmerksamkeitsbindung beim aktiven Sehtraining eine besondere Rolle zu.

7 Diskussion

Die konventionelle Behandlungsmethode der Amblyopie stellt die Okklusion des Führungsauges dar, die so früh wie möglich begonnen werden soll, da die Plastizität des Nervensystems mit zunehmendem Lebensalter nachlässt. Die Okklusionsbehandlung hat jedoch eine Reihe von Nachteilen insbesondere bei älteren Kindern, die zum Beispiel durch die Raster der Früherkennung gefallen sind [17,78,84,88-90]. So greift die Okklusionstherapie unter Umständen negativ in die Persönlichkeitsreife ein [79]. Außerdem wird durch das Abkleben des besser sehenden Auges das normale Zusammenwirken beider Augen unterbunden, was zu weiteren visuellen Defiziten führen kann. Betrachtet man die möglichen negativen Aspekte der konventionellen Amblyopiebehandlung mit Okklusionspflastern oder -folien, ist es nicht verwunderlich, dass mit Hilfe (digitaler) Technologien neue Behandlungsansätze erforscht wurden. Zum Beispiel wurden Okklusionspflaster in Form von digital gesteuerten Okklusionsbrillen erprobt [91,117]. Darüber hinaus wurden verschiedene aktive Trainingsmethoden auf digitaler Basis entwickelt [20] (mit oder ohne zusätzlicher Okklusionsbehandlung, Abschnitt 4.2). Die Finanzierung dieser digitalen Behandlungsmethoden beruht dabei auf unterschiedlichen Modellen: Einige Methoden werden bisher nur in wissenschaftlichen Studien eingesetzt, andere werden kommerziell angeboten und durch die Patientinnen und Patienten selber finanziert.

Während die konventionelle Behandlungsmethode meist in den Alltag integriert wird, bestimmt beim aktiven Sehtraining die verwendete Technik, ob die Verfahren zuhause angewendet werden können oder ob die Patientinnen und Patienten für die Therapie eine Einrichtung (wie zum Beispiel eine Augenklinik) aufsuchen müssen. Findet das Sehtraining, das häufig mit vielen Sitzungen verbunden ist, ambulant statt, weil zum Beispiel eine spezielle apparative Maßnahme zum Einsatz kommt [48], kann der organisatorische Aufwand beträchtlich sein und gegebenenfalls die Motivation der Patientinnen und Patienten aber auch der Erziehungsberechtigten (Eltern) senken. Eine Verlagerung des aktiven Sehtrainings in den Heimbereich der Patientinnen und Patienten ist daher von Vorteil. Wie bei der konventionellen Behandlung verbleibt nur die Therapieüberwachung bei den Augenärztinnen und Augenärzten (und/oder Orthoptistinnen und Orthoptisten). Eine Verlagerung in den Heimbereich kann allerdings nur erfolgreich sein, wenn es die apparativen Mittel zulassen und wenn man die Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern bei der Nutzung der Geräte entsprechend unterstützt. Die Ergebnisse der in den vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossenen Studien, die Daten zur Therapietreue berichten, zeigen allerdings, dass es bei der Einhaltung der verordneten Therapie in der Praxis immer wieder zu Problemen und Therapieabbrüchen kommt. Gründe dafür sind vor allem bei jüngeren Kindern ein mangelndes Verständnis des Videospiels, eine Überforderung mit dem Spiel oder eine mangelnde Konzentration. Bei älteren Kindern ist es oftmals Langeweile, da die angebotenen Videospiele den innovativen Computerspielgenres, vor allem im Hinblick auf Komplexität und graphischer

Animation, unterlegen sind. Mit Blick auf das Heimtherapiekonzept kommt deshalb der Aufmerksamkeitsbindung eine besondere Rolle zu, bei der sowohl die Patientinnen und Patienten selbst, die Eltern aber auch die Entwickler der Videospiele gefordert sind. Neben der oft fehlenden Therapietreue, besteht vor allem Seitens der Erziehungsberechtigten ein gewisser Vorbehalt (eine erhöhte Risikowahrnehmung) gegenüber digital gestützten Behandlungsmethoden [84]. Diese erhöhte Risikowahrnehmung hängt vor allem mit dem erhöhten Medienkonsum zusammen, der mit solchen Methoden assoziiert ist. Seit dem Jahr 2019 wird zudem von der WHO die ‚Gaming Disorder‘ gemäß ICD-11 als offiziell Krankheit anerkannt. Es ist deshalb nachvollziehbar, dass vor allem Erziehungsberechtigte den Einsatz digital gestützter Therapieformen bei Kinder und Jugendliche kritisch hinterfragen [63].

Die Entscheidungsfindung im Hinblick auf das digitale Training sollte deshalb unter Einbezug der folgenden Komponenten erfolgen:

- Nutzen der Behandlung: Obwohl einzelne Studien für den Endpunkt „bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges“ einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten des aktiven Sehtrainings im Vergleich zu keinem Training oder im Vergleich zum Scheintraining suggerieren, ist nicht davon auszugehen, dass die gemessenen Unterschiede bei diesen Vergleichen klinisch relevant sind. Verwendet man für den Endpunkt „bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges“ eine klinische Relevanzschwelle von -0,05 logMAR (eine Verbesserung um +0,5 Zeilen), so wird dieser Schwellenwert in den meisten Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen, nicht erreicht. Vor allem fehlende Effekte beim Vergleich des digitalen Trainings mit einem Scheintraining könnten auf die Vergleichsintervention zurückzuführen sein: Zum Beispiel wurden in die beiden Studien, die das dichoptische Training mit einem Scheintraining verglichen, zwar keine unterschiedlichen Kontrastelemente in das Scheintraining eingebaut, die Kinder trugen aber trotzdem bildtrennende Brillen. In den Studien, die das digitale monokulare Training mit einer nicht digitalen Naharbeit oder einer anderen digitalen Scheinintervention (ohne zusätzliche Stimulation) verglichen, fanden sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Gruppen. Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass die jeweilige Vergleichsintervention (in Form eines Scheintrainings), den gleichen Effekt zeigt, wie die Intervention, die in den Studien untersucht wurde. Beim Vergleich Sehtraining versus Okklusion wurde bis auf die Studie von Birch 2020 [44] (mit einer nur 2-wöchigen Behandlungszeit), keine statistisch signifikanten Effekte zugunsten des Sehtrainings identifiziert – im Gegenteil, die Effektschätzer zeigten zugunsten der Okklusionsbehandlung. Für den patienten-relevanten Endpunkt Binokularsehen (definiert als Stereosehschärfe und/oder Tiefe der Suppression des amblyopen Auges) zeigte keine Studie einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des digitalen Trainings – weder im Vergleich zu keinem Training, zum Scheintraining oder zur Okklusionsbehandlung. Fehlende publizierte klinische

Relevanzschwellen würden zudem auch die Interpretation schwierig machen. Die Ergebnisse zum Binokularsehen könnten auf Unzulänglichkeiten der zu Verfügung stehenden Messmethoden zurückzuführen sein. Die klinisch verwendeten Stereotests (zum Beispiel Titmus Test) sind zur Erkennung von Defiziten geeignet, nicht jedoch zur genauen und zuverlässigen Quantifizierung von Schwellen. Neue digitale Technologien könnten die Diagnostik im Vergleich zu herkömmlichen Test. Mit Hilfe von Stereotests auf Tablets oder 3D-Monitoren mit Shutterbrillen sollte es zudem möglich sein, (zuverlässige) klinisch relevante Schwellenwerte abzuleiten [118]. Jedoch kann eine Verbesserung auch mit einem Lerneffekt bei häufiger Testwiederholung zusammenhängen und nicht mit der Therapie [118]. Aus dem vorliegenden Studien konnte zudem nicht abgeleitet werden, ob jüngere Kinder einen höheren Nutzen vom digitalen Training haben als ältere Kinder und ob Amblyopien verursacht durch Anisometropie stärker vom Sehtraining profitieren als Amblyopien verursacht durch Strabismus, da bei dieser Amblyopieform durch die Augenfehlstellung häufig auch eine operative Stellungskorrektur erforderlich ist. Auch konnte nicht abgeleitet werden, ob vorbehandelte Kinder und/oder Jugendliche einen stärkeren Nutzen vom digitalen Training haben als nicht vorbehandelte.

- Für die Entscheidungsfindung sind die Kosten insofern von Bedeutung, da digitale Behandlungsformen nur selektiv (abhängig von der jeweiligen GKV) als begleitende Therapie zur Okklusionsbehandlung in Deutschland erstattet werden. Für die Wirtschaftlichkeit von Sehtrainingsmaßnahmen müssen die Mehrkosten entweder in Zusammenhang mit einem höheren Nutzen (in Form von besseren Behandlungsergebnissen) oder in Zusammenhang mit Einsparungen bei der konventionellen Behandlung (zum Beispiel durch verkürzte Behandlungszeiten bei gleichem Nutzen) stehen. Da beide Voraussetzungen momentan nicht erfüllt sind, lässt sich die Kosteneffektivität des aktiven Sehtrainings bei der Amblyopie momentan nicht abschließend beurteilen.
- Darüber hinaus spielt das Alter der Kinder bei der Entscheidungsfindung eine tragende Rolle. Ein zu früher Zugang zu digitalen Medien ist risikobehaftet und führt häufig zu einem erhöhten Medienkonsum. Zudem fallen ‚Health Games‘ in die Kategorie ‚Serious Computer Games‘, da Videospiele sowohl als Freizeitbeschäftigung und Therapie-maßnahme eingesetzt werden. Durch die erforderliche Therapietreue bei ‚Health Games‘ ist deshalb nicht auszuschließen, dass digitale Sehtrainingsmaßnahmen mit einem erhöhten Risiko für ‚Gaming Disorders‘ assoziiert werden.

HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Eine systematische Übersichtsarbeit („Ophthalmic Technology Assessment“) im Auftrag der American Academy of Ophthalmology evaluierte die bis April 2019 publizierten Studien zum dichoptischen Training [68]. Neben RCTs wurden in die Arbeit auch Fallserien eingeschlossen.

Die Ergebnisse der vergleichenden Studien sind mit den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung vergleichbar und zeigen keinen höheren Nutzen des dichoptischen Trainings im Vergleich zur Scheinbehandlung oder konventionellen Behandlung. Die Autoren weisen außerdem daraufhin, dass zum jetzigen Zeitpunkt die Ablösung der konventionellen Therapie durch die neuen binokularen Therapien nicht empfohlen werden kann, fügen aber ein, dass die Effekte (die sich nicht signifikant zwischen den Interventionen unterschieden) in kürzerer Zeit erreicht werden können als mit der konventionellen Behandlung. Neben dieser Ophthalmic Technology Assessment mit Fokus auf binokulare Therapien wurden in den letzten Jahren weitere systematische Übersichtsarbeiten [22,23] publiziert, die den Nutzen von digitalen Sehtrainingsmaßnahmen evaluierten. Obwohl die Einschlusskriterien dieser Evidenzsynthesen variierten – zum Teil wurde nur Amblyopien verursacht durch Anisometropie [95] eingeschlossen – sind die Schlussfolgerungen dieser Arbeiten mit den Ergebnissen des vorliegenden HTAs vergleichbar. Im Mai 2022 wurde zudem eine RCT [119] veröffentlicht, die ähnlich wie die Studien von Bau 2012 [56] und Kämpf 2001 [57], das interaktive monokulare Sehtraining von Caterna Vision GmbH mit einer Scheinbehandlung evaluierte. In die Studie wurden Betroffene mit Amblyopie eingeschlossen – sowohl mit als auch ohne organische Augenkrankheiten. Da Kinder und Jugendliche mit organischen Augenkrankheiten die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung nicht erfüllen, konnte diese Studie nicht mit in die Nutzenbewertung aufgenommen werden. Insgesamt zeigt die Studie zwar statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Intervention, die in der Studie als FAVAS („Focal Ambient Visual Acuity Stimulation“) bezeichnet wird, jedoch liegen Mängel in der Berichterstattung vor, was eine zuverlässige Einschätzung des Verzerrungspotentials ausschließt.

Perspektiven

Die technologische Entwicklung schafft neue Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie bei Amblyopie. Studienergebnisse legen jedoch nahe, dass bisherige binokulare Spiele für verschiedene Altersgruppen nicht fesselnd genug sind, wenn sie zu therapeutischen Zwecken verordnet werden. Weitere Studien müssen klären, ob mehr und interessantere Spiele zu besseren Ergebnissen führen. Gerade die rasche Entwicklung ist auch problematisch: Bis die Methoden fertig erstellt und an allen Zielgruppen sorgfältig erprobt werden, ist die Technologie oft schon veraltet. Es kann sicherlich kritisch hinterfragt werden, ob besonders Kinder mehr Zeit mit digitalen Medien verbringen sollen. Wünschenswert wäre eine größere Palette an (ggf. auch nicht digitalen) Therapiemöglichkeiten, die individuell für Patientinnen und Patienten und ihre Situation ausgewählt werden können. Neue, sorgfältig geprüfte diagnostische Verfahren könnten zuverlässigere Einblicke in die Wirkung der verschiedenen Therapien erlauben. Ein interessanter Aspekt könnte jedoch sein: Auch wenn die Ergebnisse der neuen Therapien nicht signifikant besser waren, scheinen sie in kürzerer Zeit erreicht zu werden als bei der Pflasterokklusion. Oft fand die binokulare Therapie nur für je 1 Stunde 1- bis 3-mal pro Woche statt, während die Okklusion meist für 2 Stunden täglich oder länger

verschrieben wurde, was eine bessere Dosis-Wirkungs-Beziehung der binokularen Therapien suggerieren könnte. Darüber hinaus könnten diese (neuen) aktiven Therapiemöglichkeiten dazu beitragen einer potenziellen Stigmatisierung, welche vor allem bei älteren Kindern die Folge einer Okklusionstherapie sein kann, entgegenzuwirken.

8 Schlussfolgerung

Insgesamt wurden in den vorliegenden HTA 17 randomisierte Studien eingeschlossen, die das aktive digitale Sehtraining bei Kindern und Jugendlichen evaluierten. Die identifizierten Studien setzten dabei den Fokus auf Patientinnen und Patienten mit Amblyopie (verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus). Zu anderen relevanten entwicklungsbedingten visuellen Defiziten (Refraktionsanomalien und Augenstellungsfehler) oder zu Sehtrainingsmaßnahmen, die nicht digital durchgeführt wurden, wurden bisher keine Ergebnisse aus randomisierten Studien veröffentlicht.

Von den 17 eingeschlossenen Studien evaluierten 11 Studien (mit N=1138 Kindern und Jugendlichen) den Nutzen des dichoptischen (binokularen) Sehtrainings und 6 Studien (mit N=165 Kindern und Jugendlichen) den Nutzen des monokularen Sehtrainings.

Das dichoptische Training wurde mit A) keinem Training, B) einem Scheintraining oder C) einer konventionellen Behandlung (Okklusion) verglichen. Die Behandlung erfolgte dabei bis auf 1 Studie, in der die Kinder und Jugendlichen eine Ambulanz aufsuchten, zuhause. Insgesamt evaluierten 2 Studien Kinder mit einer Amblyopie, die ausschließlich auf eine Anisometropie (refraktive Amblyopie) zurückzuführen ist. In die übrigen Studien wurden Amblyopien verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus eingeschlossen. Das Alter der Heranwachsenden lag in den 11 Studien zum dichoptischen Training zwischen 3 und 17 Jahren und der Anteil der bereits vorbehandelten Kinder und Jugendlichen zwischen 26% und 96%. In 10 Studien wurde das dichoptische Training mit Hilfe eines Videospiels (wie zum Beispiel Tetris) durchgeführt und in 1 Studie wurden Filme oder Serien geschaut. Die beim dichoptischen Training erforderliche Bildtrennung erfolgte dabei mit Anaglyphenbrillen (8 Studien), einer Shutterbrille (1 Studie) oder Virtual Reality Brillen (2 Studien). Bis auf die beiden Studien, in denen eine Virtual Reality Brille eingesetzt wurde, erfolgte das Training am Computer oder Tablet.

Insgesamt untersuchten 6 Studien den Nutzen des monokularen Sehtrainings im Vergleich zu A) keinem Training oder B) einem Scheintraining. In 4 Studien erfolgte die monokulare Behandlung, bei der das besser sehende Auge okkludiert wird, ambulant. Ausschließlich refraktive Amblyopien wurden in 2 Studien und ausschließlich 2- bis 10-jährige Kinder mit einer Erstdiagnose wurden in 4 Studien evaluiert. Während in 5 Studien das monokulare Training mit Hilfe eines Videospiels am Computer oder Tablet erfolgte, wurden in 1 Studie die Kinder und Jugendlichen aufgefordert, Bilder, die digital präsentiert wurden, nachzuzeichnen. Drei Studien setzten beim monokularen Training eine spezielle Hintergrundstimulation (ein bewegendes Sinusgitter zur neuronalen Reizung) ein. In den übrigen 3 Studien kam diese Hintergrundstimulation nicht zum Einsatz.

Zum Endpunkt „bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges“ lieferten alle Studien Daten. A) Vergleicht man das aktive digitale Sehtraining mit keinem Training so zeigten sich signifikante Effekte zugunsten des aktiven Sehtrainings – sowohl beim dichoptischen als auch monokularen Training. Ob die zusätzliche Okklusionsbehandlung (die bei einigen Studien in beiden Interventionsarmen als additive Behandlung zum Einsatz kam) den Effekt des digitalen Trainings verstärkt, kann aus den vorhandenen Studienpool nicht abgeleitet werden. B) Beim Vergleich Sehtraining versus Scheintraining wurde in 1 von 6 Studien ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der zu untersuchenden Intervention beschrieben. Die fehlenden Effekte in dieser Vergleichskategorie könnten darauf zurückzuführen sein, dass die jeweilige Scheinintervention (die auch auf einem Sehtraining basierte), den gleichen Effekt zeigt, wie die Prüfintervention. C) Das digitale Sehtraining als Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Okklusionsbehandlung wurde ausschließlich in Studien zum dichoptische Training untersucht. Bis auf 1 Studie (mit einer nur 2-wöchigen Behandlungszeit), lagen keine statistisch signifikanten Effekte zugunsten des Sehtrainings vor – im Gegenteil, die Effektschätzer zeigten zugunsten der Okklusionsbehandlung.

Obwohl einzelne Studien für den Endpunkt „bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges“ einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten des aktiven Sehtrainings im Vergleich zu keinem Training oder im Vergleich zum Scheintraining suggerieren, ist nicht davon auszugehen, dass die gemessenen Unterschiede bei diesen Vergleichen klinisch relevant sind. Verwendet man für den Endpunkt „bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges“ eine klinische Relevanzschwelle von $-0,05$ logMAR (eine Verbesserung um $+0,5$ Zeilen), so wird dieser Schwellenwert in den meisten Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen, nicht erreicht. Nur in 1 Studie, in der das monokulare Sehtraining mit keinem Training verglichen wurde, wurde die klinische Relevanzschwelle an einem von 4 Messzeitpunkten übertroffen: Die oberste und unterste Grenze (95-% Konfidenzintervalle) der gemessenen MDs betrug nach 9 Wochen Behandlung $-0,24$ logMAR ($+2,4$ Zeilen) bzw. $-0,06$ logMAR ($+0,6$ Zeilen).

Zusammenfassend zeigte sich für den Endpunkt „bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges“ für keinen der Vergleiche ein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen des digitalen dichoptischen oder monokularen Sehtrainings. Weder im Vergleich zu keinem Training, zum Scheintraining oder zur Okklusionsbehandlung.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Binokularsehen zeigte keine Studie einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des digitalen Trainings – weder im Vergleich zu keinem Training, zum Scheintraining oder zur Okklusionsbehandlung. Fehlende publizierte klinische Relevanzschwellen würden zudem auch die Interpretation schwierig machen.

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war im vorliegenden Studienpool eher gering und keine Studie zeigte einen Anhaltspunkt für ein erhöhtes Risiko für solche Ereignisse – weder unter dem digitalen Training noch in der Kontrollgruppe. Einschränkend muss jedoch erwähnt

werden, dass die eher geringe Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine zuverlässige Aussage im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse ausschließt. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen keine Daten vor.

In Deutschland werden Sehtrainingsmaßnahmen momentan nur begleitend zur Okklusionsbehandlung eingesetzt. Die durchschnittlichen Gesamtkosten pro Person, die im 1. Behandlungsjahr für die Okklusionsbehandlung anfallen, liegen dabei zwischen 606 und 646 Euro und werden überwiegend von der GKV getragen (2/3 der Kosten entfallen auf die im Rahmen der Behandlung eingesetzten Hilfsmittel). Zu diesen Kosten würden für eine 3-monatige Behandlung mit dem in Deutschland angebotenen monokularen Sehtraining der Firma Caterna Vision GmbH, Kosten in Höhe von 380 Euro hinzukommen. Die Kosten für das Sehtraining werden dabei von ausgewählten Krankenkassen in Rahmen von Selektivverträgen übernommen. Außer den dargestellten Kosten zum monokularen Sehtraining der Firma Caterna Vision GmbH, lagen keine weiteren Daten vor, aus denen eine zuverlässige Kostenschätzung zum aktiven Sehtraining abgeleitet werden konnte. Zusammenfassend müssen für die Wirtschaftlichkeit von Sehtrainingsmaßnahmen die Mehrkosten entweder in Zusammenhang mit einem höheren Nutzen (in Form von besseren Behandlungsergebnissen) oder in Zusammenhang mit Einsparungen bei der konventionellen Behandlung (zum Beispiel durch verkürzte Behandlungszeiten bei gleichem Nutzen) stehen. Da beide Voraussetzungen momentan nicht erfüllt sind, lässt sich die Kosteneffektivität des aktiven Sehtrainings bei der Amblyopie nicht abschließend beurteilen. Da weder zu anderen relevanten entwicklungsbedingten Sehstörungen noch zu anderen nicht digital durchgeführten Sehtrainingsmaßnahmen, Studien identifiziert wurden, erwies sich eine Erweiterung der ökonomischen Bewertungen auf andere Indikationen oder Interventionen als nicht sinnvoll.

Bei der Entscheidungsfindung im Hinblick auf das digitale Training ist aus ethischer und sozialer Sicht sowohl der frühe und risikobehaftete Zugang zu digitalen Medien als auch der erhöhte Medienkonsum, welcher mit einer solchen Therapie verbunden ist, kritisch zu betrachten. Darüber hinaus zeigen Studiendaten, dass es bei der Einhaltung der verordneten Therapie in der Praxis immer wieder zu Problemen und Therapieabbrüchen kommt. Gründe dafür sind oft ein mangelndes Verständnis des Videospieles und/oder Überforderung (vor allem bei jüngeren Kindern) oder auch Unterforderung (vor allem bei älteren Kindern und Jugendlichen), da es sich bei den angebotenen ‚Health Games‘ meist um einfach konzipierte Videospiele (wie zum Beispiel Tetris) handelt. Mit Blick auf das Heimtherapiekonzept kommt deshalb der Aufmerksamkeitsbindung beim aktiven Sehtraining eine besondere Rolle zu.

Insgesamt lässt die vorhandene Studienlage keine abschließende Aussage zum Nutzen des aktiven Sehtrainings bei Kindern und Jugendlichen mit Amblyopie zu. Neben der oft mangelnden Therapietreue, muss bedacht werden, dass die Behandlungsdauer in den Studien nur auf einige Wochen angesetzt war und nicht die Ergebnisse einer oft erforderlichen

langjährigen Amblyopiebehandlung reflektieren. Aus dem vorliegenden heterogenen Studienpool konnte zudem nicht abgeleitet werden, ob Kinder mit refraktiven Amblyopien bessere Ergebnisse erzielen als Kinder mit Amblyopien verursacht durch Strabismus. Solche Ergebnisse wären für die Nutzenbewertung der digitalen Therapieformen jedoch von Bedeutung, um besser abzuschätzen zu können, welche Patientinnen und Patienten am besten von einer solchen Therapie profitieren. Zudem müssen weitere Studien klären, ob interessantere (ggf. auch nicht digitale) Spiele bzw. Sehtrainingsmaßnahmen zu einer besseren Therapietreue führen und ggf. auch einen höheren Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte zeigen – vor allem bei älteren Kindern. Insgesamt lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse der neuen Therapien nicht besser waren, sie erscheinen jedoch in kürzerer Zeit erreicht werden zu können, als bei der konventionellen Behandlung.

HTA-Details

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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 Sehprobleme: Profitieren Kinder und Jugendliche von aktivem Sehtraining? für die Erstellung eines HTA-Berichts mit der Projektnummer HT21-03 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 ein HTA-Berichtsprotokoll. Während der Erstellung des vorliegenden vorläufigen HTA-Berichts wurden von den externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert. Das HTA-Berichtsprotokoll in der Version 1.0 vom 25.10.2021 wurde am 28.10.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des HTA-Berichtsprotokolls wurde der vorliegende vorläufige HTA-Bericht durch externe Sachverständige unter Anwendung der Methodik des IQWiG erstellt. Vor der Veröffentlichung wurde ein Review des vorläufigen HTA-Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese 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 (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht veröffentlicht.

Dieser HTA-Bericht ist unter der Registrierungsnummer CRD42021289044 bei PROSPERO, einem prospektiven Register für systematische Übersichtsarbeiten, registriert.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll

Neben redaktionelle Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen:

- Spezifikation 1: Die patientenrelevanten Endpunkte wurden spezifiziert (gemäß Abschnitt A2.1.1):
 - Kopfschmerzen und Schwindel wurden nicht als Morbiditätsendpunkte erfasst, sondern als unerwünschte Wirkungen.
- Spezifikation 2: Ethische Analyse (gemäß Abschnitt 3.3.1):
 - Die ethische Analyse und die damit verbundene ethische Bewertung basiert im vorliegenden HTA auf Marckmann 2015. Im HTA-Berichtsprotokoll wurde nicht darauf hingewiesen, dass die ethische Analyse entsprechend Marckmann 2015 erfolgen wird.
- Spezifikation 3: Domänenübergreifende Zusammenführung (gemäß Abschnitt A2.5):
 - Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) wurden diskutiert und qualitativ zusammengeführt. Die domänenübergreifende Zusammenführung der Ergebnisse orientierte sich dabei an der im Berichtsprotokoll genannten INTEGRATE-HTA Methodik [119], insbesondere an dem logischen Modell. Aufgrund der als geringgradig komplex eingestuften Technologie (und logischen Interaktionen zwischen den Domänen) wurde es nicht als notwendig erachtet, die INTEGRATE-HTA Methodik im vollen Umfang anzuwenden.

A2 Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem HTA-Berichtsprotokoll wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden im Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [120] erstellt.

A2.1 Nutzenbewertung

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

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 (Amblyopie, Refraktionsanomalie, Augenstellungsfehler) 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.

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.

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)
 - 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 Therapietreue, 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.

Studientypen

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 oben genannten Interventionen und 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.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

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 4: 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 oben)
EN2	Prüfintervention: Behandlung mit aktivem und angeleitetem Sehtraining (siehe oben)
EN3	Vergleichsintervention: keine Behandlung, Scheinbehandlung, Standardbehandlung (konventionelle Behandlung), chirurgische Intervention, medikamentöse Behandlung (siehe oben)
EN4	patientenrelevante Endpunkte (wie oben formuliert)
EN5	Randomisierte kontrollierte Studien
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar ^a

^a Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Richtlinie ([121]) genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.

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.

A2.1.2 Informationsbeschaffung

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 Abschnitt A9.1.1.

Die Selektion der Treffer erfolgt durch 1 Person und wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden 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.

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, 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

A2.1.3 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 4) 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.

A2.1.4 Informationsbewertung und -synthese

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 Daten meta-analytisch zusammengefasst.

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.

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 aus RCTs 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.

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 [122] 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 [123]. 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 schmäler 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 Nutzensaussage 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 und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren.

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [124] angewendet werden.

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 eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

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.

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 5 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 5: 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 ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	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 Nutzenaussage führen.

A2.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

A2.2.1 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.

A2.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [125], 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.

Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

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) [126]. Gesundheitsökonomischen Studienergebnisse aus diesen Ländern lassen eine größere Übertragbarkeit auf Deutschland vermuten.

Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 4 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

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

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

Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 6) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

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) [127].

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 [128].

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 Prüfintervention 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.

A2.3 Ethische Aspekte

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, Publikationsstatus und Studientyp.

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

Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

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

- relevante Datenbanken wie ETHMED, Philosopher's Index, und SSCI
- nationale oder regionale Register
- 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 Berichtautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [36].

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.

A2.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

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.

Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

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

Die orientierenden Recherchen werden abhängig von der jeweiligen Domäne 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 [36].

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 Mozygemba 2016 [37] 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 Patientinnen- und Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [38] 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 [39] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

A2.5 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 [129].

A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 15 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A8.1.1) wurde keine systematische Übersicht als ausreichend aktuell und/oder hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

In einem nächsten Schritt erfolgte eine Suche nach Primärstudien ohne zeitliche Beschränkung in bibliografischen Datenbanken.

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A9.1.1. Die letzte Suche fand am 28.10.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A8.1.2.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurde zudem 1 Designpublikation (Protokoll) identifiziert, die 1 laufende Studie [130] ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreibt (Abschnitt A3.1.4).

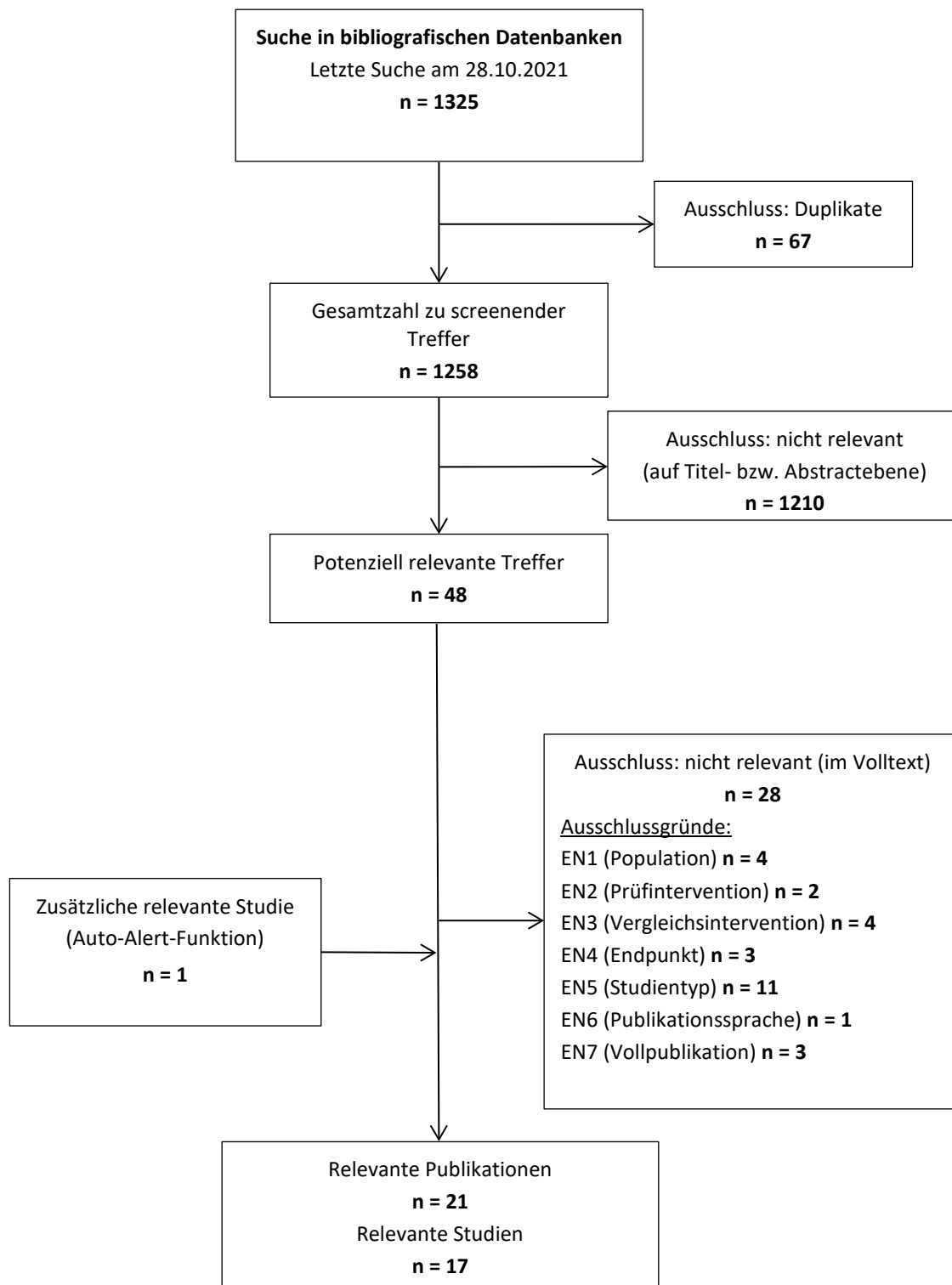


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden die in Tabelle 7 genannten relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A9.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 01.12.2021 statt.

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister ID	Studienregister Link	Status	Registerergebnis
Indikation: Amblyopie				
Rajavi 2016 [41]	NCT02740725	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02740725 [131]	abgeschlossen	ja + Publikation (in Nutzenbewertung und auch durch Literatursuche identifiziert)
Birch 2020 [44]	NCT02365090	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365090 [132]	abgeschlossen	ja + Publikation (in Nutzenbewertung und auch durch Literatursuche identifiziert)
Yao 2020 [43]	NCT02200211	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200211 [133]	abgeschlossen	ja + Publikation (in Nutzenbewertung und auch durch Literatursuche identifiziert)
Yao 2020 [43]	ChiCTR1800015907	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=27021 [134]	abgeschlossen	ja + Publikation (in Nutzenbewertung und auch durch Literatursuche identifiziert)
Rajavi 2021 [42]	NCT04261868	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261868 [135]	abgeschlossen	ja + Publikation (in Nutzenbewertung und auch durch Literatursuche identifiziert)
Rajavi 2019 [40]	NCT03940222	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03940222 [136]	abgeschlossen	ja + Publikation (in Nutzenbewertung und auch durch Literatursuche identifiziert)
Gao 2018 [53]	ACTRN12613001004752	https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12613001004752 [137]	abgeschlossen	ja + Publikation (in Nutzenbewertung und auch durch Literatursuche identifiziert)
Holmes 2019 [46]	NCT02983552	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02983552 [138]	abgeschlossen	ja + Publikation (in Nutzenbewertung und auch durch Literatursuche identifiziert)

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

A3.1.2.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A8.1.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2.2 Autorinnen- und Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorinnen- und Autorenanfragen versendet (Tabelle 8). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 8: Übersicht zu Autorinnen- und Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort ja / nein	Inhalt der Antwort
Gao 2018 [53] (eingeschlossen in Nutzenbewertung)	„I am writing you regarding your JAMA Ophthalmology publication 2018: “Effectiveness of a Binocular Video Game vs. Placebo..... “ I found a contradiction between the full publication and the study protocol regarding allocation concealment. The study protocol describes „that participants and study investigators will remain blinded to treatment allocation during the study, as will all clinical examiners/testers involved in recruitment, data collection and data entry until final data lock.” The full-publication refers to “Participants were randomized to the active or placebo group by unmasked study staff within 3 days of becoming eligible”. My question is what is right the statement in the protocol or in the full publication...? If unmasked stuff randomised participants to the different groups this randomized trial would not fulfil the inclusion of the current assessment.”	Ja (19.01.2022)	“All study investigators that were involved with the study management or data in any way were masked. In addition study investigators; we had staff members whose only role was to support randomization. This was necessary because an active/sham treatment device had to be provided to each participant. These staff had no other contact with the study. I hope that this helps to clarify things and I can see why the statements were confusing [...]; there was no selection bias. “

A3.1.2.2.3 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurde 1 relevante Studie identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten. Bei der Studie handelt es sich um die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie von Xiao 2022 [49], die nach der am 28.10.2021 stattgefundenen Datenbanksuche publiziert wurde.

Die Studie wurden durch eine kontinuierliche Beobachtung der Studienlage während der Berichterstellung über eine Auto-Alert-Funktion in der Datenbank Medline identifiziert.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 17 relevante Studien (21 Publikationen) identifiziert werden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation	Registereintrag	Sonstige Dokumente
Dichoptisches Training			
Dichoptisches Training vs. kein Training			
Ohne additiver Okklusion			
Holmes (2019)	ja [46]	ja [NCT02983552] [138]	nein
Xiao (2022)	ja [49]	ja [NCT03608150] [139]	nein
Mit additiver Okklusion			
Rajavi (2016)	ja [41]	ja [NCT02740725] [131]	nein
Yao (2020)	ja [43]	ja [NCT02200211] [133]	nein
Dichoptisches Training vs. Scheintraining			
Herbison (2016)	ja [48]	ja [NCT01702727] [140]	1 Studie (2 Publikationen, darunter 1 Designpublikation [50])
Foss (2013)	ja [50]		
Gao (2018)	ja [53]	ja [ACTRN12613001004752] [137]	1 Studie (3 Publikationen, darunter 1 Designpublikation [54])
Gao (2021)	ja [47]		
Guo (2016)	ja [54]		
Dichoptisches Training vs. Okklusion			
Holmes (2016)	ja [45]	ja [NCT02200211] [133]	nein
Manh (2018)	ja [52]	ja [NCT02200211] [133]	nein
Rajavi(2019)	ja [40]	ja [NCT03940222] [136]	nein
Birch (2020)	ja [44]	ja [NCT02365090] [132]	1 Studie (2 Publikationen)
Kelly (2016)	ja [51]		
Yao (2020)	ja [43]	ja [NCT02200211] [133]	nein
Rajavi (2021)	ja [42]	ja [NCT04261868] [135]	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation	Registereintrag	Sonstige Dokumente
Monokulares Training			
Monokulares Training vs. kein Training			
Ohne additiver Okklusion			
Iwata (2018)	ja [55]	nein	nein
Mit additiver Okklusion			
Dadeya (2016)	ja [59]	nein	nein
Monokulares Training vs. Scheintraining (digital vs. nicht digital)			
Jukes (2019)	ja [60]	nein	nein
Monokulares Training vs. Scheintraining (mit Stimulation vs. ohne Stimulation)			
Kämpf (2001)	ja [57]	nein	nein
Bau (2012)	ja [56]	nein	nein
Yeh (2021)	ja [58]	ja [NCT04213066] [141]	nein
vs.: versus			
Yao 2020 ist eine 3-armige Studie und ist 2-mal in der Tabelle dargestellt.			

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 10 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien stratifiziert nach Indikation ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie / Land	Studienregister Link	Studientyp / geplante Fallzahl	Status
Indikation: Amblyopie			
Chen / Taiwan	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498641	RCT / k.A.	abgeschlossen (nicht publiziert)
Cleary / Großbritannien	https://www.isrctn.com/ISRCTN14022536	RCT / 60	abgeschlossen (nicht publiziert)
AMPEL / Schweiz	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02555384	RCT / 60	abgebrochen ^a
Loudon / Niederlande	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03767985 und Zwischenergebnisse [82] veröffentlicht	RCT / 124	laufend / geplantes Studienende 12/21 ^b
Brown / Großbritannien	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02810847 und Designpublikation [130]	RCT / 120	laufend / geplantes Studienende k.A.
Birch / US	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03825107	RCT / 100	laufend / geplantes Studienende 08/21
Hu / China	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51609	RCT / 300	laufend / geplantes Studienende 12/22
Novartis / US	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04784390	RCT / 120	laufend / geplantes Studienende 06/23
Thompson / Kanada	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04086524	RCT / 160	laufend / geplantes Studienende 10/22
Hong Kong / China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03788031	RCT / 54	laufend / geplantes Studienende 02/23

(Fortsetzung)

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse
 (Fortsetzung)

Studie / Land	Studienregister Link	Studientyp / geplante Fallzahl	Status
Indikation: Amblyopie			
Li / US	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01115283	RCT / 50	laufend / geplantes Studienende 05/25
Noriega / US	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655912	RCT / 60	laufend / geplantes Studienende 12/22
Caterna vision training / China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04238065	RCT / 300	laufend / geplantes Studienende 12/21
Awedein / Ägypten	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302701	RCT / 84	laufend / geplantes Studienende 12/21
Lee / Republik Korea	https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearch.do?seq=16619&search_page=L&search_lang=E&lang=E&last=Y	RCT / 38	laufend / geplantes Studienende 06/21
NovaSight / USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04785690	RCT / 40	laufend / geplantes Studienende 05/22
AMBER / Schweiz	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05114252	RCT / 30	geplant / geplantes Studienende 12/23
NEIVATECH / Spanien	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04819386	RCT / 60	geplant / geplantes Studienende 12/22
Rui / China	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51101	RCT / 160	geplant / geplantes Studienende 05/23
Jurado / Spanien	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313257	RCT / 80	unklar ^c / geplantes Studienende 12/20
Jing / China	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23690	RCT / 180	unklar ^c / geplantes Studienende 12/16

(Fortsetzung)

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse (Fortsetzung)

Studie / Land	Studienregister Link	Studientyp / geplante Fallzahl	Status
Indikation: Amblyopie			
Amin / Ägypten	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03255707	RCT / 100	unklar ^c / geplantes Studienende 11/20
Mohseni / Iran	https://en.irct.ir/trial/38154	RCT / 44	unklar ^d / geplantes Studienende k.A.
Hussaindeen / India	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=39038	RCT / 40	unklar ^d / geplantes Studienende k.A.
Kaur / Indien	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=53884	RCT / 60	unklar ^d / geplantes Studienende k.A.
Saxena / Indien	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=17907	RCT / 60	unklar ^d / geplantes Studienende k.A.
Sharma / Indien	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=13431	RCT / 68	unklar ^d / geplantes Studienende k.A.
Indikation: Refraktionsanomalie / Myopie			
Chen / China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03006601	RCT / 34	unklar ^c / geplantes Studienende 12/17
Weizhong / China	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=11641	RCT / 50	unklar ^c / geplantes Studienende 10/17
Kalikivayi / Indien	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=39803	RCT / 230	unklar ^d / geplantes Studienende k.A.
Indikation: Strabismus			
Chen / US	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04487249	RCT / 58	laufend / geplantes Studienende 06/23
Jing / China	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23691	RCT / 330	unklar ^c / geplantes Studienende 12/19
Qiu / China	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=46748	RCT / 92	unklar ^c / geplantes Studienende 12/19

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse (Fortsetzung)

Studie / Land	Studienregister Link	Studientyp / geplante Fallzahl	Status
Indikation: Strabismus			
Shi Medical / China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04263103	RCT / 92	unklar ^c / geplantes Studienende 12/20
Xinping / China	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=44101	RCT / 136	unklar ^c / geplantes Studienende 11/19
AMBER: Amblyopia and Stereoptic Games for Vision; AMPEL: Amblyopia Treatment Through Perceptual Training in Children; k.A.: keine Angabe; NEIVATECH: Virtual Reality-based System for Amblyopia; RCT: Randomized Controlled Trial			

a Abgebrochen, da durch die stringenten Ein- und Ausschlusskriterien keine Personen identifiziert wurden.

b Es wurden bereits Zwischenergebnisse publiziert, die jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar waren.

c Geplantes Studienende liegt länger als 12 Monate zurück und der Status im Register wurde seit mindestens 12 Monaten nicht angepasst.

d Status der Studie im Register nicht angegeben, bzw. kein geplantes Studienende berichtet, Status daher anhand der Angaben nicht ableitbar.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Design	N randomisiert	Intervention	Vergleich	Ort, Zeitraum der Durchführung	Maximale Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Dichoptisches Training^b							
Dichoptisches Training vs. kein Training							
Ohne additiver Okklusion							
Holmes (2019)	RCT	138 ^c	Videospiel Dig Rush mit Anaglyphenbrille am Tablet; Dauer: 1 Std/Tag, 5 Tage/Woche, 8 Wochen +Optische Korrektur (falls erforderlich) Setting: Zuhause	Optische Korrektur (falls erforderlich) Setting: Zuhause	USA, 03/17-02/18	8 Wochen (4 Wochen)	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvision) sekundär: Binokularsehen, unerwünschte Ereignisse
Xiao (2022)	RCT	105	Filme über VR Brille^d; Dauer: 1 Std/Tag, 6 Tage/Woche, 12 Wochen +Optische Korrektur (alle Kinder) Setting: Zuhause	Optische Korrektur (alle Kinder) Setting: Zuhause	USA, 01/19-01/20	12 Wochen (4, 8 Wochen)	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvision) sekundär: Binokularsehen, unerwünschte Ereignisse, Therapietreue

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Design	N randomisiert	Intervention	Vergleich	Ort, Zeitraum der Durchführung	Maximale Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Mit additiver Okklusion							
Rajavi (2016)	RCT	50	Videospiele/I-BIT mit Anaglyphenbrille am PC Dauer: 0,5 Std/Tag, 5 Tage/Woche, 4 Wochen + Okklusion Dauer: 2 Std/Tag, täglich, 4 Wochen Setting: Zuhause	Okklusion Dauer: siehe Intervention Setting: Zuhause	Iran, 12/14-09/15	4 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvisus) sekundär: unerwünschte Ereignisse
Yao (2020)	RCT	67	Videospiel Push-Pull^e mit Anaglyphenbrille am PC Dauer: 0,75 Std/Tag, täglich, 12 Wochen + Okklusion Dauer: 2-6 Std/Tag, ^f täglich, 12 Wochen Setting: Zuhause	Okklusion Dauer: siehe Intervention Setting: Zuhause	China, 01/16-07/17	12 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvisus) sekundär: Binokularsehen, unerwünschte Ereignisse, Therapietreue
Dichoptisches Training vs. Scheintraining							
Herbison (2016) ^g	RCT	51	Videospiel/I-BIT mit Shutterbrille am PC Dauer: 0,5 Std/Tag, 1 Tag/Woche, 6 Wochen Setting: Ambulant	Placebospiel mit Shutterbrille Dauer: siehe Intervention Setting: Ambulant	Australien, 01/12-11/13	10 Wochen (3, 6 Wochen)	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvisus) sekundär: Binokularsehen, unerwünschte Ereignisse, Therapietreue

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Design	N randomisiert	Intervention	Vergleich	Ort, Zeitraum der Durchführung	Maximale Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Gao (2018)	RCT	62 ^h	Videospiel Tetris mit Anaglyphenbrille am PC Dauer: 1-2 Std/Tag, täglich, 6 Wochen Setting: Zuhause	Placebospiel mit Anaglyphenbrille Dauer: siehe Intervention Setting: Zuhause	Neuseeland, Australien, China, Kanada, 03/14-06/16	6 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvision) sekundär: Binokularsehen, Therapietreue
Dichoptisches Training vs. Okklusion							
Holmes (2016)	RCT	385	Videospiel Tetris mit Anaglyphenbrille am Tablet Dauer: 1 Std/Tag, täglich, 16 Wochen Setting: Zuhause	Okklusion Dauer: 2 Std/Tag, täglich, 16 Wochen Setting: Zuhause	USA, 09/14-08/15	16 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvision) sekundär: Binokularsehen, unerwünschte Ereignisse, Therapietreue
Manh (2018)	RCT	100	Videospiel Tetris mit Anaglyphenbrille am Tablet Dauer: 1 Std/Tag, täglich, 16 Wochen Setting: Zuhause	Okklusion Dauer: 2 Std/Tag, täglich, 16 Wochen Setting: Zuhause	USA, 09/14-04/16	16 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvision) sekundär: Binokularsehen, unerwünschte Ereignisse, Therapietreue
Rajavi (2019)	RCT	38	Videospiele/I-BIT mit Anaglyphenbrille am PC Dauer: 0,5 Std/Tag, 5 Tage/Woche, 4 Wochen Setting: Zuhause	Videospiele ohne Anaglyphenbrille Dauer: siehe Intervention +Okklusion Dauer: 2-4 Std/Tag, täglich, 4 Wochen Setting: Zuhause	Iran, 01/17-03/18	4 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvision) sekundär: Binokularsehen, Therapietreue

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Design	N randomisiert	Intervention	Vergleich	Ort, Zeitraum der Durchführung	Maximale Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Birch (2020) ⁱ	RCT	48	Videospiel Dig Rush mit Anaglyphenbrille am Tablet Dauer: 1 Std/Tag, 5 Tage/Woche, 2 Wochen Setting: Zuhause	Okklusion Dauer: 2 Std/Tag, täglich, 2 Wochen Setting: Zuhause	USA, 02/15-07/18	2 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvision) sekundär: Binokularsehen, Therapietreue
Yao (2020)	RCT	74	Videospiel Push-Pull mit Anaglyphenbrille am PC Dauer: 0,75 Std/Tag, täglich, 12 Wochen Setting: Zuhause	Okklusion Dauer: 2-6 Std/Tag, täglich, 12 Wochen Setting: Zuhause	China, 01/16-07/17	12 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvision) sekundär: Binokularsehen, unerwünschte Ereignisse, Therapietreue
Rajavi (2021)	RCT	58	Videospiele über VR Brille^j Dauer: 1 Std/Tag, 5 Tage/Woche, 4 Wochen Setting: Zuhause	Okklusion Dauer: 2-6 Std/Tag, täglich, 4 Wochen Setting: Zuhause	Iran, 03/19-02/20	4 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvision) sekundär: Therapietreue
Monokulares Training							
Monokulares Training vs. kein Training							
Ohne additiver Okklusion							
Iwata (2018)	RCT	46	Videospiel am OccluPad^k mit Polaroidbrille Dauer: 0,5 Std/Tag, 2 Tage/Woche, 24 Wochen + Optische Korrektur (alle Kinder) Setting: Ambulant	Optische Korrektur (alle Kinder) Setting: Zuhause	Japan, k.A.	24 Wochen (12 Wochen).	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (k.A. ob Reihenvision) sekundär: Therapietreue

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Design	N randomisiert	Intervention	Vergleich	Ort, Zeitraum der Durchführung	Maximale Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Mit additiver Okklusion							
Dadeya (2016)	RCT	40	Videospiele am PC Dauer: 0,5 Std/Tag, 1 Tag/Woche, 12 Wochen + Okklusion Dauer: „ganztags“, 4-6 Tage/Woche, 12 Wochen Setting: Ambulant (Videospiel)	Okklusion Dauer: siehe Intervention Setting: Zuhause	Indien, 10/08-01/10	12 Wochen (3,6,9 Wochen)	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (k.A. ob Reihenvismus) sekundär: Binokularsehen, unerwünschte Wirkungen, Therapietreue
Monokulares Training vs. Scheintraining (digital vs. nicht digital)							
Jukes (2019)	RCT	20	Videospiele¹ am Tablet Dauer: 1,0 Std/Tag, täglich, 7 Wochen (zur Okklusionszeit) + Okklusion Dauer: 2 Std/Tag, täglich, 7 Wochen Setting: Zuhause	Kein Videospiel (Naharbeit) Dauer: siehe Intervention + Okklusion Dauer: siehe Intervention Setting: Zuhause	Groß- britannien 10/16-06/17	7 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvismus) sekundär: unerwünschte Wirkungen, Therapietreue
Monokulares Training vs. Scheintraining (mit vs. ohne Stimulation)							
Kämpf (2001)	RCT	14	Videospiel Caterna am PC Dauer: 0,75 Std/Tag, 5 Tage/Woche, 2 Wochen + Okklusion Dauer: „ganztags“, 2 Wochen Setting: Ambulant (Videospiel)	Videospiel (ohne Stimulation) Dauer: siehe Intervention + Okklusion Dauer: siehe Intervention Setting: Ambulant	Deutschland, k. A.	2 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Einzeloptotypen) sekundär: keine

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Design	N randomisiert	Intervention	Vergleich	Ort, Zeitraum der Durchführung	Maximale Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Bau (2012)	RCT	15	Videospiel Caterna^m am PC Dauer: 0,75 Std/Tag, 5 Tage/Woche, 4 Wochen + Okklusion Dauer: 4 Wochen zur Trainingszeit Setting: Ambulant	Videospiel (ohne Stimulation) Dauer: siehe Intervention + Okklusion Dauer: siehe Intervention Setting: Ambulant	Deutschland, 02/07-04/08	4 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (Reihenvision) sekundär: Binokularesehen, unerwünschte Wirkungen
Yeh (2021)	RCT	30	Bilder nachzeichnen/CAMⁿ am Tablet Dauer: 0,25 Std/Tag, 5 Tage/Woche, 24 Wochen + Okklusion Dauer: 24 Wochen zur Trainingszeit Setting: Zuhause	Bilder nachzeichnen (ohne Stimulation) Dauer: siehe Intervention + Okklusion Dauer: siehe Intervention Setting: Zuhause	Taiwan, k.A.	24 Wochen	primär: Sehschärfe amblyopes Auge (k.A. ob Reihenvision) sekundär: keine
ATS HOTV: Amblyopie Treatment Study HOTV Sehschärfe Protokoll (Reihensehschärfe); CAM: Cambridge Vision Stimulator; E-ETDRS: Electronic Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Sehschärfe Protokoll (Reihensehschärfe); I-BIT: Interactive Binocular Treatment; k. A.: keine Angabe; logMAR: Logarithmus des Minimum Angle of Resolution (klein(st)es Auflösungsvermögen); N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PC: Personal Computer; RCT: Randomized Controlled Trial; Std: Stunden; VR: Virtual Reality; vs.: versus Yao 2020 ist eine 3-armige Studie und ist 2-mal in der Tabelle dargestellt.							

^a Primäre Endpunkte: beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte: beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

-
- b Das dichoptische (binokulare) Augentraining beruht auf Bildtrennung. Die Bildtrennung kann durch eine Anaglyphenbrille erfolgen. Beiden Augen werden getrennte Bildkomponenten mit unterschiedlichem Kontrast dargeboten. Das Führungsauge nimmt reduzierte Kontrastelemente wahr (zum Beispiel beim Videospiel Dig Rush: Goldtaler, bei Tetris: fallende Blöcke und bei I-BIT: verschiedene feststehende Objekte). Das amblyope Auge bekommt hingegen hohe Kontrastelemente präsentiert (100% Kontrast). Darüber hinaus werden Hintergrundelemente (mit erhöhtem Kontrast) eingebaut, die von beiden Augen wahrgenommen werden. Um erfolgreich zu spielen, müssen beide Augen die entsprechenden Bildkomponenten wahrnehmen. Der Kontrast des amblyopen Auges bleibt bei 100%, der Kontrast des Führungsauges beginnt meist mit 20% wird aber nach jeder erfolgreichen Spielrunde erhöht.
- c Holmes 2019 berichtet auch Daten für eine Beobachtungszeit von 16 Wochen. Allerdings nur für Personen, die in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden. Deshalb werden diese Daten nicht weiter berücksichtigt.
- d Xiao 2022 verwendet eine am Kopf getragene VR Brille um getrennte Bildelemente (innerhalb Filme und/oder Serien) darzubieten. Dem Führungsauge werden dabei Bildelemente mit herabgesetzten Kontrast, dem amblyopen Auge Bildelemente mit höherem Kontrast dargeboten (Kontrastunterschied 15%). Beide Augen müssen eingesetzt werden, um den Film oder die Serien ungestört schauen zu können.
- e Das dichoptische Videospiel (Push Pull) wurde vom National Engineering Research Centre for Healthcare Devices, Guangzhou (China) entwickelt. Das Verfahren ist vergleichbar mit dem Verfahren, dass bei den Videospielen (Tetris, Dig Rush oder I-BIT) zum Einsatz kommt.
- f Okklusionsdauer abhängig vom Schweregrad der Amblyopie (nach ärztlicher Verordnung).
- g Herbison 2016 setzt das dichoptische Training ambulant (unter Supervision eines Kliniklers) ein, der den Behandlungserfolg an einem 2ten Monitor verfolgt. Die Bildtrennung erfolgt mit einer Shutterbrille. Die Studie ist 3-armig und vergleicht ein dichoptisches Training in Form eines Videospiels und in Form eines „Films“ mit einem Placebospiel. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Vergleich dichoptisches Videospiel vs. Placebospiel herangezogen, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den bereits eingeschlossenen Studien in die Nutzenbewertung zu gewährleisten. Insgesamt wurden 75 Personen randomisiert: dichoptisches Videospiel N=26, dichoptischer Film N=24, Placebospiel N=25. Für den für uns relevanten Vergleich sind N=51 randomisierte Personen.
- h Gao 2018 schließt auch Erwachsene ein. Für den vorliegenden HTA wurden nur Kinder und Jugendliche betrachtet, deshalb weicht die dargestellte Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit der Gesamtzahl der in der Studie berichteten Teilnehmer ab (N gesamt randomisiert=115, N Kinder und Jugendliche randomisiert=62). Daten zum Binokularsehen, zu unerwünschten Ereignissen und zur Lebensqualität wurden nicht stratifiziert nach Alter berichtet. Auch liegen Daten für die Beobachtungszeit von 12 und 24 Wochen nicht für die Population vor, die für die Nutzenbewertung von Interesse ist.
- i Birch 2020 ist eine Studie mit 2 Publikationen. Kelly 2016 berichtet 1. Studienergebnisse mit der halben Teilnehmerzahl. In Birch 2020 wurde die Teilnehmerzahl verdoppelt. Deshalb sind die Ergebnisse aus Birch 2020 relevant für den Endpunkt Sehschärfe. Der Endpunkt Binokularsehen wird jedoch nur in Kelly (2016) berichtet. Darüber hinaus wurde nach 2 Wochen Behandlungsdauer in beiden Gruppen das Videospiel eingesetzt. Deshalb ist der Messzeitpunkt 4 Wochen, der auch in der Studie angegeben wird, für den vorliegenden HTA-Bericht nicht relevant.
- j Rajavi 2021 untersucht eine am Kopf getragene VR Brille mit der getrennte Bildelemente dargeboten werden: Dem Führungsauge feststehende Objekte mit herabgesetzten Kontrast (reduzierter Bildqualität), dem amblyopen Auge bewegende Objekte mit hohem Kontrast (guter Bildqualität). Im Gegensatz zu den Videospielen, die am Personal Computer oder Tablet angeboten werden, erscheint das Bild unter der Verwendung einer am Kopf getragenen VR Brille größer, weiter weg und die Tiefenschärfe ist ausgeprägter.
- k Iwata 2018 evaluiert das „OccluPad“, ein elektronisches Gerät, das ambulant eingesetzt wird. Die Kinder tragen Polaroidbrillen (zur Bildtrennung) und spielen ein beliebiges Videospiel. Durch die Verwendung von Polaroidbrillen nimmt das amblyope Auge ein Bild wahr, dass Führungsauge sieht allerdings nur einheitlich weißen Hintergrund. Da das Führungsauge keine Kontrastelemente wahrnimmt (sowie es beim dichoptischen Training der Fall ist) wird dieser Vergleich dem monokularen Training zugeordnet.
- l Jukes 2019 erlaubt jegliches Videospiel, dass zum kostenlosen Download zur Verfügung steht (mit Altersempfehlung).

m Bau 2012 ist die Nachfolgestudie von Kämpf 2001. Die beiden Studien berichten über Caterna, ein monokulares computerbasiertes Sehtraining, dass eine Hintergrundstimulation durch bewegende Sinusgitter mit einem interaktiven Computerspiel im Vordergrund verbindet. Während das Computerspiel zur Motivationssteigerung dient, wird das geschwächte Auge durch das driftende Sinusgitter neurosensorisch stimuliert, mit dem Ziel, die Sehschärfe zu steigern.

n Yeh 2021 setzt den CAM ein. Den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer werden Bilder vor einem rotierenden Hintergrund (Hintergrundstimulation) auf einem Tablet präsentiert. Im Gegensatz zu Caterna läuft im Vordergrund kein interaktives Videospiel, sondern die Kinder werden aufgefordert, die im Vordergrund präsentierten Bilder nachzuzeichnen.

Tabelle 12: Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Dichoptisches Training		
Dichoptisches Training vs. kein Training		
Ohne additiver Okklusion		
Holmes (2019)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Bestkorrigierte Sehschärfe (Snellen) des amblyopen Auges 20/40 - 20/200 (0,3 - 1,0 logMAR) <i>und</i> interokularer Unterschied ≥ 3 Zeilen ▪ Vorliegen einer stabilen Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 16 Wochen) ▪ Alter: 7 - 12 Jahre	▪ Nicht in der Lage das Spiel zu spielen ▪ Myopie $> 6,0$ dpt auf beiden Augen ▪ Heterotropie/phorie mit Abweichung > 10 pd ▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung ▪ Geistige Entwicklungsverzögerung ▪ Okklusion/Penalisation innerhalb der letzten 2 Wochen
Xiao (2022)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Bestkorrigierte Sehschärfe (Snellen) des amblyopen Auges 20/40 - 20/200 (0,3 - 1,0 logMAR) <i>oder</i> interokularer Unterschied ≥ 3 Zeilen ▪ Vorliegen einer stabilen Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 16 Wochen) ▪ Alter: 4 - 7 Jahre	▪ Nicht in der Lage das Spiel zu spielen ▪ Myopie $> 6,0$ dpt auf beiden Augen ▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung ▪ Körperliche/geistige Entwicklungsverzögerung ▪ Okklusion/Penalisation innerhalb der letzten 2 Wochen
Mit additiver Okklusion		
Rajavi (2016)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie ▪ Bestkorrigierte Sehschärfe (Snellen) des amblyopen Auges $\leq 20/30$ (0,3 - 1,0 logMAR) <i>oder</i> interokularer Unterschied ≥ 2 Zeilen ▪ Stabile Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption): nicht berichtet ▪ Alter: 3 - 10 Jahre	▪ Nicht in der Lage, das Spiel zu spielen ▪ Okuläre Abweichung > 10 pd, exzentrische Fixation, Nystagmus ▪ Körperliche/geistige Entwicklungsverzögerung ▪ Systemische Erkrankung ▪ Okklusion/Penalisation innerhalb der letzten 4 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ein-/Ausschlusskriterien in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Yao (2020)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie ▪ Bestkorrigiert Sehschärfe des amblyopen Auges unter altersabhängigen Normalwert^a und interokularer Unterschied ≥ 2 Zeilen ▪ Vorliegen einer stabilen Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 4 Wochen) ▪ Alter: 3 - 13 Jahre	▪ Nicht in der Lage, dass Spiel zu spielen ▪ Okuläre Abweichung > 10 pd ▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung ▪ Geistige Entwicklungsverzögerungen ▪ Systemische Erkrankung ▪ Okklusion/Penalisation innerhalb der letzten 4 Wochen
Dichoptisches Training vs. Scheintraining		
Herbison (2016)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Bestkorrigierte Sehschärfe (logMAR) des amblyopen Auges $\geq 0,1$ und interokularer Unterschied ≥ 2 Zeilen ▪ Vorliegen einer stabilen Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption, keine Zeitangabe vorhanden) ▪ Alter 4 - 8 Jahre	▪ Risiko einer Diplopieentwicklung (bei Suppression) ▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung ▪ Vorherige dichoptische Behandlung
Gao (2018)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Bestkorrigierte Sehschärfe (Snellen) des amblyopen Auges 20/40 - 20/200 (0,3 - 1,0 logMAR) ▪ Vorliegen einer stabile Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 4 Wochen) ▪ Alter: 7 - 17 Jahre	▪ Keine Einschränkung im Hinblick auf Okklusion/Penalisation
Dichoptisches Training vs. Okklusion		
Holmes (2016)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Bestkorrigierte Sehschärfe (Snellen) des amblyopen Auges 20/40 - 20/200 (0,3 - 1,0 logMAR) und interokularer Unterschied ≥ 3 Zeilen ▪ Vorliegen einer stabile Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 4 Wochen) ▪ Alter: 5 - 12 Jahre	▪ Nicht in der Lage das Spiel zu spielen ▪ Myopie $> 6,0$ dpt auf beiden Augen ▪ Heterotropie/phorie mit Abweichung > 10 pd ▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung ▪ Geistige Entwicklungsverzögerung ▪ Okklusion/Penalisation innerhalb der letzten 2 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ein-/Ausschlusskriterien in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Manh (2018)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Korrigierte Sehschärfe (Snellen) des amblyopen Auges 20/40 - 20/200 (0,3 - 1,0 logMAR) <i>und</i> interokularer Unterschied ≥ 3 Zeilen ▪ Vorliegen einer stabile Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 4 Wochen) ▪ Alter: 13 - 16 Jahre	▪ Nicht in der Lage das Spiel zu spielen ▪ Myopie > 6,0 dpt auf beiden Augen ▪ Heterotropie/phorie mit Abweichung > 10 pd ▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung ▪ Geistige Entwicklungsverzögerung ▪ Okklusion/Penalisation innerhalb der letzten 2 Wochen
Rajavi (2019)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Bestkorrigierte Sehschärfe (Snellen) des amblyopen Auges 20/30 - 20/200 (0,3 - 1,0 logMAR) <i>oder</i> interokularer Unterschied ≥ 2 Zeilen ▪ Stabile Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 16 Wochen) ▪ Alter: 3 - 10 Jahre	▪ Nicht in der Lage das Spiel zu spielen ▪ Okuläre Abweichung > 10 pd ▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung ▪ Körperliche/geistige Entwicklungsverzögerung ▪ Systemische Erkrankung ▪ Okklusion/Penalisation innerhalb der letzten 4 Wochen
Birch (2020)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Bestkorrigierte Sehschärfe (Snellen) des amblyopen Auges 20/40 - 20/125 (0,3 - 0,8 logMAR) <i>und</i> interokularer Unterschied ≥ 3 Zeilen ▪ Vorliegen einer stabile Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 8 Wochen) ▪ Alter: 4 - 10 Jahre	▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung ▪ Geistige Entwicklungsverzögerung ▪ Systemische Erkrankung ▪ Keine Einschränkung im Hinblick auf Amblyopiebehandlung
Yao (2020)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie ▪ Bestkorrigiert Sehschärfe des amblyopen Auges unter altersabhängigen Normalwert^a <i>und</i> interokularer Unterschied ≥ 2 Zeilen ▪ Vorliegen einer stabile Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 4 Wochen) ▪ Alter: 3 - 13 Jahre	▪ Nicht in der Lage das Spiel zu spielen ▪ Okuläre Abweichung > 10 pd ▪ Geistige Entwicklungsverzögerung ▪ Systemische Erkrankung ▪ Okklusion/Penalisation innerhalb der letzten 4 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ein-/Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
 (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Rajavi (2021)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ k.A. zur Sehschärfe ▪ Vorliegen einer stabile Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 12 Wochen) ▪ Alter: 4 - 10 Jahre	▪ Okuläre Abweichung > 8 pd ▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung ▪ Systemische Erkrankung ▪ Okklusion/Penalisation innerhalb der letzten 2 Wochen
Monokulares Training		
Monokulares Training vs. kein Training		
Ohne additiver Okklusion		
Iwata (2018)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie ▪ Bestkorrigierte Sehschärfe (logMAR) des amblyopen Auges $\geq 0,1$ und interokularer Unterschied ≥ 2 dpt ▪ Stabile Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption): nicht berichtet ▪ Alter 3 - 8 Jahre	▪ Strabismus ▪ Astigmatismus > 1,5 dpt ▪ Geistige Entwicklungsverzögerung ▪ Frühere Amblyopiebehandlung
Mit additiver Okklusion		
Dadeya (2016)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Sehschärfe^b (logMAR) des amblyopen Auges 0,6 - 1,0 ▪ Vorliegen einer stabile Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 6 Wochen) ▪ Alter: 4 - 7 Jahre	▪ Myopie > 6,0 dpt auf dem amblyopen Auge ▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung ▪ Frühere Amblyopiebehandlung
Monokulares Training vs. Scheintraining (digital vs. nicht digital)		
Jukes (2019)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Bestkorrigierte Sehschärfe (logMAR)) des amblyopen Auges $\geq 0,2$ und interokularer Unterschied von ≥ 2 Zeilen ▪ Vorliegen einer stabilen Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 6 Wochen) ▪ Alter: 2 - 7 Jahre	▪ Nicht in der Lage das Spiel zu spielen ▪ Risiko, einer Diplopieentwicklung ▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung ▪ Frühere Amblyopiebehandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ein-/Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
 (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Monokulares Training vs. Scheintraining (mit vs. ohne Stimulation)		
Kämpf (2001)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Sehschärfe k.A. ▪ Vorliegen einer stabilen Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption): nicht berichtet ▪ Alter: 6 - 14 Jahre	▪ Keine Einschränkung im Hinblick auf Okklusion/Penalisation
Bau (2012)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus ▪ Sehschärfe^b(logMAR) des amblyopen Auges 0,05 - 0,5 und interokularer Unterschied von ≥ 2 Zeilen ▪ Vorliegen einer stabilen Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption 4 Wochen) ▪ Alter: 4 - 10 Jahre	▪ Nicht in der Lage das Spiel zu spielen ▪ Systemische und/oder neurologische Erkrankungen ▪ Frühere Amblyopiebehandlung
Yeh (2021)	▪ Unilaterale Amblyopie verursacht durch Anisometropie ▪ Bestkorrigierte Sehschärfe (logMAR) des amblyopen Auges $\geq 0,1$ oder interokularer Unterschied von ≥ 2 Zeilen ▪ Vorliegen einer stabilen Sehschärfe vor Randomisierung (refraktive Adaption, keine Zeitangabe vorhanden) ▪ Alter: 4 - 8 Jahre	▪ Jegliche andere Sehstörung/Augenerkrankung
k. A.: keine Angabe; logMAR: Logarithmus des Minimum Angle of Resolution (kleines Auflösungsvermögen); dpt: Dioptrien; pd: Prismendioptrie; vs.: versus Yao 2020 ist eine 3-armige Studie und ist 2-mal in der Tabelle dargestellt. Nach der refraktiven Adaptionsphase musste eine stabile Sehschärfe (Sehschärfeänderung zur vorausgegangenen Messung $< 0,1$ logMAR oder < 5 Buchstaben oder < 1 Zeile) vorliegen, ansonsten wurden die Personen nicht in die Studie eingeschlossen.		

a Yao 2020 bezieht sich auf die Normsehschärfe und berichtet eine Sehschärfe des amblyopen Auges schlechter als 0,3 logMAR (Kinder von 3 bis 5 Jahren) und schlechter als 0,2 logMAR (Kinder älter als 6 Jahre).
 b Die Studie macht keine Angabe, ob es sich um die bestkorrigierte Sehschärfe handelt.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	Intervention	Vergleich
Dichoptisches Training		
Dichoptisches Training vs. kein Training		
Ohne additiver Okklusion		
Holmes (2019)		
N	69	69
Mittleres Alter in Jahren (SD)	9,6 (1,6)	9,6 (1,5)
Geschlecht weiblich, n (%)	30 (43%)	35 (51%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	27 (39%)	39 (56%)
Strabismus	15 (22%)	11 (16%)
Beides	27 (39%)	19 (28%)
Vorherige Behandlung (Okklusion und/oder andere Amblyopiebehandlung), n (%)		
Ja	65 (94%)	67 (97%)
Studienabbrecher, n (%)	1 (2%)	1 (2%)
Xiao (2022)		
N	51	54
Mittleres Alter in Jahren (SD)	6,2 (1,0)	6,0 (1,1)
Geschlecht weiblich, n (%)	19 (37%)	26 (48%)
Ursache der Amblyopie, n (%) ^a		
Anisometropie	27 (54%)	32 (59%)
Strabismus	8 (16%)	9 (17%)
Beides	15 (30%)	13 (24%)
Vorherige Behandlung (Okklusion und/oder andere Amblyopiebehandlung), n (%) ^a		
Ja	42 (84%)	40 (74%)
Studienabbrecher, n (%)	6 (12%)	9 (17%)
Mit additiver Okklusion		
Rajavi (2016)		
N	25	25
Mittleres Alter in Jahren (SD)	6,3 (2,0)	5,1 (1,6)
Geschlecht weiblich, n (%)	14 (56%)	11 (44%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	25 (100%)	25 (100%)
Vorherige Behandlung (nur Okklusion), n (%)		
Ja	11 (44%)	unklar ^b
Studienabbrecher, n (%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Yao (2020)		
N	29	38
Mittleres Alter in Jahren (SD)	6,2 (2,5)	6,0 (2,3)
Geschlecht weiblich, n (%)	14 (48%)	24 (63%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	29 (100%)	38 (100%)
Vorherige Behandlung (nur Okklusion), n (%)		
Ja	8 (28%)	8 (21%)
Studienabbrecher, n (%)	7 (24%)	8 (21%)
Dichoptisches Training vs. Scheintraining		
Gao (2018)		
N	30	32
Mittleres Alter in Jahren (SD)	12,1 (1,5)	11,8 (1,5)
Geschlecht weiblich, n (%)	11 (36,7%)	13 (40,6)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	10 (33%)	14 (44%)
Strabismus	6 (20%)	1 (3%)
Beides	14 (47%)	17 (53%)
Vorherige Behandlung, (%)	k.A. ^c	k.A. ^c
Ja		
Studienabbrecher, n (%)	10 (30%)	9 (28%)
Herbison (2016)		
N	26	25
Mittleres Alter in Jahren (SD)	6,0 (1,3)	5,6 (1,1)
Geschlecht weiblich, n (%)	9 (35%)	12 (48%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	3 (12%)	2 (8%)
Strabismus	6 (23%)	5 (20%)
Beides	17 (65%)	18 (72%)
Vorherige Behandlung (Okklusion und/oder andere Amblyopiebehandlung), n (%)		
Ja	20 (77%)	18 (72%)
Studienabbrecher, n ^d (%)	1 (4%)	3 (12%)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Dichoptisches Training vs. Okklusion		
Holmes (2016)		
N	190	195
Mittleres Alter in Jahren (SD)	8,4 (1,8)	8,6 (2,0)
Geschlecht weiblich, n (%)	98 (51%)	89 (46%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	107 (56%)	92 (47%)
Strabismus	22 (12%)	44 (23%)
Beides	61 (32%)	59 (30%)
Vorherige Behandlung (Okklusion und/oder andere Amblyopiebehandlung), n (%)		
Ja	145 (76%)	155 (79%)
Studienabbrecher, n (%)	13 (7%)	9 (5%)
Manh (2018)		
N	40	60
Mittleres Alter in Jahren (SD)	14,3 (1,1)	14,3 (1,1)
Geschlecht weiblich, n (%)	16 (40%)	26 (43%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	22 (55%)	29 (48%)
Strabismus	5 (13%)	9 (15%)
Beides	13 (32%)	22 (37%)
Vorherige Behandlung (Okklusion und/oder andere Amblyopiebehandlung), n (%)		
Ja	31 (77%)	53 (88%)
Studienabbrecher, n (%)	1 (3%)	4 (7%)
Rajavi (2019)		
N ^e	19 (17)	19(21)
Mittleres Alter in Jahren (SD)	6,5 (2,0)	7,6 (1,6)
Geschlecht weiblich, n (%)	8 (47%)	14 (67%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	k.A.	k.A.
Strabismus		
Beides		
Vorherige Behandlung (nur Okklusion), n (%)		
Ja	16 (94%)	14 (67%)
Studienabbrecher, n (%)	2 (11%)	0 (0%)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Birch (2020)		
N	24	24
Mittleres Alter in Jahren (SD)	6,7 (1,8)	7,0 (1,8)
Geschlecht weiblich, n (%)	8 (334%)	8 (33%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	13 (54%)	14 (58%)
Strabismus	11 (46%)	10 (42%)
Vorherige Behandlung (nur Okklusion), n (%)		
Ja	14 (58%)	14 (58%)
Studienabbrecher, n (%)	1 (4,2%)	0(0%)
Yao (2020)		
N	36	38
Mittleres Alter in Jahren (SD)	6,5 (2,8)	6,0 (2,3)
Geschlecht weiblich, n (%)	16 (44%)	24 (63%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	36 (100%)	38 (100%)
Vorherige Behandlung (nur Okklusion), n (%)		
Ja	11 (31%)	8 (21%)
Studienabbrecher, n (%)	3 (8%)	8 (21%)
Rajavi (2021)		
N	29	29
Mittleres Alter in Jahren (SD)	6,7 (1,9)	7,6 (1,7)
Geschlecht weiblich, n (%)	11 (38%)	14 (48%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	5 (17%)	7 (24%)
Strabismus	8 (28%)	10 (35%)
Beides	16 (55%)	12 (36%)
Vorherige Behandlung, n (%)		
Ja	k.A.	k.A.
Studienabbrecher, n (%)	4 (14%)	4 (14%)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Monokulares Training		
Monokulares Training vs. kein Training		
Ohne additiver Okklusion		
Iwata (2018)		
N	23	23
Mittleres Alter in Jahren (SD)	4,8 (1,2)	4,9 (1,1)
Geschlecht weiblich, n (%)	k.A.	k.A.
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	23 (100%)	23 (100%)
Vorherige Behandlung, n (%)		
Ja	0 (0%)	0 (0%)
Studienabbrecher, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Mit additiver Okklusion		
Dadeya (2016)		
N	20	20
Mittleres Alter in Jahren (SD)	6,0 (1,0)	5,8 (1,2)
Geschlecht weiblich, n (%)	9 (45%)	10 (50%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	3 (15%)	5 (25%)
Strabismus	9 (45%)	6 (30%)
Beides	8 (40%)	9 (45%)
Vorherige Behandlung, n (%)		
Ja	0 (0%)	0 (0%)
Studienabbrecher, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Monokulares Training vs. Scheintraining (digital vs. nicht digital)		
Jukes (2019)		
N	20	20
Mittleres Alter in Jahren (SD)	4,4 (1,3)	4,1 (1,8)
Geschlecht weiblich, n (%)	8 (80%)	5 (50%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	5 (50%)	2 (20%)
Strabismus	2 (20%)	7 (70%)
Beides	3 (30%)	1 (10%)
Vorherige Behandlung (nur Okklusion), n (%)		
Ja	0 (0%)	0 (0%)
Studienabbrecher, n (%)	1 (10%)	1(10%)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Monokulares Training vs. Scheintraining (mit vs. ohne Stimulation)		
Kämpf (2001)		
N	7	7
Mittleres Alter in Jahren (SD)	7 (k.A.)	9 (k.A.)
Geschlecht weiblich, n (%)	k.A.	k.A.
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	3 (43%)	4 (57%)
Strabismus	3 (43%)	2 (29%)
Beides	1 (14%)	1 (14%)
Vorherige Behandlung (nur Okklusion), n (%)		
Ja	7 (100%)	3 (43%)
Studienabbrecher, n (%)	k.A.	k.A.
Bau (2012)		
N	8	7
Mittleres Alter in Jahren (SD)	6,0 (k.A.)	6,8 (k.A.)
Geschlecht weiblich, n (%)	k.A.	k.A.
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	7 (87%)	3 (42%)
Strabismus	0 (0%)	2 (29%)
Beides	1 (13%)	2 (29%)
Vorherige Behandlung, n (%)		
Ja	0 (0%)	0 (0%)
Studienabbrecher, n (%)	k.A.	k.A.
Yeh (2021)		
N	15	15
Mittleres Alter in Jahren (SD)	5,47 (0,39)	5,40 (0,32)
Geschlecht weiblich, n (%)	10 (67%)	8 (53%)
Ursache der Amblyopie, n (%)		
Anisometropie	15 (100%)	15 (100%)
Vorherige Behandlung, n (%)		
Ja	k.A.	k.A.
Studienabbrecher, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; vs.: versus ; w: weiblich		
Yao 2020 ist eine 3-armige Studie und ist 2-mal in der Tabelle dargestellt.		

a Xiao 2022 berichtet, dass in der Interventionsgruppe für eine Person die „Baselinedaten“ gefehlt haben, daher addieren sich die numerischen Werte der Studiencharakteristika (Ursache der Amblyopie,

Vorbehandlung) zu N=50 (Baselinedaten vorhanden) und nicht N=51 (randomisiert). Diese Studie berichtet als einzige, wie viele Personen bereits eine Strabismusoperation hatten (7/50 Interventionsgruppe vs. 1/54 Kontrollgruppe).

b Rajavi 2016 macht widersprüchliche Angaben.

c Gao 2018 liefert zwar Informationen, wie viele der Teilnehmenden eine Okklusionsbehandlung, eine optische Korrektur oder eine Behandlung mit Atropin erhalten haben, aber es gibt Mehrfachnennungen und es bleibt insgesamt unklar, wie viele der Teilnehmenden schon eine vorherige Behandlung hatten.

d Diese Angaben beziehen sich auf Behandlungsende (6 Wochen).

e Rajavi 2019 berichtet, dass in der Interventionsgruppe 2 Kinder während dem Follow-up ausgeschieden sind, in der Kontrollgruppe sind dafür 2 Kinder neu hinzugekommen (nach Randomisation) – ohne weitere Erläuterung der Studienautoren.

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz Verdeckung der Gruppenzuteilung		Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung Kein Fehlen sonstiger Aspekte Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial		
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
Dichoptisches Training							
Dichoptisches Training vs. kein Training							
Ohne additiver Okklusion							
Holmes (2019)	ja	ja	nein	unklar ^a	ja ^b	ja ^c	hoch
Xiao (2022)	ja	ja	nein	unklar ^a	ja ^b	ja ^c	hoch
Mit additiver Okklusion							
Rajavi (2016)	ja	ja	nein	nein	ja ^b	ja ^c	hoch
Yao (2020)	ja	unklar ^d	nein	unklar ^a	ja ^b	ja ^c	hoch
Dichoptisches Training vs. Scheintraining							
Herbison (2016)	ja	unklar	nein	unklar	ja ^b	ja ^c	hoch
Gao (2018)	ja	ja ^e	ja	ja	ja ^b	ja ^c	niedrig
Dichoptisches Training vs. Okklusion							
Holmes (2016)	ja	ja	nein	unklar ^a	ja ^b	ja ^c	hoch
Manh (2018)	ja	ja	nein	nein	ja ^b	nein ^f	hoch
Rajavi (2019)	ja	ja	nein	nein	ja ^b	nein ^g	hoch
Birch (2020)	ja	unklar ^d	nein	nein	ja ^b	ja ^c	hoch
Yao (2020)	ja	unklar ^d	nein	unklar ^a	ja ^b	ja ^c	hoch
Rajavi (2021)	ja	ja	nein	nein	ja ^b	ja ^c	hoch
Monokulares Training							
Monokulares Training vs. kein Training							
Ohne additiver Okklusion							
Iwata (2018)	ja	unklar ^d	nein	nein	unklar ^h	ja ^c	hoch
Mit additiver Okklusion							
Dadeya (2016)	unklar ⁱ	unklar ^d	nein	nein	unklar ^h	ja ^c	hoch

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fortsetzung)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz		Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung		Kein Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
	Verdeckung der Gruppenzuteilung		Patientin / Patient	Behandelnde Personen				
Monokulares Training vs. Scheintraining (digital vs. nicht digital)								
Jukes (2019)	ja	unklar ^d	nein	nein	unklar ^h	ja ^c		hoch
Monokulares Training vs. Scheintraining (mit vs. ohne Stimulation)								
Kämpf (2001)	unklar ⁱ	unklar ^d	ja	nein	unklar ^h	unklar ^j		hoch
Bau (2012)	ja	unklar ^d	ja	nein	unklar ^h	unklar ^j		hoch
Yeh (2021)	unklar ⁱ	unklar ^d	ja	unklar ^a	ja ^b	ja ^c		hoch
vs.: versus								
Yao 2020 ist eine 3-armige Studie und ist 2-mal in der Tabelle dargestellt.								

a Verblindung: Unklar ob behandelnde Person verblindet war.

b Studienregister (selektives Berichten): Das Studienprotokoll und/oder der Studienregistereintrag ist verfügbar, und alle wesentlichen vorab festgelegten Endpunkte/Analysen werden berichtet.

c Sonstige Aspekte: Flowchart vorhanden und Ausschlussgründe transparent berichtet.

d Allocation concealment: Kein Allocation concealment oder es liegen nicht alle Kriterien vor, um eine Verzerrung ausschließen zu können.

e Allocation concealment: Unterschiedliche Angaben zwischen Studienprotokoll und Vollpublikation. Der Kontakt mit dem korrespondierenden Autor bestätigte am 19.01.2022, dass die Angaben in der Vollpublikation missverständlich/falsch waren. Die Angaben im Protokoll sind korrekt und Selektionsbias kann ausgeschlossen werden.

f Sonstige Aspekte: Die Studie von Manh (2018) wurde frühzeitig (nach 16 Wochen) beendet. Gründe dafür waren (i) Probleme bei der Therapieeinhaltung beim binokularen Sehtraining (vergleiche Abschnitt A3.3.8) und (ii) die Ergebnisse der Zwischenanalyse, welche eine Überlegenheit der Okklusionsbehandlung im Vergleich zum dichoptischen Training zeigte (vergleiche Abschnitt A3.3.2).

g Sonstige Aspekte: Rajavi (2019) berichtet, dass 2 Personen retrospektiv in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden.

h Studienregister / selektives Berichten: Es liegen keine Information zu den geplanten Endpunkten (weder Studienprotokoll noch Studienregistereintrag verfügbar) vor.

i Randomisierung: Die Studien werden zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch (Kämpf 2001, Yeh 2021) oder wurden ungenügend genau angegeben (Dadeya 2016) angegeben.

j Sonstige Aspekte: Kein Flowchart vorhanden und die Autoren machen keine expliziten Angaben, ob alle randomisierten/eingeschlossenen Personen, auch an den Abschlussuntersuchungen teilnahmen.

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Da es sich bei allen berichteten Endpunkten um subjektive Endpunkte handelt, die von den Patientinnen und Patienten selbst beurteilt bzw. berichtet wurden, erfolgte eine gemeinsame Einschätzung des Verzerrungspotenzials, die in Tabelle 15 dargestellt wird.

Tabelle 15: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Dichoptisches Training						
Dichoptisches Training vs. kein Training						
Ohne additiver Okklusion						
Holmes (2019)	hoch	ja	ja ^a	ja ^b	ja	hoch
Xiao (2022)	hoch	ja	ja ^c	ja ^b	ja	hoch
Mit additiver Okklusion						
Rajavi (2016)	hoch	nein	ja ^d	ja ^b	ja	hoch
Yao (2020)	hoch	ja	nein ^e	ja ^b	ja	hoch
Dichoptisches Training vs. Scheintraining						
Gao (2018/21)	niedrig	ja	ja ^c	ja ^b	ja	niedrig
Herbison (2016)	hoch	ja	nein ^f	ja ^b	ja	hoch
Dichoptisches Training vs. Okklusion						
Holmes (2016)	hoch	ja	ja ^a	ja ^b	ja	hoch
Manh (2018)	hoch	nein	ja ^a	ja ^b	ja	hoch
Rajavi (2019)	hoch	nein	nein ^f	ja ^b	ja	hoch
Birch (2020)	hoch	nein	ja ^d	ja ^b	ja	hoch
Yao (2020)	hoch	ja	nein ^e	ja ^b	ja	hoch
Rajavi (2021)	hoch	nein	nein ^f	ja ^b	ja	hoch
Monokulares Training						
Monokulares Training vs. kein Training						
Ohne additiver Okklusion						
Iwata (2018)	hoch	nein	ja ^d	unklar ^g	ja	hoch
Mit additiver Okklusion						
Dadeya (2016)	hoch	nein	ja ^d	unklar ^g	ja	hoch

Tabelle 15: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (Fortsetzung)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkte	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Monokulares Training vs. Scheintraining (digital vs. nicht digital)						
Jukes (2019)	hoch	ja	nein ^f	unklar ^g	ja	hoch
Monokulares Training vs. Scheintraining (mit vs. ohne Stimulation)						
Kämpf (2001)	hoch	ja	unklar ^h	unklar ^g	ja	hoch
Bau (2012)	hoch	ja	unklar ^h	unklar ^g	ja	hoch
Yeh 2021	hoch	ja	ja ^d	ja ^b	ja	hoch
ITT: Intention to treat; vs.: versus Yao 2020 ist eine 3-armige Studie und ist 2-mal in der Tabelle dargestellt.						

- a ITT-Auswertung: Holmes 2016, Holmes 2019 und Manh 2018 berichten, dass der Anteil der Studienabbrecherinnen und -abbrecher zwischen 2% und 7% lag. Im Methodenteil der jeweiligen Studie wurde (detailliert) berichtet, dass für die Auswertung zum längsten Beobachtungszeitpunkt ITT-Analysen zur Anwendung gekommen sind.
- b Studienregister / selektives Berichten: Das Studienprotokoll, der Studienregistereintrag ist verfügbar, und alle wesentlichen vorab festgelegten Endpunkte und Analysen werden in der Publikation berichtet.
- c ITT-Auswertung: Bei Xiao 2022 lag der Anteil der Studienabbrecherinnen und -abbrecher zwischen 12% und 17%. Die Ergebnisse wurden mit der ITT-Analyse ausgewertet. Bei Gao 2018 lag die Anzahl der Studienabbrecherinnen und -abbrecher zwischen 28% und 30%. Die Studienautoren prüften die Ergebnisse mit verschiedenen ITT-Verfahren, die ähnliche nicht signifikante Ergebnisse lieferten.
- d ITT-Auswertung: Alle Personen, die laut Autoren in die Studie eingeschlossen wurden, wurden auch in den Analysen berücksichtigt.
- e ITT-Auswertung: Yao 2020 berichtet, dass der Anteil der Studienabbrecherinnen und -abbrecher und nach Randomisation ausgeschlossenen Personen in der Okklusionsgruppe bei 21% (8/38), in der Gruppe: Binokulares Training + Okklusion bei 24% (7/29) und in der Gruppe: Binokulares Training bei 8% (3/36) lag. Ein Großteil der Personen, die die Studie abbrachen, gaben keine Gründe an. Darüber hinaus berichten die Studienautoren: „all analyses included only participants completing the 3-months follow-up with an ITT-approach“, ohne auf diesen „ITT-approach“ näher einzugehen.
- f ITT-Auswertung: In den Studien variierte der Anteil der Studienabbrecherinnen und -abbrecher zwischen 0% und 14%. Es wurden nur die Personen in der Auswertung berücksichtigt, die zu den jeweiligen Untersuchungsterminen erschienen.
- g Studienregister / selektives Berichten: Es liegen keine Information zu den geplanten Endpunkten (weder Studienprotokoll noch Studienregistereintrag verfügbar) vor.
- h Kein Flowchart vorhanden und die Autoren machen keine expliziten Angaben, ob alle randomisierten/eingeschlossenen Personen, auch an den Abschlussuntersuchungen teilnahmen.

A3.3.2 Bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges

Ergebnisse zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe des amblyopen Auges stratifiziert nach Intervention und Vergleichsintervention sind Tabelle 16 zu entnehmen.

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetiger Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe (amblyopes Auge)

Studie / Alter der Teilnehmenden (Jahre)	Zeitpunkt (Wochen)	N	Werte Studienbeginn (logMAR)		Werte Studienende (logMAR)		Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ^a		Intervention vs. Vergleich ^b
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD [95 %-KI] oder[p-Wert]
Dichoptisches Training									
Dichoptisches Training vs. kein Training									
Ohne additiver Okklusion									
Holmes (2019) / 7 -12									
Intervention	8	69	0,50		0,45		-0,05		0,00 [p = 0,71] (adjustiert Visus)
Kontrolle		69	0,52	k.A.	0,47	k.A.	-0,05	k.A.	
Intervention	4	69	0,50		0,47		-0,03	0,13	>0,00 [-0,04; +0,04]
Kontrolle		69	0,52	k.A.	0,47	k.A.	-0,03	0,10	
Xiao (2022) / 4-7									
Intervention	12	45	0,54	0,21	0,36	0,23	-0,18	0,16	-0,10 [-0,16; -0,04]
Kontrolle		45	0,50	0,19	0,41	0,21	-0,09	0,14	
Intervention	8	46	0,54	0,21	0,38	0,21	-0,16	0,13	-0,05 [-0,10; +0,01]
Kontrolle		45	0,50	0,19	0,39	0,25	-0,11	0,17	
Intervention	4	48	0,54	0,21	0,42	0,21	-0,12	0,12	-0,08 [-0,13; -0,02]
Kontrolle		46	0,50	0,19	0,46	0,24	-0,04	0,18	

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetiger Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe (amblyopes Auge) (Fortsetzung)

Studie / Alter der Teilnehmenden (Jahre)	Zeitpunkt (Wochen)	N	Werte Studienbeginn (logMAR)		Werte Studienende (logMAR)		Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ^a		Intervention vs. Vergleich ^b
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD [95 %-KI] oder[p-Wert]
Mit additiver Okklusion									
Rajavi (2016) / 3 - 10									
Intervention	4	25	0,34	0,14	0,17	0,14	-0,17	0,14	-0,11 [-0,17; -0,05]
Kontrolle		25	0,33	0,17	0,26	0,17	-0,06	0,08	
Yao (2020) / 3 - 13									
Intervention	12	22	0,51	0,25	0,23	0,18	-0,30 ^c	0,21	-0,02 [-0,14; +0,10]
Kontrolle		30	0,46	0,23	0,18	0,12	-0,28	0,23	
Dichoptisches Training vs. Scheintraining									
Herbison (2016) / 4 - 8									
Intervention	10	26	0,49	0,17	0,42	k.A.	-0,07 ^c	0,03	-0,01 [-0,08; +0,06]
Kontrolle		24	0,50	0,20	0,44		-0,06 ^c	0,02	
Intervention	6	25	0,49	0,17	0,43	k.A.	-0,06	0,02	-0,02 [-0,07; +0,03] (Behandlungsende)
Kontrolle		22	0,50	0,20	0,47		-0,03	0,02	
Intervention	3	26	0,49	0,17	0,44	k.A.	-0,05	0,02	-0,03 [-0,08; +0,01] (adjustiert Visus)
Kontrolle		25	0,50	0,20	0,48		-0,02	0,02	
Gao (2018) / 7 - 12									
Intervention	6	22	0,54	0,17	k.A.		-0,05	0,13	+0,06 [-0,02; +0,14]^d (adjustiert Visus)
Kontrolle		23	0,54	0,19			-0,11	0,13	
Intervention	13 - 17	8	0,62	0,10	k.A.		-0,06	0,07	-0,01 [-0,08; +0,06]
Kontrolle		9	0,56	0,18				-0,05	

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetiger Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe (amblyopes Auge) (Fortsetzung)

Studie / Alter der Teilnehmenden (Jahre)	Zeitpunkt (Wochen)	N	Werte Studienbeginn (logMAR)		Werte Studienende (logMAR)		Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ^a		Intervention vs. Vergleich ^b
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD [95 %-KI] oder[p-Wert]
Dichoptisches Training vs. Okklusion									
Holmes (2016) / 5 - 12	16								
Intervention		190	0,52	0,17	0,41	0,21	-0,11	0,15	+0,03 [>0,00; +0,05] (adjustiert Alter, Visus)
Kontrolle		195	0,48	0,16	0,35	0,20	-0,14	0,13	
Intervention		39	0,53	0,19	k.A.		-0,19 ^c	0,18	+0,01 [-0,06; +0,08]
Kontrolle		49	0,45	0,13			-0,20 ^c	0,14	
Intervention		138	0,51	0,17	k.A.		-0,08 ^c	0,12	+0,03 [<0,00; +0,06]
Kontrolle		137	0,50	0,17			-0,11 ^c	0,11	
Manh (2018) / 13 - 16	16								
Intervention		40	k.A.		k.A.		-0,07	0,36	+0,06 [-0,04; +0,16]
Kontrolle	60	-0,13					0,04		
Rajavi (2019) / 3 - 10	4								
Intervention		17	0,29	0,22	0,22	0,16	-0,08	0,09	+0,01 [-0,05; +0,07]
Kontrolle	21	0,23	0,13	0,14	0,10	-0,09	0,09		
Birch (2020) / 4 - 10	2								
Intervention		23	0,48	0,17	0,33	k.A.	-0,15	0,08	-0,08 [-0,13; -0,03]
Kontrolle	24	0,49	0,15	0,42		-0,07	0,08		
Yao (2020) / 3 - 13	12								
Intervention		33	0,49	0,29	0,31	0,18	-0,18 ^c	0,23	+0,10 [-0,01; +0,21]
Kontrolle	30	0,46	0,23	0,18	0,12	-0,28 ^c	0,23		

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetiger Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe (amblyopes Auge) (Fortsetzung)

Studie / Alter der Teilnehmenden (Jahre)	Zeitpunkt (Wochen)	N	Werte Studienbeginn (logMAR)		Werte Studienende (logMAR)		Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ^a		Intervention vs. Vergleich ^b
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD [95 %-KI] oder [p-Wert]
Rajavi (2021) / 4 - 10									
Intervention	4	25	0,30	0,03	0,23	0,03	-0,07	0,02	
Kontrolle		25	0,40	0,03	0,32	0,03	-0,08	0,01	+0,01 [$<0,00$; +0,02] ^e
Monokulares Training									
Monokulares Training vs. kein Training									
Ohne additiver Okklusion									
Iwata (2018) / 3 - 8									
Intervention	12	23	0,24	0,09	0,09	0,09	-0,14		
Kontrolle		23	0,24	0,08	0,14	0,08	-0,10	k.A.	-0,04 [p < 0,0001]
Intervention	24	23	0,25	0,09	-0,05	0,09	-0,30		
Kontrolle		23	0,24	0,08	0,05	0,08	-0,19	k.A.	-0,11 [p < 0,0001]
Mit additiver Okklusion									
Dadeya (2016) / 4-10									
Intervention	12	20	0,89	0,16	0,46	0,22	-0,43	0,16	
Kontrolle		20	0,84	0,19	0,55	0,21	-0,30	0,16	-0,13 [-0,20; -0,03]
Intervention	9	20	0,89	0,16	0,55	0,20	-0,34	0,15	
Kontrolle		20	0,84	0,19	0,66	0,24	-0,19	0,14	-0,15 [-0,24; -0,06]
Intervention	6	20	0,89	0,16	0,61	0,19	-0,27	0,12	
Kontrolle		20	0,84	0,19	0,71	0,23	-0,14	0,14	-0,13 [-0,21; -0,05]
Intervention	3	20	0,89	0,16	0,70	0,19	-0,19	0,13	
Kontrolle		20	0,84	0,19	0,77	0,22	-0,08	0,10	-0,11 [-0,18; -0,04]

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetiger Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe (amblyopes Auge) (Fortsetzung)

Studie / Alter der Teilnehmenden (Jahre)	Zeitpunkt (Wochen)	N	Werte Studienbeginn (logMAR)		Werte Studienende (logMAR)		Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ^a		Intervention vs. Vergleich ^b
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD [95 %-KI] oder[p-Wert]
Monokulares Training vs. Scheintraining (digital vs. nicht digital)									
Jukes (2019) / 2-7									
Intervention	7	9	0,59	0,30	0,44	0,22	-0,15 ^c	0,18	<i>+0,03 [-0,11; +0,18]</i>
Kontrolle		9	0,71	0,25	0,53	0,26	-0,18 ^c	0,12	
Monokulares Training vs. Scheintraining (mit vs. ohne Stimulation)									
Bau (2012) / 4-10									
Intervention	4	8	0,84	0,32	0,62	0,18	-0,22	0,21	<i>-0,02 [-0,20; +0,16]</i>
Kontrolle		7	0,71	0,23	0,51	0,18	-0,20	0,16	
Kämpf (2001) / 6-14									
Intervention	2	7	k.A.	0,26	k.A.	0,32	-0,19	0,13	<i>-0,12 [-0,25; +0,01]^f</i>
Kontrolle		7		0,52	k.A.	0,55	-0,07	0,11	
Yeh (2021) / 4-8									
Intervention	24	15	0,35	0,06	0,08	k.A.	-0,27	0,04	“statistisch signifikant“
Kontrolle		15	0,28	0,03	k.A.		k.A.	k.A.	
BCVA: best-corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe); J.: Jahre; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des Minimum Angle of Resolution (kleines Auflösungsvermögen); MD: Mittlere Differenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angabe zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. SD: Standardabweichung; vs.: versus Yao 2020 ist eine 3-armige Studie und ist 2-mal in der Tabelle dargestellt.									

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetiger Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe (amblyopes Auge) (Fortsetzung)

Alle kursiv dargestellten Werte basieren auf eigenen Berechnungen, die wie folgt durchgeführt wurden: KI mit R Meta und fehlende SDs nach den Cochrane Methoden (<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-06#section-6-5-2-2>). Darüber hinaus wurde die Sehschärfe (falls erforderlich) von Buchstaben oder Zeilenangaben in logMAR umgerechnet. Dabei ist anzumerken, dass in den meisten Studien, die Sehschärfe mit „Minimum Angle of Resolution (MAR)“ angegeben wurde. Bei MAR handelt es sich um den Kehrwert der Sehschärfe. Bei Prüfung mit dem Landoltring entspricht MAR genau der Lückengröße in Bogenminuten. Erfolgt eine Mittelung des Auflösungsvermögens wird der Logarithmus von MAR verwendet „logMAR“: $MAR = 1/\text{Sehschärfe}$ und $\log MAR = \log(1/\text{Sehschärfe})$ und $\log MAR = -\log \text{Sehschärfe}$.

Fett dargestellte Werte deuten auf einen statistisch signifikanten Effekt hin.

Für die Vergleichbarkeit der Sehschärfeangaben: 0,1 logMAR entsprechen 1 Zeile oder 5 Buchstaben.

a Wenn nicht anders angegeben, ITT-Auswertung.

b Mittlere Differenz (MD) in logMAR: „-“ Vorzeichen, zugunsten Intervention; „+“ Vorzeichen, zugunsten Kontrolle. P-Wert nur angegeben, wenn kein 95%-KI berechenbar.

c Es wurden nur die Personen ausgewertet, die an der Abschlussuntersuchung teilnahmen.

d In die Studie von Gao 2018 wurden Kinder, Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen und die Sehschärfe wurden altersstratifiziert berichtet. Für die Altersgruppe 7 bis 12 Jahre wurde der Effektschätzer mit der „Last Value Carried Forward“ ITT-Analyse berichtet. Dabei wurde angenommen, dass bei den Personen mit fehlenden Daten keine Änderung der Sehschärfe vorlag. Darüber hinaus berichteten die Autoren auch Ergebnisse nach der „complete case analyses“ (dabei wurden die fehlenden Daten nicht berücksichtigt und der „per protocol analyses“. In keiner der Analysen wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt.

e Rajavi 2021 berichtet, dass die Interventionsgruppe nach Adjustierung für den Ausgangsvisus um 10% besser abschnitt, die Änderung jedoch nicht signifikant war. Diese Aussage wurde jedoch ohne Angabe von numerischen Daten gemacht. Die in der Nutzenbewertung berichtete Effektstärke und das Konfidenzintervall beziehen sich auf selbstberechnete nicht adjustierte Werte.

f Kämpf 2001 hat in der Studie eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, in der er einen signifikanten Effekt gefunden hat, aber er hat nur F-Statistik und p-Wert berichtet. Der hier dargestellt Wert die Änderung im Vergleich zu Studienbeginn und wurde selbst errechnet.

A3.3.3 Binokularsehen

Ergebnisse zum Endpunkt Binokularsehen stratifiziert nach Intervention und Vergleichsintervention sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Ergebnisse – Stetiger Endpunkt: Binokularsehen (Stereosehen)

Studie / Alter der Teilnehmenden (Jahre)	Zeitpunkt (Wochen)	N	Werte Studienbeginn (log, Winkelsekunden)		Werte Studienende (log, Winkelsekunden)		Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ^a		Intervention vs. Vergleich ^b
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD [95 %-KI] Oder p-Wert
Dichoptisches Training									
Dichoptisches Training vs. kein Training									
Ohne additiver Okklusion									
Holmes (2019) / 7-12	4/8	138	Randot Preschool Stereoacuity Test/Butterfly Test: „kein Unterschied“						
Xiao (2022) / 4 - 7									
Intervention	12	51	3,27	0,65	3,24	0,73	-0,02	0,64	Titmus Test <i>+0,06 [-0,15; +0,27]^c</i>
Kontrolle		54	3,09	0,75	3,01	0,73	-0,08	0,46	
Mit additiver Okklusion									
Yao (2020) / 3 - 13									
Intervention	12	22	2,78	0,78	2,16	0,65	0,62 ^d	0,68	Titmus Test <i>+0,38 [+0,06; +0,70]</i>
Kontrolle		30	2,46	0,63	2,22	0,42	0,24 ^d	0,43	
Dichoptisches Training vs. Scheintraining									
Herbison (2016) / 4 - 8	3/6/10	50/47/51	Frisby Test: „Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor“						

Tabelle 17: Ergebnisse – Stetiger Endpunkt: Binokularsehen (Stereosehen) (Fortsetzung)

Studie / Alter der Teilnehmenden (Jahre)	Zeitpunkt (Wochen)	N	Werte Studienbeginn (log, Winkelsekunden)		Werte Studienende (log, Winkelsekunden)		Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ^a		Intervention vs. Vergleich ^b
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD [95 %-KI] oder[p-Wert]
Dichoptisches Training vs. Okklusion									
Holmes (2016) / 5 - 12			Median				Median		
Intervention	16	176	3,30	k.A.	k.A.		0,00 ^d	k.A.	Randot Preschool Stereoacuity Test/Butterfly Test: „kein Unterschied“
Kontrolle		186	2,90				0,00 ^d		
Manh (2018) / 13 - 16							Median		
Intervention	16	39	k.A.		k.A.		0,00 ^d	k.A.	Randot Preschool Stereoacuity Test/Butterfly Test: „kein Unterschied“
Kontrolle		56					0,00 ^d		
Rajavi (2019) / 3 - 10									
Intervention	4	17	2,60	1,78	2,30	1,60	0,30 ^d	k.A.	Titmus Test: „kein Unterschied, p=0,231“
Kontrolle		21	3,48	2,52	3,48	2,19	0,00 ^d		
Birch (2020) / 4 - 10^e			Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Intervention	2	13	4,00	2,9;4,0	4,00	2,6;4,0	0,00	0,0;0,0	Randot Preschool Stereoacuity Test/Butterfly Test: „kein Unterschied“
Kontrolle		14	4,00	2,6;4,0	4,00	2,6;4,0	0,00	0,0;0,0	
Yao (2020) / 3 - 13									
Intervention	12	33	2,69	0,70	2,25	0,40	0,44	0,75	Titmus Test: +0,20 [-0,10; +0,50]
Kontrolle		30	2,46	0,63	2,22	0,42	0,24	0,43	

Tabelle 17: Ergebnisse – Stetiger Endpunkt: Binokularsehen (Stereosehen) (Fortsetzung)

Studie / Alter der Teilnehmenden (Jahre)	Zeitpunkt (Wochen)	N	Werte Studienbeginn (log, Winkelsekunden)		Werte Studienende (log, Winkelsekunden)		Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ^a		Intervention vs. Vergleich ^b
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Monokulares Training									
Monokulares Training vs. Scheintraining (mit vs. ohne Stimulation)									
Bau (2012) / 4-10	4	15	Titmus Test und Bagolini Test: „Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Änderungen im Binokularsehen und der Gruppenzugehörigkeit konnte nicht gefunden werden, p=0,4“						
IQR: Interquartile Range; J.: Jahre; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angabe zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren; SD: Standardabweichung; vs.: versus Yao 2020 ist eine 3-armige Studie und ist 2-mal in der Tabelle dargestellt. Alle <i>kursiv</i> dargestellten Werte basieren auf eigenen Berechnungen und sind gerundet dargestellt.									

a Wenn nicht anders angegeben, ITT-Auswertung.

b Mittlere Differenz (MD) in log Winkelsekunden: „+“ Vorzeichen, zugunsten Intervention; „-“ Vorzeichen, zugunsten Kontrolle.

c Darüber hinaus wurden zu keinem der anderen Messzeitpunkte (4 und 8 Wochen) signifikante Unterschiede berichtet.

d Es wurden nur die Personen ausgewertet, die an der Abschlussuntersuchung teilnahmen. Eine ITT-Analyse wurde nicht beschrieben.

e Die Daten zum Binokularsehen stammen aus der Publikation Kelly 2016 (Zusatzpublikation).

A3.3.4 Weitere relevante Endpunkte zum Sehvermögen

Keine Studie berichtete Daten zu weiteren relevanten Endpunkten zum Sehvermögen, was vor allem darauf zurückzuführen ist, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung nur Studien zur Indikation Amblyopie identifiziert wurden. Studienergebnisse zu anderen relevanten entwicklungsbedingten Sehstörungen (Refraktionsanomalien und Strabismus), aus denen Daten zu weiteren relevante Endpunkten, wie zum Beispiel der Myopieprogression, ableitbar wären, sind bisher nicht veröffentlicht (Tabelle 10).

A3.3.5 Unerwünschte Ereignisse

Nachfolgende Tabelle 18 gibt einen Überblick über unerwünschte Ereignisse, die während der Studiendurchführung (Behandlungsdauer) über alle Vergleiche hinweg auftraten. Da nicht davon auszugehen ist, dass Unterschiede zwischen den verschiedenen Sehtrainingsverfahren im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen vorhanden sind und unerwünschte Ereignisse nur vereinzelt beobachtet wurden, wird auf eine Interventionsstratifizierte Darstellung bei diesem Endpunkt verzichtet.

Angaben zu unerwünschten Ereignissen nach Beendigung der Behandlung wurden in den Studien nicht berichtet. Alle eingeschlossenen Studien untersuchen Kinder und Jugendliche mit Amblyopie. Zu anderen Indikationen (Refraktionsanomalien und Strabismus) wurden keine Studien identifiziert.

Tabelle 18: Ergebnisse – Dichotomer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschtes Ereignis	Studie	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich RR [95 %-KI]
		N	n	(%)	N	n	(%)	
		ausgewertet	mit Ereignis		ausgewertet	mit Ereignis		
Indikation: Amblyopie								
Doppelbilder	Herbison (2016) ^a	26	1	(4)	24	0	(0)	2,78 [0,12; 65,08]
	Holmes (2016)	182	16	(9)	188	7	(4)	2,36 [0,99; 5,60]
	Holmes (2019) ^b	67	2	(3)	69	0	(0)	5,15 [0,25; 105,26]
	Manh (2018)	39	2	(5)	56	2	(4)	1,44 [0,21; 9,76]
	Xiao (2022)	51	0	(0)	54	1	(2)	0,35 [0,01; 8,46]
Asthenopie und Kopfschmerzen	Xiao (2022)	51	4	(8)	54	1	(2)	4,24 [0,49; 36,64]
Abnahme Sehschärfe (amblyopes Auge)	Herbison (2016) ^a	26	0	(0)	25	2	(8)	0,19 [0,01; 3,82]
	Xiao (2022)	56	2	(4)	54	4	(7)	0,48 [0,09; 2,52]
	Rajavi (2016)	25	0	(0)	25	0	(0)	Nicht berechenbar
Abnahme Sehschärfe (Führungsauge)	Xiao (2022)	51	2	(4)	54	0	(0)	4,82 [0,24; 98,24]
Neu diagnostizierter Strabismus ^c	Holmes (2016)	182	16	(9)	188	11	(6)	1,50 [0,72; 3,15]
	Holmes (2019)	67	9	(13)	69	9	(13)	1,03 [0,44; 2,4]
	Manh (2018)	39	3	(8)	56	3	(5)	1,44 [0,31; 6,75]
	Xiao (2022)	51	3	(6)	54	3	(6)	1,06 [0,22; 5,01]

Tabelle 18: Ergebnisse – Dichotomer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Fortsetzung)

Unerwünschtes Ereignis	Studie	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich RR [95 %-KI]
		N ausgewertet	n mit Ereignis	(%)	N ausgewertet	n mit Ereignis	(%)	
Übelkeit oder Schwindel	Xiao (2022)	51	1	(2)	54	0	(0)	3,17 [0,13; 76,16]
Verstärktes Augenzwinkern	Xiao (2022)	51	1	(2)	54	0	(0)	3,17 [0,13; 76,16]
Alpträume	Xiao (2022)	51	1	(2)	54	0	(0)	3,17 [0,13; 76,16]
Konjunktivitis	Herbison 2016) ^a	26	0	(0)	24	0	(0)	Nicht berechenbar
Hautirritationen (durch Okklusion)	Dadeya (2016)	20	3	(15)	20	2	(10)	1,50 [0,28; 8,04]
	Holmes (2016)	182	0	(0)	188	3	(2)	0,15 [0,01; 2,84]
	Manh (2018)	39	0	(0)	56	1	(2)	0,47 [0,02; 11,36]
	Xiao (2022)	51	1	(2)	54	0	(0)	3,17 [0,13; 76,16]
	Yao (2020)	22	0	(0)	30	1	(3)	0,45 [0,02; 10,54]
Indikation: Refraktionsanomalie: Es wurden keine Studien identifiziert								
Indikation: Strabismus: Es wurden keine Studien identifiziert								
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; pd: Prismendioptrie; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Alle <i>kursiv</i> dargestellten Werte basieren auf eigenen Berechnungen. Prozentuale Angaben sind gerundet dargestellt. Bau 2012 und Jukes 2019 berichtet allgemein, dass keine negativen Auswirkungen (unerwünschte Wirkungen) in den Studien identifiziert wurden.								

-
- a Herbison 2016 ist eine 3-armige Studie. In der vorliegenden Tabelle sind die für den Bericht relevanten Daten für den Vergleich I-BIT Game vs. Placebo Game dargestellt. Die Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten bezieht sich auf die längste Beobachtungszeit (12 Wochen).
- b Holmes 2019 berichtet über Doppelbilder, die mehr als 1-mal pro Woche auftraten. Die Angaben beziehen sich auf den Messzeitpunkt 4 Wochen.
- c Neu diagnostizierter Strabismus und Verschlechterung einer bestehenden Augenabweichung von >10 pd.

A3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Keine identifizierte Studie berichtete Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

A3.3.7 Gesundheitsbezogenes soziales und bildungsrelevantes Funktionsniveau

Keine identifizierte Studie berichtete Daten zum gesundheitsbezogenem sozialen und bildungsrelevanten Funktionsniveau.

A3.3.8 Ergänzende Endpunkte

Therapietreue

Tabelle 19 gibt einen Überblick zum Endpunkt Therapietreue, der als ergänzender Endpunkt in 12 [40,42-49,52,55,59] Studien erfasst wurde.

Die elektronischen Angaben für die Therapietreue beim digitalen Training variierten zwischen 13 [52] und 100% [42,59]. Die Therapietreue von 100% in der Studie von Dadeya 2016 [52] wurde dabei durch die ständige Anwesenheit des Untersuchers sichergestellt. Die niedrigsten Werte wurden in der Studie von Manh 2018 (Therapietreue > 75%: 13%) [52] und Holmes 2016 (Therapietreue > 75%: 22%) [45] berichtet. In Studien, in denen sowohl eine objektive als auch subjektive Erfassung der Therapietreue erfolgte, lagen die subjektiven Angaben zwischen 10 und 50% über den elektronisch erfassten.

Die Daten für die konventionelle Therapie (die in der vorliegenden Nutzenbewertung nur in Studien erfasst wurde, die eine Okklusionstherapie als Monotherapie durchführten) basierten hingegen ausschließlich auf subjektive Angaben (Selbstauskunft) und lagen ebenfalls höher als die elektronisch erfassten Werte (zwischen 75% [52] und 100% [42,44,49]).

Inwieweit sich die Daten zwischen dem digitalen Training und der Okklusionsbehandlung unterscheiden, kann aufgrund der vorhandenen Heterogenitäten im Hinblick auf die Erfassung der Therapietreue (elektronisch oder per Selbstauskunft) und aufgrund unterschiedlicher Definition (75% der verordneten Zeit, oder 100% der verordneten Zeit) nicht beurteilt werden.

Bei der Interpretation der berichteten Daten zur Therapietreue muss zudem beachtet werden, dass beim dichoptischen Training nicht erfasst wurde, inwiefern die Patientinnen und Patienten auch tatsächlich die Anaglyphenbrille (zur Bildtrennung) nutzten. Darüber hinaus bleibt meist unklar, ob die avisierten Trainingszeiten auch eingehalten wurden, da häufig nur die Anzahl der Logins erhoben wurden. Wie häufig bei den Trainierenden der Blick vom Bildschirm (auf Grund von Ablenkung oder Konzentrationsmangel) abgeschweift ist, ist ein weiterer Faktor, der mit den momentanen digitalen Methoden (außer bei der Verwendung von VR Brillen) nicht messbar ist.

Tabelle 19: Ergebnisse – Therapietreue

Studie	Zeitpunkt (Wochen)	Intervention (digitales Training)	Kontrolle (Okklusion als Monotherapie)
Dichoptisches Training			
Dichoptisches Training vs. kein Training			
Ohne additiver Okklusion			
Holmes (2019)	4 und 8	Messung: Schriftlich (Eltern) und elektronisch (Logfiles, Dauer der Behandlung) erfasst. Ergebnis: Therapietreue > 75% erreichten lt. Selbstauskunft: 68% (4 Wochen) und 75% (8 Wochen). Lt. Logfiles: 58% (4 Wochen) und 56% (8 Wochen).	Nicht relevant
Xiao (2022)	12	Messung: Elektronisch erfasst (Anzahl der Logins, nicht gespielte Zeit). Ergebnis: 88% (der verordneten Zeit).	Nicht relevant
Mit additiver Okklusion			
Yao (2020)	12	Messung: Elektronisch erfasst (Anzahl der Logins, nicht gespielte Zeit). Ergebnis: Therapietreue > 75% erreichten 73%.	Nicht relevant
Dichoptisches Training vs. Scheintraining			
Herbison (2016)	10	„Compliance with each of the treatments was excellent with the majority of participants playing the game for 30 minutes at each session. This dichoptic stimulation treatment was very acceptable and with a compliance rate of >90 %.“	Nicht relevant

Tabelle 19: Ergebnisse – Therapietreue (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt (Wochen)	Intervention (digitales Training)	Kontrolle (Okklusion als Monotherapie)
Gao (2021)	6	Schriftlich (Eltern) und elektronisch (einschließlich Anzahl der Logins/Logouts, Pausen während des Spiels, Kontrasteinstellung und „Game Scores“). Ergebnis: Lt. Selbstauskunft: Werte höher als objektiv erfasste (keine genauen Angaben). Lt. Logfiles: 57% (Jugendliche) und 59% (Kinder) (der verordneten Zeit).	Nicht relevant
Dichoptisches Training vs. Okklusion			
Holmes (2016)	16	Schriftlich (Eltern) und elektronisch (Logfiles, Dauer der Behandlung) erfasst. Ergebnis: Therapietreue > 75% erreichten lt. Selbstauskunft: 67%, lt. Logfiles: 22%.	k.A.
Manh (2018)	16	Messung: Schriftlich (Eltern) und elektronisch (Logfiles, Dauer der Behandlung) erfasst. Ergebnis: Therapietreue > 75% erreichten lt. Selbstauskunft: 62%, lt. Logfiles: 13%.	Messung: Subjektiv durch Bericht der Eltern und/oder Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer. Ergebnis: Therapietreue > 75% erreichten lt. Selbstauskunft: 75%.
Rajavi (2019)	4	Messung: Schriftlich (Eltern) und elektronisch (Logfiles) erfasst. Ergebnis: 87,5% (nicht weiter definiert, auch unklar ob subjektiv berichtet oder elektronisch erfasst).	k.A.

Tabelle 19: Ergebnisse – Therapietreue (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt (Wochen)	Intervention (digitales Training)	Kontrolle (Okklusion als Monotherapie)
Birch (2020)	2	Messung: Schriftlich (Eltern) und elektronisch (Logfiles, Dauer der Behandlung) erfasst. Ergebnis: Lt. Selbstauskunft: Spielzeit wurde um 13% überschätzt.	Messung: Subjektiv durch Bericht der Eltern. Ergebnis: 100% (der verordneten Zeit).
Yao (2020)	12	Messung: Elektronisch erfasst (Anzahl der Logins, nicht gespielte Zeit). Ergebnis: Therapietreue > 75% erreichten lt. Logfiles: 85%.	Messung: Subjektiv durch Bericht der Eltern. Ergebnis: 90% (der verordneten Zeit).
Rajavi (2021)	4	Messung: Elektronisch erfasst (Anzahl der Logins, nicht gespielte Zeit). Ergebnis: Therapietreue > 75% erreichten lt. Logfiles: 100%.	Messung: Subjektiv durch Bericht der Eltern. Ergebnis: Therapietreue > 75% erreichten lt. Selbstauskunft: 100%.
Monokulares Training			
Monokulares Training vs. kein Training			
Ohne additiver Okklusion			
Iwata (2018)	12 und 24	Messung: k.A. Ergebnis: 88,4% (12 Wochen) und 69,6% (24 Wochen) (der verordneten Zeit).	Nicht relevant
Mit additiver Okklusion			
Dadeya (2016)	12	„Die Therapietreue wurde dadurch sichergestellt, dass der Untersucher während der Zeit in der das Kind das Videospiel spielte, durchgehend anwesend war (100% Therapietreue). Die Behandlung (Videospiel) wurde ambulant durchgeführt.“	Nicht relevant

Tabelle 19: Ergebnisse – Therapietreue (Fortsetzung)

Die Studie von Birch 2020 berichtete zudem eine Korrelation von Therapietreue, Spielzeit und Sehschärfe: bei 50% Therapietreue (5 Stunden Spielzeit) Verbesserung der durchschnittlichen Sehschärfe um 0,10 logMAR; bei 100% Therapietreue (10 Stunden Spielzeit) Verbesserung um 0,18 logMAR; bei 150% Therapietreue (15 Stunden) um 0,26 logMAR.

Zufriedenheit mit der Behandlung

Neben der Therapietreue wurden in der Studie von Herbison 2016 [48] berichtet, dass > 90% der 4- bis 8-jährigen Kinder mit dem digitalen Training zufrieden waren. Genaue numerische Angaben wurden in der Studie jedoch nicht berichtet.

Andere Daten zu weiteren ergänzenden Endpunkten konnten den Studien nicht entnommen werden.

A3.3.9 Metaanalysen

Metaanalysen waren aufgrund der heterogenen Studienlage (im Hinblick auf Prüfintervention, Vergleichsintervention und Patientencharakteristika) nicht möglich.

A3.3.10 Sensitivitätsanalysen

Da sich aufgrund der heterogenen Studienlage Metaanalysen als nicht sinnvoll erwiesen, konnten auch keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

A3.3.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da sich aufgrund der heterogenen Studienlage Metaanalysen als nicht sinnvoll erwiesen, konnten auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

A4.1 Bestimmung der Interventionskosten

Die Kosten des aktiven Sehtrainings lassen sich nicht eindeutig bestimmen. Gründe hierfür sind die Vielfalt und Heterogenität der angebotenen Maßnahmen mit meist individuell abgestimmten Trainingsinhalten und Dauern, sowie das Fehlen einheitlicher Abrechnungsziffern für die, außer im Rahmen von Selektivverträgen, nicht von der GKV erstatteten Maßnahmen.

Eine im Rahmen des vorliegenden HTAs nicht systematisch durchgeführte Internetrecherche ergab, dass sowohl von Optikerinnen und Optiker als auch von Optometristinnen und Optometristen eine Vielzahl aktiver Trainingsprogramme für ein breites Spektrum von Sehproblemen und möglicherweise damit in Zusammenhang stehende Defizite im schulischen Bereich angeboten wird. Die angebotenen Trainingsprogramme stellen daher keine einheitlich vergleichbaren Interventionsmaßnahmen dar. Details über die Kriterien der Indikationsstellung und die inhaltliche Ausgestaltung der vielfältigen Trainingsangebote waren der Internetrecherche nicht zu entnehmen. Auf manchen Anbieterwebseiten finden sich Angaben zu Kosten der Sehtrainingsmaßnahmen. Im Allgemeinen wird aber nur ein Kostenrahmen angegeben, der das gesamte Spektrum an Trainingsmaßnahmen des jeweiligen Anbieters umfasst. Die Kostenangaben weisen daher eine große Spannweite auf. Grob ist mit Kosten von 300 bis 1300 Euro pro Person zu rechnen, die in der Regel selbst zu tragen sind.

Angesichts des breiten Indikationsspektrums und der anzunehmenden Heterogenität und Individualisierung der angebotenen Sehtrainingsmaßnahmen wurde der Fokus der gesundheitsökonomischen Bewertung auf den in der Nutzenbewertung betrachteten Indikationsbereich der Amblyopie eingeschränkt. Darüber hinaus wurden in der Recherche zur Nutzenbewertung keine beweiskräftigen Studien zu Trainingsprogrammen für andere Indikationen.

Zur Behandlung der Amblyopie werden digitale monokulare oder binokulare Trainingsprogramme angeboten [63]. Darunter fällt das online Training der Firma Caterna Vision GmbH, das in Deutschland als einziges Sehtraining von einigen Kassen im Rahmen von Selektivverträgen erstattet wird [29]. Zielgruppe für das monokulare Trainingsprogramm sind Kinder im Alter von 4 bis 12 Jahren mit nachgewiesener funktionaler Amblyopie und ärztlicher Verschreibung. Das Training besteht aus Videospielen, die zuhause über einen 3-monatigen Zeitraum täglich für 30 - 45 Minuten am Computergespielt werden, wobei das besser sehende Auge abgeklebt wird. Aufgrund der aus Wettbewerbsgründen vertraulichen Selektivverträge zwischen den Kassen und der Firma Caterna Vision GmbH lassen sich die Kosten für die am Programm teilnehmenden Kassen nicht genau beziffern. Selbstzahlende Patientinnen und

Patienten müssen nach Angaben auf der Webseite der Firma über den 3-monatigen Behandlungszeitraum mit Kosten in Höhe von 380 Euro für die Programmnutzung und augenärztliche Therapieüberwachung rechnen. Dieser Betrag wurde zur Schätzung der Kosten der Prüfintervention herangezogen. Da das Sehtraining therapiebegleitend eingesetzt wird, fallen weiterhin auch die Kosten der standardmäßigen Amblyopiebehandlung an, die im Rahmen der Untersuchung als Vergleichsinterventionen herangezogen wurden.

Ein weiteres digitales Trainingsinstrument zur begleitenden Behandlung der Amblyopie ist das Programm Vivid Vision der Firma Vivid Vision, Inc. [64]. Vivid Vision ist ein binokulares Trainingsprogramm für Kinder und Erwachsene zu dessen Anwendung eine VR Brille erforderlich ist, die es ermöglicht dem amblyopen und Führungsauge Bilder in unterschiedlicher „Signalstärke“ anzubieten. Das Training mit Vivid Vision erfolgt unter augenärztlicher Betreuung zuhause oder ambulant. Dazu erwirbt der betreuende Vivid Vision Anbieter eine zeitlich begrenzte Softwarelizenz zur Datenverwaltung, die bei ausschließlicher Betreuung von Patientinnen und Patienten im häuslichen Umfeld für in etwa 800 Euro pro Jahr angeboten wird [65]. Die Kosten für die zusätzlich erforderliche VR Brille mit vorinstallierter Vivid Vision App belaufen sich auf in etwa 230 Euro [65]. In welchem Umfang die Kosten auf die Patientinnen und Patienten umgelegt werden, ist schwer zu beurteilen. Nach Firmenangabe variieren die Trainingskosten je nach Standort, Anbietererfahrung, Schweregrad und Behandlungsplan. Eine Übernahme der Kosten durch die GKV in Deutschland erfolgt nicht. Daher und aufgrund der unklaren Kosten pro Patientin und Patient bzw. pro Behandlungsjahr wurde das Vivid Vision Programm nicht in die Kostenschätzung einbezogen.

Da die Trainingsprogramme für amblyope Patientinnen und Patienten nicht als Ersatz sondern als Begleitmaßnahme zur jeweiligen Standardtherapie angeboten werden, ist die Frage nach den Kosten der Standardtherapie von untergeordneter Bedeutung. Diese wären nur dann von Bedeutung, wenn das begleitende Sehtraining Auswirkungen auf die Kosten der Standardtherapie hätte, etwa durch Verkürzung der Therapiedauer. Hierfür liegen allerdings derzeit keine hinreichenden Belege vor.

Bei der Amblyopiebehandlung können die Standardtherapien bei Schielamblyopie bzw. refraktiver Amblyopie als Vergleichsinterventionen herangezogen werden. Die Ressourcenverbräuche und Kosten dieser Therapien in Deutschland wurden in einer Kostenstudie von König 2003 [66] ermittelt. Auf Basis der in dieser Studie ermittelten Ressourcenverbräuche konnte unter Verwendung aktuell gültiger Abrechnungsziffern und Punktwerte eine aktuelle Kostenschätzung durchgeführt werden. Da nicht alle im Rahmen der Amblyopiebehandlung verwendeten Hilfsmittel erstattungsfähig (Brillengestelle) oder nicht eindeutig über GKV Festbeträge schätzbar sind (Brillengläser, Okklusionspflaster, Okklusionsfolien), wurden die von König 2003 [66] ermittelten Preise für Hilfsmittel aus dem Jahr 2002 zugrunde gelegt und

gemäß der vom statistischen Bundesamt erfassten Entwicklung des deutschen Verbraucherpreisindexes [67] mit dem Faktor 1,32 in Preise des Jahres 2021 umgerechnet.

Tabelle 20 zeigt die in die Kostenschätzung der Prüf- und Vergleichsintervention einbezogenen Einzelpositionen mit den für den Behandlungszeitraum eines Jahres zugrunde gelegten Mengenangaben. Tabelle 21 fasst die erstattungsfähigen und nicht erstattungsfähigen Kosten pro Patientin bzw. Patient im 1. Jahr der Behandlung zusammen. Die durchschnittlich geschätzten Gesamtkosten pro Person im 1. Behandlungsjahr belaufen sich demnach bei der konventionellen Behandlung einer Amblyopie verursacht durch Strabismus auf 647 Euro und bei der Behandlung einer Amblyopie verursacht durch Anisometropie auf 606 Euro. In beiden Fällen entfallen mehr als 2/3 der Kosten auf die im Rahmen der Behandlung eingesetzten Hilfsmittel. Anzumerken ist auch, dass sich die Behandlung einer Amblyopie über mehrere Jahre erstrecken kann, wobei die jährlichen Therapiekosten laut der Kostenstudie von König 2003 [66] mit zunehmender Dauer der Behandlung kontinuierlich abnehmen. Da die digitalen Trainingsmethoden zur Amblyopiebehandlung bisher lediglich therapiebegleitend eingesetzt werden und ein Ersatz der Standardtherapie durch die Verfahren auf Basis der derzeit vorliegenden Evidenz nicht empfohlen wird fallen die Kosten der standardmäßigen Amblyopiebehandlung auch bei Durchführung eines Sehtrainings (Prüfintervention) vermutlich in vollem Umfang an [63,68]. Im Falle der monokularen online Sehschulung der Firma Caterna Vision GmbH [24], deren Anwendungsdauer derzeit auf 3 Monate pro Betroffenen beschränkt ist, würde sich die Gesamtkosten der Amblyopietherapie pro Person um 380 Euro erhöhen, wenn man die Trainingskosten für selbstzahlende Patientinnen und Patienten zugrunde legt. Eine Schätzung der Gesamtkosten pro Person bei Anwendung des binokularen Vivid Vision Programms gestaltet sich schwierig, da nicht klar ersichtlich ist, in welchem Umfang die Kosten des Trainingsprogramms auf die Patientinnen und Patienten umgelegt werden. Anders als beim Trainingsprogramm von Caterna Vision GmbH, wird für Vivid Vision keine Begrenzung des Anwendungszeitraums seitens des Herstellers vorgegeben.

Tabelle 20: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl Anwendungen	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
Prüfintervention Digitales Sehtraining bei Amblyopie (als Ergänzung zur konventionellen Therapie in Deutschland)	Online Training der Firma Caterna Vision GmbH inkl. augenärztlicher Therapieüberwachung (keine Regelleistung, Erstattung nur im Rahmen von Selektivverträgen)	380 € für 3-monatige Therapie bei Selbstzahlung (in Selektivverträgen festgelegte Kosten können abweichen)	1 "Packet" (Dauer: 3-monatige Therapie)	Caterna Vision GmbH [29], Stand Januar 2022	Nur im Rahmen von Selektivverträgen
Vergleichsintervention sowie in Kombination mit der Prüfintervention Konventionelle Therapie bei Amblyopie (verursacht durch Strabismus)	Augenärztliche Leistungen				
	Grundpauschale (EBM-Ziffer 06210)	16,79 € (149 EBM Punkte)	4 (1-mal/Quartal)	KVB EBM [142], Stand Januar 2022	Ja
	Zuschlag für augenärztliche Grundversorgung (EBM-Ziffer 06220)	2,37 € (21 EBM Punkte)	4 (1-mal/Quartal)		Ja
	Zusatzpauschale Untersuchung und ggf. Behandlung einer krankhaften Störung des binokularen Sehens (EBM-Ziffer 06320)	27,26 € (242 EBM Punkte)	4 (1-mal/Quartal)		Ja
	Hilfsmittel*				
	Brillengläser (Hilfsmittelverzeichnis Produktgruppe 25.21.01)	19,24 €	3,7 (2- bis 5-mal/Jahr)	Preise für Hilfsmittel aus deutscher Kostenstudie von König [66] übernommen und mittels VPI in Preise des Jahres 2021 umgerechnet	Ja (Typ- und stärkeabhängig, GKV Festbeträge)
	Okklusionspflaster (Hilfsmittelverzeichnis Produktgruppe 25.21.20.2)	1,11 €	266,8 (60- bis 450-mal/Jahr)		Ja (GKV Festbetrag)
	Okklusionsfolien (Hilfsmittelverzeichnis Produktgruppe 25.21.20.1)	3,38 €	0,4 (0- bis 5-mal/Jahr)		Ja (unter 18 Jahren)
	Brillengestelle	66,04	1,4 (0,5- bis 2-mal/Jahr)		Nein

Tabelle 20: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) (Fortsetzung)

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl Anwendungen	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
Vergleichsintervention sowie in Kombination mit der Prüfintervention ■ Konventionelle Therapie bei Amblyopie (verursacht durch Anisometropie)	Grundpauschale (EBM-Ziffer 06210)	16,79 € (149 EBM Punkte)	4 (1-mal/Quartal)	KVB EBM [142], Stand Januar 2022	Ja
	Zuschlag für augenärztliche Grundversorgung (EBM-Ziffer 06220)	2,37 € (21 EBM Punkte)	4 (1-mal/Quartal)		Ja
	Zusatzpauschale Untersuchung und ggf. Behandlung einer krankhaften Störung des binokularen Sehens (EBM-Ziffer 06320)	27,26 € (242 EBM Punkte)	4 (1-mal/Quartal)		Ja
	Hilfsmittel*				
	Brillengläser (Hilfsmittelverzeichnis Produktgruppe 25.21.01)	19,24 €	3,7 (2- bis 5-mal/Jahr)	Preise für Hilfsmittel aus der deutschen Kostenstudie von König 2003 [66] übernommen und mittels VPI [67] in Preise des Jahres 2021 umgerechnet	Ja (Typ- und stärkeabhängig, GKV Festbeträge)
	Okklusionspflaster (Hilfsmittelverzeichnis Produktgruppe 25.21.20.2)	1,11 €	229,3 (37- bis 450-mal/Jahr)		Ja (GKV Festbetrag)
	Okklusionsfolien (Hilfsmittelverzeichnis Produktgruppe 25.21.20.1)	3,38 €	0,6 (0- bis 5-mal/Jahr)		Ja (unter 18 Jahren)
	Brillengestelle	66,04	1,4 (0,5- bis 2-mal/Jahr)		Nein

EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VPI: Verbraucherpreisindex

* Mengengerüst und Preise für Hilfsmittel basieren auf einer deutscher Kostenstudie aus dem Jahr 2003 von König 2003 [66]. Da nicht alle verwendeten Hilfsmittel erstattungsfähig oder eindeutig über GKV Festbeträge schätzbar sind, wurden die von König 2003 ermittelten Preise für Hilfsmittel aus dem Jahr 2002 zugrunde gelegt und gemäß der vom statistischen Bundesamt erfassten Entwicklung des deutschen Verbraucherpreisindex [67] mit dem Faktor 1,32 in Preise des Jahres 2021 umgerechnet.

Tabelle 21: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Jahr

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Patientin bzw. Patient und Jahr in € (gültig für initiales Behandlungsjahr)
Prüfintervention ▪ Digitales Sehtraining bei Amblyopie (als Ergänzung zur konventionellen Therapie in Deutschland)	Erstattungsfähige Kosten	
	Konventionelle Therapie *	554,25 bzw. 513,32
	Summe erstattungsfähige Kosten*	554,25 bzw. 513,32
	Nicht erstattungsfähige Kosten	
	Digitales Sehtraining (online Training, Caterna Vision GmbH)	380,00
	Brillengestelle	92,46
Vergleichsintervention Konventionelle Therapie bei Amblyopie (verursacht durch Strabismus)	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	472,46
	Summe gesamt (unabhängig von Erstattung)	1026,71 bzw. 985,78
	Erstattungsfähige Kosten	
	Augenärztliche Leistungen	185,68
	Hilfsmittel (Brillengläser, Okklusionspflaster, Okklusionsfolien)	368,57
Vergleichsintervention Konventionelle Therapie bei Amblyopie (verursacht durch Anisometropie)	Summe erstattungsfähige Kosten	554,25
	Nicht erstattungsfähige Kosten	
	Brillengestelle	92,46
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	92,46
	Summe gesamt (unabhängig von Erstattung)	646,71
Vergleichsintervention Konventionelle Therapie bei Amblyopie (verursacht durch Anisometropie)	Erstattungsfähige Kosten	
	Augenärztliche Leistungen	185,68
	Hilfsmittel (Brillengläser, Okklusionspflaster, Okklusionsfolien)	327,64
	Summe erstattungsfähige Kosten	513,32
	Nicht erstattungsfähige Kosten	
	Brillengestelle	92,46
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	92,46
	Summe gesamt (unabhängig von Erstattung)	605,78
* Kosten abhängig von Amblyopieform: 554,25 Euro (Amblyopie verursacht durch Strabismus); 513,32 Euro (Amblyopie verursacht durch Anisometropie)		

A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

Ziel dieses Abschnitts des HTA-Berichts war das Auffinden vergleichender ökonomischer Evaluationen, die die erwarteten Kosten und gesundheitlichen Konsequenzen einer Behandlung mit aktivem Sehtraining den entsprechenden Erwartungswerten im Falle einer Behandlung ohne aktives Sehtraining gegenüberstellen.

A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A9.2. Die letzte Suche fand am 01.12.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in A8.2.2.

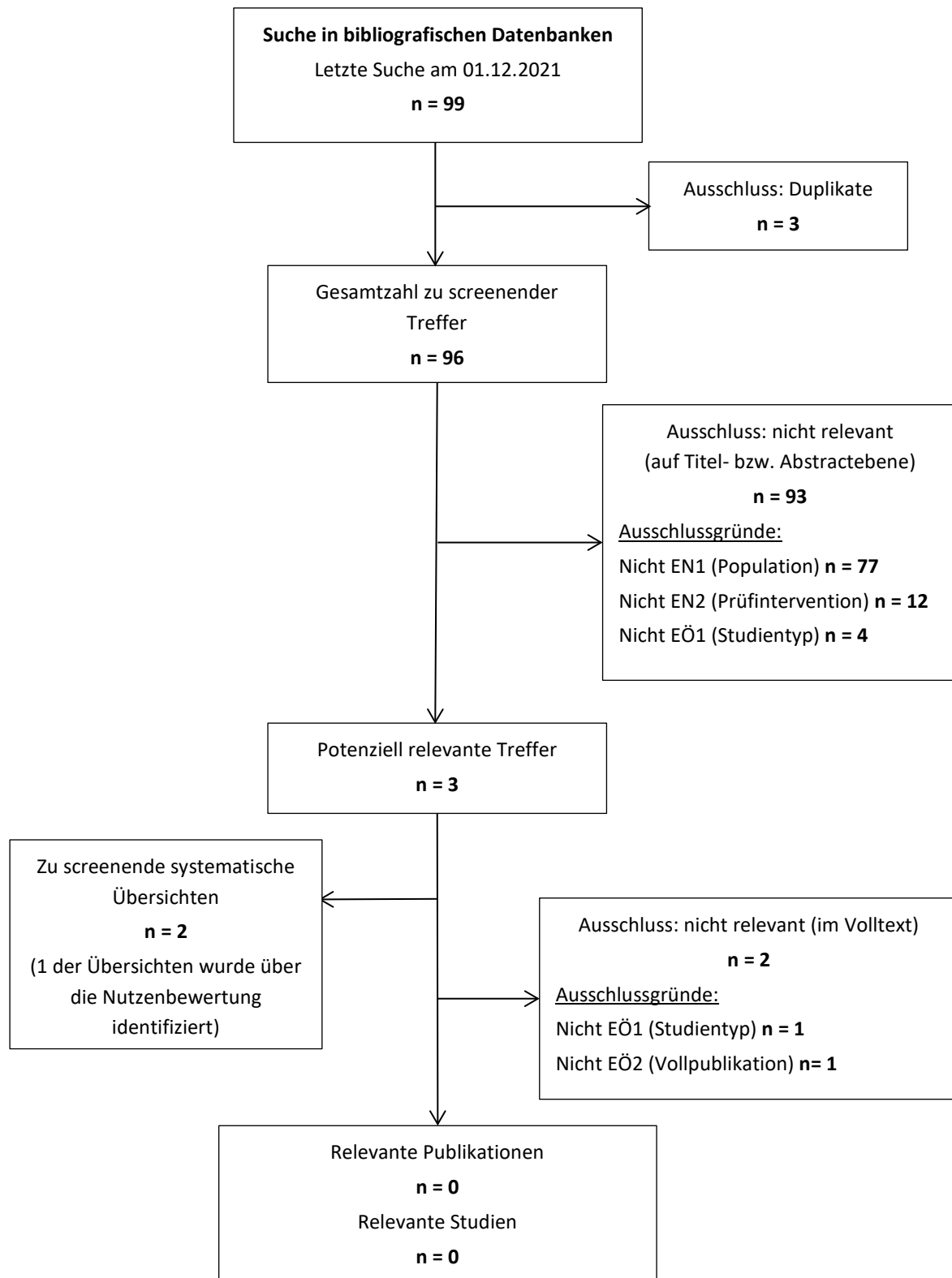


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.

A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten zu Sehtrainingsmaßnahmen identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A8.1.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A4.2.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die Recherche konnten keine relevanten Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen.

A4.2.2 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen

Es wurden keine Daten gefunden, auf deren Basis evidenzbasierte Aussagen zur Kosteneffektivität eines Sehtrainings im Vergleich zu einer Standardbehandlung ohne Sehtraining getroffen werden können.

Da Sehtrainingsmaßnahmen derzeit lediglich begleitend zur Standardtherapie eingesetzt werden, entstehen zunächst zusätzliche Kosten. Voraussetzung für die Wirtschaftlichkeit von Sehtrainingsmaßnahmen wären daher den Mehrkosten gegenüberstehende gesundheitliche Gewinne durch bessere Behandlungsergebnisse oder Einsparungen im Bereich der durch das Sehtraining ergänzten Standardtherapie, etwa durch eine Verkürzung des Behandlungszeitraums. Da für beide Voraussetzungen aktuell keine eindeutigen Nachweise vorliegen, lässt sich die Kosteneffektivität nicht abschließend beurteilen.

A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

Die identifizierten Studien innerhalb der Nutzenbewertung (Abschnitt 4) setzten den Fokus auf Patientinnen und Patienten mit Amblyopie (verursacht durch Anisometropie und/oder Strabismus). Zu anderen relevanten entwicklungsbedingten visuellen Defiziten (Refraktionsanomalien und Augenstellungsfehler) oder zu Sehtrainingsmaßnahmen, die nicht digital durchgeführt wurden, wurden bisher keine Ergebnisse aus RCTs veröffentlicht. Da keine anderen aktiven Sehtrainingsmaßnahmen innerhalb RCTs untersucht wurden, beziehen sich die Ergebnisse der ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte in erster Linie auf die digitale Intervention. Als Vergleichsintervention wird analog zur klinischen Praxis (und den identifizierten Studien in der Nutzenbewertung) die konventionelle Behandlung (mit Okklusion und/oder Brillengläser) von ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Seite beleuchtet.

A5.1 Ethische Aspekte

A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Aufarbeitung ethischer Argumente und Aspekte wurde eine orientierende Recherche in den Datenbanken ETHMED, Philosopher's Index und SSCI durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Abschnitt A9.3 einsehbar.

Zusätzlich wurden nationale Register, Gesetze, Verordnungen und Internetseiten relevanter Institutionen, Anbieter und Interessensgruppen nach weiteren ethischen Aspekten gescreent. Zur Konkretisierung und Berücksichtigung des potenziellen Nutzens und Schadens, sowie der Kosteneffektivität wurde auf die Ergebnisse der Domänen „Nutzenbewertung“ und „Ökonomische Bewertung“ des HTA-Berichts zurückgegriffen. Auch wurden relevante Inhalte der sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte integriert. Darüber hinaus wurden die Erkenntnisse der Betroffenenbefragung und „reflective thoughts“ als Informationsquelle genutzt [36].

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.

Insgesamt wurden 23 Dokumente zur Aufbereitung der ethischen Aspekte herangezogen. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.1.

A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte

In Tabelle 22 sind die identifizierten ethischen Aspekte nach den Kriterien von Marckmann 2015 [33] dargestellt.

Tabelle 22: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten

Ethische Bewertungskriterien	Spezifizierung für aktives Sehtraining bei Kindern und Jugendlichen	Bewertung des aktiven Sehtrainings bei Kindern und Jugendlichen
Erwarteter gesundheitlicher Nutzen für die Zielgruppe	Nutzen der Behandlung, Allgemein Neue Therapieformen: digitales Sehtraining Relevante patientenbezogene Endpunkte: gesundheitsbezogene Lebensqualität, der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand, Zufriedenheit der Kinder und Jugendlichen und Therapietreue	Amblyopie kann sich negativ auf die Lebensqualität auswirken, da sie zu einer Beeinträchtigung des Lesens und der Feinmotorik führt und sich negativ auf das Selbstbild einer Person auswirken kann [70-77]. Sehtraining im Labor ist im Allgemeinen repetitiv und langwierig, daher werden Wahrnehmungslernaufgaben in Computerspiele integriert oder es wird auf vollwertige, bereits existente Videospiele zurückgegriffen [70]. Ergebnisse der neuen Therapien (binokulare Therapien/ dichoptisches Sehtraining) nicht signifikant besser als Standardtherapien [63,68], allerdings scheinen sie in kürzerer Zeit erreicht zu werden als bei der Pflasterokklusion. Mögliche Erklärungen für die nicht eindeutigen Ergebnisse finden sich in der mangelnden Therapietreue [47,63].
Potenzieller Schaden und Belastungen	Sehtraining auf digitaler Basis (inklusive reflexiv entstandene Schadens- und Belastungspotenziale digitaler Anwendungen und unter Berücksichtigung der Betroffenenbefragung)	Einsatz digital gestützter Therapieformen wird elternseitig als Risiko wahrgenommen und führt zu Vorbehalten gegenüber digital gestützten Behandlungen bei Kindern [84]. Als Argumente werden verlängerte Bildschirmzeiten, der generelle Zugang zu Computerspielen und der damit geforderte Umgang mit digitalen Medien, sowie das Vermischen von Therapie und Freizeitverhalten („Serious Games“, „Fun Games“) genannt. Zusammenfassend ist kritisch zu hinterfragen, ob besonders Kinder mehr Zeit mit digitalen Medien verbringen sollen [63].
	Konventionelle Therapie: Okklusionstherapie	Die Pflasterokklusion wird als Einschränkung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und deren Familien wahrgenommen [17,63,78].

Tabelle 22: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten (Fortsetzung)

Auswirkungen auf die Autonomie	Auswirkungen auf die Autonomie: (Kinder/ Jugendliche, aber auch soziales Umfeld (Eltern)) Individuelle Autonomie: Kinder und Jugendlichen	Kinder und Jugendliche: Durch verbesserte Sehkraft kommt es zur besseren Teilhabe am sozialen Leben bzw. sozialer Interaktion [70]. Falls nur Sehtraining angewandt wird, können die durch Okklusion entstandenen negativen psychosoziale Effekte (Gefühl des Ausschlusses/ Stigmatisierung: Therapielast) vermieden werden [8,17,78]. Digitale Therapieformen ermöglichen einen selbstbestimmten, orts- und zeitunabhängigen Einsatz des Sehtrainings, dadurch wird der Wunsch nach Selbstmanagement vor allem von älteren Betroffenen ermöglicht. Zusätzlich wird eine alters- und bedürfnisorientierte Therapie verfügbar [63] und durch den interaktiven Charakter vieler Anwendungen kann selbstständiges Lernen/ Therapieren stattfinden. Damit wird die „Selbstwirksamkeit“ gefördert und das Gefühl der Selbstkontrolle verbessert [85].
	Autonomie, Zustimmung und Verantwortung: Information / Aufklärung der Eltern zum Nutzen und Schaden / Risiken: Informed Consent	Die Erziehungsberechtigten (Eltern) der betroffenen Kinder und Jugendlichen sollten durch sachgerechte und vollumfängliche Aufklärung über die Nutzen und Risiken des Sehtrainings, eine informierte Entscheidung ermöglicht werden. Berücksichtigung der Meinungen der Kinder und Jugendlichen bei der Therapiewahl kann Einfluss auf die Therapietreue nehmen. Erziehungsberechtigte sollten bei der Entscheidung über das Sehtraining angemessen unterstützt werden, vor allem im Hinblick auf die Techniknutzung zuhause (Endgeräte, Internetzugang) und der Kostentragung (Deckung durch Krankenkassen), sowie durch Offenlegung der relevanten Informationen. Datenautonomie: Sowohl Datenschutz als auch Datensicherheit sind bei digitalen Anwendungen zu berücksichtigen [85,86].

Tabelle 22: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten (Fortsetzung)

	Einbeziehung der Kinder entsprechend ihre Entwicklungsstandes in die Entscheidungsfindung	Entsprechend der Entwicklung des Kindes/Jugendlichen (Abschnitt 6.3) soll er/ sie Teil der Entscheidungsfindung sein. Therapietreue gegenüber der Therapieform ist altersabhängig. Alter ist auch bei der Therapiewahl, vor allem auch beim Zugang zu digitalen Therapieformen zu berücksichtigen [85].
Gerechtigkeitsethische Auswirkungen	(gleicher) Zugang	Sofern ein potenzieller Nutzen des Sehtrainings hinreichend sicher (wissenschaftlich) belegt ist, sollte Kindern und Jugendlichen und ihren Familien (unabhängig von Alter, Herkunft, sozio-ökonomischem Status und der Krankenversicherung) die Therapie zugänglich sein. Es besteht das Risiko sozialer Ungleichheit bei der Technologienutzung für Personen mit fehlenden Endgeräten, mangelnder Gesundheitskompetenz, sowie für Personen im ländlichen Raum (Abschnitt 6.2).
Erwartete Effizienz	Verhältnis Nutzen und Ressourcen-Aufwand	Kosteneffektivität aktiven Sehtrainings ließ sich nicht abschließend beurteilen (Abschnitt 5). Angesichts der begrenzten und nicht eindeutigen Evidenz zum Nutzen dürfte eine valide Abschätzung des aktiven Sehtrainings bei Kindern und Jugendlichen zum aktuellen Zeitpunkt kaum möglich sein. Zudem sind Entwicklungsaufwand und -kosten für digitale Therapieformen zu berücksichtigen [63,68].

A5.2 Soziale Aspekte

A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Aufarbeitung sozialer Argumente und Aspekte wurde eine orientierende Recherche in den Datenbanken MEDLINE und SSCI durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Abschnitt A9.3 einsehbar.

Um die Übertragbarkeit der in der Nutzenanalyse identifizierten Ansätze besser einschätzen zu können, wurden, zusätzlich zu Webseiten von Interessenvertretern aus dem Bereich der Sehstörungen bei Kindern auch jene von Akteuren aus den Bereichen Techniknutzung, -kompetenz, -akzeptanz und -zugang von Kindern bzw. Familien gesichtet. Gesichtet wurden die Websites der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V., des Berufsverbandes der Augenärzte e.V., des Berufsverbandes für Kinder und Jugendärzte e.V., der Bertelsmann Stiftung, der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V., des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, der Nationalen Agentur für Digitale Medizin (Gematik) und der WHO. Analysiert wurden Leitlinien, Publikationen, Stellungnahmen und Pressemitteilungen. Zudem wurden jene Studien auf soziale Aspekte hin gesichtet, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden und die in der gesundheitsökonomischen Bewertung Berücksichtigung fanden. Darüber hinaus wurden die Erkenntnisse der Betroffenenbefragung und „reflective thoughts“ als Informationsquelle genutzt [36].

Informationen aus allen Informationsquellen wurden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Die Einschätzung wurde von einer 2. Person geprüft.

Insgesamt wurden 31 Dokumente zur Aufbereitung der sozialen Aspekte herangezogen. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.2.

A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte

In Tabelle 23 sind die identifizierten Aspekte nach den Methoden von Mozygemba 2016 [37] dargestellt.

Tabelle 23: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten

Kategorie		Inhalt
Soziales Konstrukt/ Verständnis von entwicklungsbedingten Sehstörungen		Das Verständnis von entwicklungsbedingten Sehstörungen im Kindesalter ist in den recherchierten Quellen insgesamt negativ konnotiert: Beschrieben werden zum Beispiel nachteilige Auswirkungen auf Aktivitäten des täglichen Lebens der Kinder (zum Beispiel Lesen oder Sport), ein niedriges Selbstwertgefühl, ein negatives Selbstbild, Frustration, Scham und Sorgen [22,23,87].
Soziales Image / Verständnis von Sehtraining	Wahrgenommener Nutzen / Vorstellungen zum Nutzen	Zu diesem Punkt konnten keine Quellen recherchiert werden. Es ist aber zu vermuten, dass die Behebung der Sehstörung an sich und damit die Möglichkeit uneingeschränkt am sozialen Leben teilnehmen zu können (ggf. auch ohne ‚störende‘ Brille oder der regelmäßig stattfindenden Behandlung durch Okklusionspflaster), von den Betroffenen und ihren Familien als potentieller Nutzen wahrgenommen wird.
	Wissen über und Verständnis von den Interventionen	k.A.
	Einstellungen und Akzeptanz gegenüber den Interventionen	Die Standardbehandlung bei der Amblyopie stellt die Okklusion des besser sehenden Auges dar. Sie wird als einfach, sicher und (bisher) alternativlos beschrieben, aber auch kritisch betrachtet: Okklusionstherapie im Kindesalter führt zu Einschränkungen der (psychosozialen) Lebensqualität und des Selbstbewusstseins, ist assoziiert mit Stimmungsschwankungen und sozialen Problemen, ist belastend für das Kind und den Erziehungsberechtigten (Eltern). Außerdem kann diese Behandlungsform die schulischen Leistungen und die Ausübung von Sport beeinträchtigen. Hinzu kommt eine mangelhafte Therapietreue [8,41,84,88-91]. Abhängig vom Alter der Betroffenen und der Therapietreue, sind die Ergebnisse der Okklusionstherapie oft nicht ausreichend und/oder dauerhaft [8,90]. Eine ausreichende Therapietreue ist jedoch wesentlich für den Erfolg einer Behandlung. Ursächlich für die häufig mangelnde Therapietreue während der Okklusionsbehandlung wurden folgende Aspekte identifiziert: Bei jüngeren Kindern (unter 7 Jahren) funktioniert Okklusion gut, in bis zu 1/3 der Fälle kann jedoch die Sehschärfe aber nicht wiederhergestellt werden – was insbesondere an der mangelnden Einhaltung der Behandlungsanweisungen liegt [88]. Es gibt Bestrebungen im Feld, die Ursachen dieser mangelnden Therapietreue besser zu verstehen und zu beheben: In einer Studie zu Teilzeitokklusion bei Kindern mit Strabismus konnte gezeigt werden, dass die Therapietreue bei Kindern mit hoher somatischer Belastung (zum Beispiel Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen) niedrig bleibt [87]. Ähnlich identifizierten Loudon 2009 [78] Distress (negativer Stress) auf Seiten der Kinder als ursächlich für eine niedrige Therapietreue, wobei sich zusätzlich mangelndes Wissen und logistische Probleme (beides elternseitig) negativ auf die Einhaltung der Behandlungsanweisung auswirkten.

Tabelle 23: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (Fortsetzung)

Soziales Image / Verständnis von Sehtraining		Die recherchierten Bestrebungen, die Therapietreue zu erhöhen, lassen sich in 3 Bereiche unterteilen: 1) Ansätze, zur Verbesserung der konventionellen Okklusionsbehandlung: Die Okklusionsbehandlung findet aufgrund des großen zeitlichen Aufwandes meist unbeaufsichtigt in der häuslichen Umgebung statt [47]. Um die Therapietreue zu erhöhen kann zum Beispiel die Okklusionszeit durch technische Systeme erfasst werden, welche die Okklusionstherapie mit einem Informations- und Belohnungsprogramm kombiniert. 2) Ansätze, um die Kooperation zu erhöhen (im Hinblick auf die Eltern) Ursächlich für die oft niedrige elternseitige Kooperation wurde mangelndes Verstehen bzw. Wissen über die Behandlung und deren altersspezifische Dringlichkeit, sowie Vorbehalte gegenüber der Behandlung und Distress genannt [78,87,89,92,93]. Wirksame Lösungsansätze zur Erhöhung der elternseitigen Kooperation sind dabei zum Beispiel eine intensivierete Aufklärung mittels schriftlicher Information sowie das Führen eines Behandlungstagebuches [92,94]. 3) Ansätze, die auf digitale Behandlungsoptionen basieren Insbesondere in den letzten Jahren wurden Ansätze entwickelt, die sich von der konventionellen Okklusionstherapie insofern lösen, als dass sie gezielt bei Kindern populäre und akzeptierte digitale Medien, wie zum Beispiel Computerspiele, miteinbeziehen, um so zum Beispiel die Tragezeiten zu reduzieren und das Interesse der Kinder an der Behandlung und die Therapietreue zu erhöhen [8,47,59,95,96]. Entsprechende Ansätze wurden in den vergangenen Jahren vermehrt untersucht. Genutzt werden dabei verschiedenste digitale Medien, wie zum Beispiel Fernseher, Computer, Handy, Tablet oder iPad, wobei die Ansätze häufig internetbasiert sind. Die Therapietreue bei den digitalen Ansätzen wird jedoch ebenfalls inkonsistent und teilweise ebenfalls als niedrig beschrieben [46,47], was sich zum Beispiel bei Gao 2021 [47] – insbesondere bei Kindern – in kurzen Spielsitzungen mit häufigen Pausen zeigt. Auch hier wird vermutet, dass für eine erfolgreiche Behandlung detaillierte Anweisungen gegeben werden sollten, um das Wissen zu erhöhen [47].
--	--	--

Tabelle 23: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (Fortsetzung)

	Wahrgenommenes Risiko der Interventionen	Mit Blick auf die jüngeren Ansätze, die auf digitale Adaption setzen, hat sich die Risikowahrnehmung in den vergangenen Jahren verstärkt, gerade mit Blick auf Videospiele. Seit 2019 erkennt die WHO die sogenannte ‚Gaming Disorder‘ gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten, Version 11 (ICD-11), offiziell an. Die Klassifizierung umfasst sowohl offline und online Spiele, wobei die Hauptgefahr in den online Spielen gesehen wird (WHO 2019). Auf nationaler Ebene wurde zusätzlich zum Beispiel mittels des Jugendmedienschutzgesetzes ein klarerer Rahmen gesetzt und auch die Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung [98] gibt regelmäßig Empfehlungen zum Medienkonsum von Kindern und Jugendlichen heraus. Elternseitig zeigt sich die verstärkte Risikowahrnehmung durch Vorbehalte gegenüber digital gestützten Behandlungen bei Kindern [84], was auch in den Betroffeneninterviews geäußert wurde.
Soziokulturelle Aspekte der Technologieimplementierung und Nutzungsorganisation	Soziokulturelle Aspekte der Zielgruppe	Ein zentrales Problem bei der Umsetzung von Sehtraining bei entwicklungsbedingten Sehstörungen ist, wie skizziert, die mangelnde Therapietreue. Untersuchungen dazu, welche Faktoren mit einer niedrigen Therapietreue bei Okklusionsbehandlung assoziiert sind, haben gezeigt, dass der sozioökonomische Status, wie zum Beispiel Armut, niedriger Bildungsgrad, mangelnde Sprachkenntnisse und psychosoziale Aspekte, wie zum Beispiel Depression relevante Faktoren sind [91,93]. Insbesondere Menschen mit niedrigem Sozialstatus, Bildungsniveau oder mit Migrationshintergrund weisen darüber hinaus eine niedrige Gesundheitskompetenz – welche wesentlich ist für die Gesunderhaltung und Krankheitsbewältigung – auf [99]. Entsprechend sollten im Rahmen von Informations- und Beratungsangeboten zu Okklusionsbehandlung insbesondere Familien mit den skizzierten (Risiko-)Faktoren gezielt(er) in den Blick genommen werden.
	Soziale Ungleichheit und Technologienutzung	Okklusionsbehandlung ist – aufgrund der kassenseitigen Finanzierung – nicht mit finanziellen Belastungen verbunden, die zu einer sozialen Ungleichheit bei der Technologienutzung führen würden. Um digital gestützte Behandlungsalternativen nutzen zu können, bedarf es allerdings zum einen der notwendigen Technikkompetenz und zum anderen natürlich auch den Zugang zu den notwendigen technischen Voraussetzungen, wie zum Beispiel Internetzugang, Handy, iPad oder Computer [49,96]. Von Alleinerziehenden und Personen mit einem niedrigen Bildungsstand wird überdurchschnittlich oft geäußert, dass sie sich bestimmte Dinge finanziell nicht leisten können. Gerade jene Kinder und Jugendliche in Haushalten mit dauerhaft nicht gesichertem Einkommen präferieren Computerspiele – insbesondere Kinder männlichen Geschlechts [100].

Tabelle 23: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten (Fortsetzung)

		Kinder in von Armut betroffenen Familien sind also einerseits computeraffiner, haben aber gleichzeitig schlechtere Zugangsvoraussetzungen. Problematisch sind vor diesem Hintergrund vor allem jene digitalen Behandlungsansätze, die auf bestimmte, preisintensive Endgeräte festgelegt sind, wie zum Beispiel iPads [45,46,52] oder Virtual Reality Geräte [42]. Dazu gilt es festzuhalten: Während ein Fernseher in den meisten Haushalten, selbst in Entwicklungsländern, verfügbar ist, ist (Highspeed)Internet im ländlichen Raum noch nicht ausreichend ausgebaut [59,99]. Während für den schulischen Bereich mittels des Digitalpakt Schule [101] und im Gesundheitsbereich mittels der neu geschaffenen Telematikinfrastruktur für Akteure des Gesundheitswesens den rasanten, digitalen Entwicklungen Rechnung getragen wird, fehlen entsprechend breit aufgestellte Ansätze um Zugangsvoraussetzungen und digitale Gesundheitskompetenz von Patientinnen und Patienten zu fördern. Einzelne Ansätze bestehen bereits, so zum Beispiel die 2017 gegründeten ‚Allianz für Gesundheitskompetenz‘, durch die insbesondere die (digitale) Gesundheitskompetenz gezielt gefördert werden soll. Dies geschieht zum Beispiel indem wissenschaftlich abgesicherte, laienverständliche Informationsangebote geschaffen werden. Ein zentrales online Angebot stellt dabei z.B. die Seite www.gesund.bund.de dar.
	Beziehung und Entscheidungsfindung zwischen Betroffenen und Behandelnden	Aufbauend auf den explorativ gesichteten online Präsenzen und einer dabei deutlich gewordenen Vielfalt des online Angebotenen, ist festzuhalten, dass die Kommunikation verfügbarer – evidenzbasierten und nicht evidenzbasierten – Ansätze noch ausbaufähig ist. Entsprechend wäre es wünschenswert wenn, neben Informationen für Fachkräfte, wie Leitlinien, auch laienverständlich aufbereitete Patienteninformationen, wie zum Beispiel jene des Berufsverbandes der Augenärzte e.V. und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft regelmäßig aktualisiert, sowie vermehrt und zentral zugänglich veröffentlicht würden [102].
	Beziehungen zwischen Fachleuten, die die Intervention bereitstellen/anbieten	Das Wissen von Orthoptisten und Augenärzten über die Gründe mangelnder Therapietreue sollte ausgebaut werden, zum Beispiel durch Schulungsprogramme [78].
ICD-11: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, Version 11; e.V.: eingetragener Verein; k.A.: keine Angabe; WHO: World Health Organisation		

A5.3 Rechtliche Aspekte

A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Aufarbeitung rechtlicher Argumente und Aspekte wurde eine orientierende Recherche in den Datenbanken des BGH, des Rechtsinformationssystems des Bundes und in „Juris“ und „Beckonline“ durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Abschnitt A9.3 einsehbar.

Ergänzend wurde in einschlägigen rechtlichen Bestimmungen, bisherigen Rechtsprechungen und in Fachliteratur recherchiert. Außerdem wurden nationalen und regionalen Register durchsucht, auf Webseiten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und im Internet (Google Scholar) recherchiert.

Eine Person sichtete Informationen auf Aussagen zu rechtlichen Aspekten der zu untersuchenden Interventionen und erarbeitete den Text. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte wurden in eine Tabelle extrahiert und narrativ erläutert.

Insgesamt wurden 20 Dokumente zur Aufbereitung der rechtlichen Aspekte herangezogen. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.3.

A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

In Tabelle 24 sind die identifizierten rechtlichen Aspekte der Technologie nach Brönneke 2016 [38] dargestellt.

Tabelle 24: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm	Literatur/Quelle
Patientenautonomie – informierte Zustimmung (informed consent)	Abschluss eines Behandlungsvertrags setzt Geschäftsfähigkeit voraus	§ 104 ff BGB §§ 630a ff BGB	[108]
Patientenautonomie: Erziehungsberechtigte	▪ Aufklärung und Einwilligung – informed consent ▪ Behandelnde Person ist verpflichtet, vor einer medizinischen Maßnahme die Einwilligung des Betroffenen nach Aufklärung einzuholen. ▪ Aufklärungspflichten: behandelnder Arzt ist verpflichtet, den Betroffenen über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären	§§ 630a ff BGB § 7 und 8 MBO	[103,104,108]
Patientenautonomie: Einwilligung Kinder / Jugendliche	▪ Aufklärung und Einwilligung – informed consent ▪ Frage nach der Einwilligungsfähigkeit Minderjähriger: Voraussetzung für eine wirksame Einwilligung ist die Einwilligungsfähigkeit der Betroffenen ▪ Bei Minderjährigen: Wer muss/darf einwilligen? Wann ist Einwilligungsfähigkeit gegeben? „Faustregel“ ab 14 Jahren ABER streitig, daher einzelfallabhängig ▪ Ärztliche Behandlung setzt Geschäftsfähigkeit nicht voraus, Minderjährige können grundsätzlich rechtswirksam in die Behandlung einwilligen	§ 630d,e BGB	[103,104,106-109,112]
Informationelles Selbstbestimmungsrecht	▪ Datenschutz, Schutz personenbezogener Daten Gesundheitsdaten = sensible Daten ▪ Schweigepflicht des/der Behandelnden -Abwägung Schweigepflicht vs. Selbstgefährdung des Betroffenen	Artikel 4 und 9 DSGVO, § 9 MBO § 203 StGB §§ 630a ff BGB	[114,143]
Zulassung Medizinprodukt	Digitales Sehtraining (Health Games) als Medizinprodukt Ob ein Produkt in den Anwendungsbereich der Medizinprodukteregulierung fällt und wann welche regulatorischen Vorschriften zu erfüllen sind, ist im Einzelfall vom Hersteller des Produkts, im Sinne des Entwicklers des digitalen Sehtrainings, zu prüfen.	Verordnung über Medizinprodukte 2017/745 (MDR), Richtlinien über Medizinprodukte (93/42/EWG, MDD)	[115,144,145]

Tabelle 24: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten (Fortsetzung)

Kostenerstattung im öffentlichen Gesundheitswesen	Gesetzlich Versicherte haben Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. ▪ Kostenübernahme für die Standardtherapie (Brillengestell, Okklusionsbehandlung) ▪ Aktive Sehtrainings sind keine Regelleistungen; jedoch Selektivverträge mit einigen Kassen Durch DGV können Vertragsärzte im Rahmen ihres Versorgungsauftrags digitale Medizinprodukte (Gesundheitsapps) in die ärztliche Behandlung miteinbeziehen	§ 27 SGB V SGB V DVG § 33a, 139e SGB V	[116,144,146,147]
BGB: Bürgerlicher Gesetzbuch; BGH: Bundegerichtshof; DVG: Digitales Versorgungsgesetz; DSGVO: Datenschutz Grundverordnung; MBO: Musterberufsordnung; MDR: Medical Device Directive; StGB: Strafgesetzbuch;			

A5.4 Organisatorische Aspekte

A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Aufarbeitung der organisatorischen Aspekte wurden orientierende Recherchen in MEDLINE, der Leitliniendatenbank der AWMF und im Internet (Google Scholar) durchgeführt. Die Suchstrategie für die MEDLINE Recherche ist in Abschnitt A9.3 einsehbar.

Zusätzlich wurden die Studien, die für die Nutzenbewertung inkludiert wurden, nach organisatorischen Aspekten durchsucht. Zur Konkretisierung und Berücksichtigung des potenziellen Nutzens und Schadens, sowie der Kosteneffektivität wurde auf die Ergebnisse der Domänen „Nutzenbewertung“ und „Ökonomische Bewertung“ des HTA-Berichts zurückgegriffen. Auch wurden relevante Inhalte der ethischen und Aspekte integriert. Darüber hinaus wurden die Erkenntnisse der Betroffenenbefragung und „reflective thoughts“ als Informationsquelle genutzt [36].

Eine Person sichtete die Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen auf Aussagen zu organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Intervention. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Insgesamt wurden 4 Dokumente [8,63,82,148] zur Aufbereitung der organisatorischen Aspekte herangezogen. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.4.

A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

In Tabelle 25 sind die identifizierten organisatorischen Implikationen der Technologie entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [39] dargestellt.

Tabelle 25: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten

Leitfragen		Erläuterungen zur Leitfrage [8,63,82,148]
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	Implikationen in Bezug auf Änderungen des Ortes der medizinischen Versorgung (digitale Therapie) sind bei Kindern und Jugendlichen mit Amblyopie zu erwarten. Das Sehtraining kann im Gegensatz zur konventionellen Therapie, die meist in den Alltag integriert ist, ambulant (in Praxen, Kliniken oder Forschungseinrichtungen) oder zuhause (am Computer, Tablet oder mit Hilfe einer Virtuell Reality Brille) durchgeführt werden.
	Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringerinnen und -erbringer	Implikationen in Bezug auf Änderung bei Qualifikationsanforderungen für Leistungserbringer: Qualitätsanforderungen im Hinblick auf Personal, Material und Organisation zu erwarten. Auswirkungen auf zusätzliches Personal beim ambulanten Training: Qualifiziertes Personal, welches mit der Behandlungsmethode (Sehtraining) vertraut ist, erforderlich. Auswirkung auf Material: Es müssen entsprechende elektronische Geräte zur Verfügung stehen. Auswirkung auf Organisation: Die ambulante Behandlung muss in den klinischen Alltag integriert werden, was zusätzliches Personal, Material und Zeit erforderlich macht.
Einfluss auf Prozesse	Alternative Technologien	Der verstärkte Einsatz von digitalem Training könnte einen Einfluss auf weitere alternative Technologien (wie z.B. die Weiterentwicklung von nicht digitalen Sehtrainingsmaßnahmen) haben: Es wurde jedoch keine Studie identifiziert, die diesen Zusammenhang beobachtet.
	Nutzung von Gesundheitsleistungen und Ressourcen	Der Einsatz von Sehtraining bringt Implikationen in Bezug auf Nutzung von Gesundheitsleistungen und Ressourcen mit sich (vergleiche Abschnitt A4.2.2).
	Kommunikations- und Kooperationsformen	Der Einsatz von aktivem Sehtraining erfordert Abstimmung mit anderen Leistungserbringern und Personengruppen. ▪ Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner ▪ Kinderärztinnen und -ärzte ▪ Pädagoginnen und Pädagogen Diese Leistungsbringer können erste Anzeichen von Sehfehlern erkennen. Eine gute Kommunikation und Kooperation der Berufsgruppen ist für die Diagnostik und adäquate Versorgung notwendig (vor allem bei einer nicht universell implementierten Früherkennungsuntersuchung durch Augenärztinnen und Augenärzten). Ebenso ist eine gute Kooperation mit den Erziehungsberechtigten sowie den Betroffenen erforderlich.

Tabelle 25: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (Fortsetzung)

Weitere Aspekte	Interessengruppen	▪ Augenärztinnen und Augenärzte, Orthoptistinnen und Orthoptisten ▪ Erziehungsberechtigte ▪ Kinder und Jugendliche ▪ Hersteller von digitalen Therapieverfahren
	Akzeptanz	Akzeptanz Allgemein ▪ Kinder und Jugendliche Prinzipiell ist die Akzeptanz von Videospiel hoch. Jedoch müssen die Spiele altersgerecht sein um die Betroffenen nicht zu unter- oder überfordern. ▪ Erziehungsberechtigte Eltern haben oft Bedenken was digitale Medien angeht. In Anbetracht der von der WHO seit 2019 offiziell anerkannten „Gaming Disorder“ sind diese Bedenken auch nachvollziehbar (Abschnitt A.5.2). ▪ Gesundheitsfachberufe Orthoptistinnen und Orthoptisten sind seit Jahrzehnten anerkannte Berufsgruppen, die eng mit Fachärzten zusammenarbeiten. Sie stellen Diagnosen, leiten Therapien ein, und überwachen den Therapieerfolg. Ort der Therapie ▪ Kinder und Jugendliche Manche Kinder würden die Therapie gerne (isoliert) zuhause anstatt integriert in den Alltag (über viele Stunden bzw. den ganzen Tag), so wie es bei der konventionellen Behandlung häufig erfolgt, durchführen. Eine isolierte Behandlung zuhause wird vor allem bei älteren Kindern (im Hinblick auf Mobbing, Stigmatisierung) bevorzugt. ▪ Erziehungsberechtigte Durch eine Therapie im häuslichen Umfeld würde der logistische / organisatorische Aufwand im Hinblick auf Transport (einschließlich der Kosten und Zeit) entfallen.
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	Die vorliegende Nutzenbewertung liefert keine Anhaltspunkte für einen (höheren) Nutzen des Sehtrainings. Weder im Vergleich zu keinem Training (mit additiver Okklusionsbehandlung), einer Scheinbehandlung oder der alleinigen Okklusionsbehandlung. Aufgrund der fehlenden Anhaltspunkte ist deshalb eine weitere Planung von Kapazitäten oder Investitionen momentan nicht erforderlich.

A6 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: 20.03.2022]. 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: 20.03.2022]. 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: 20.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-020l_S2k_Visuelle-Wahrnehmungsstoerungen_2017-12.pdf.
8. Fronius M. Okklusionstherapie bei Amblyopie. *Ophthalmologe* 2016; 113(4): 296-303. <https://dx.doi.org/10.1007/s00347-016-0235-7>.
9. 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>.
10. Haase W, Gräf M. Amblyopie. In: H. K (Ed). *Strabismus*. 2003. S. 243-318.
11. 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>.
12. Dolgin E. The myopia boom. *Nature* 2015; 519(7543): 276-278. <https://dx.doi.org/10.1038/519276a>.

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. 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>.
20. 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>.
21. Bach M. Dichoptic training for amblyopia. *Ophthalmologe* 2016; 113(4): 304-307. <https://dx.doi.org/10.1007/s00347-016-0238-4>.
22. 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>.
23. 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>.
24. Caterna Vision GmbH. Die neue digitale Amblyopietherapie [online]. 2022 [Zugriff: 10.01.2022]. URL: <https://caterna.de/>.

25. Klan T. Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von Sehtrainingsprogrammen bei Myopie. *Verhaltensther & Verhaltensmed* 2000; 21: 296-312.
26. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GABE-Bund). Bei den Ärztekammern registrierte Ärztinnen und Ärzte mit Gebiets- und Facharztbezeichnung. [online]. 2021 [Zugriff: 20.03.2022]. 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.
27. Berufsverband Orthoptik Deutschland (BOD). Was ist Orthoptik? [online]. [Zugriff: 21.01.2022]. 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: 20.03.2022]. URL: <https://augeninfo.de/leit/leit.php>.
29. Caterna Vision GmbH. Krankenkassen und Kostenerstattung [online]. 2022 [Zugriff: 10.04.2022]. 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. Marckmann G, Schmidt H, Sofaer N et al. Putting public health ethics into practice: a systematic framework. *Front Public Health* 2015; 3: 23. <https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2015.00023>.
34. Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics: Marking Its Fortieth Anniversary. *Am J Bioeth* 2019; 19(11): 9-12. <https://dx.doi.org/10.1080/15265161.2019.1665402>.
35. Childress JF, Faden RR, Gaare RD et al. Public health ethics: mapping the terrain. *J Law Med Ethics* 2002; 30(2): 170-178. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1748-720x.2002.tb00384.x>.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Rajavi Z, Sabbaghi H, Amini Sharifi E et al. Comparison between patching and interactive binocular treatment in amblyopia: A randomized clinical trial. J Curr Ophthalmol 2019; 31(4): 426-431. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joco.2019.07.004>.
41. Rajavi Z, Sabbaghi H, Amini Sharifi E et al. The role of Interactive Binocular Treatment system in amblyopia therapy. J Curr Ophthalmol 2016; 28(4): 217-222. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joco.2016.07.005>.
42. Rajavi Z, Soltani A, Vakili A et al. Virtual Reality Game Playing in Amblyopia Therapy: A Randomized Clinical Trial. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2021; 58(3): 154-160. <https://dx.doi.org/10.3928/01913913-20210108-02>.
43. Yao J, Moon HW, Qu X. Binocular game versus part-time patching for treatment of anisometropic amblyopia in Chinese children: a randomised clinical trial. Br J Ophthalmol 2020; 104(3): 369-375. <https://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313815>.
44. Birch EE, Jost RM, Kelly KR et al. Baseline and Clinical Factors Associated with Response to Amblyopia Treatment in a Randomized Clinical Trial. Optom Vis Sci 2020; 97(5): 316-323. <https://dx.doi.org/10.1097/OPX.0000000000001514>.
45. Holmes JM, Manh VM, Lazar EL et al. Effect of a Binocular iPad Game vs Part-time Patching in Children Aged 5 to 12 Years With Amblyopia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol 2016; 134(12): 1391-1400. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.4262>.
46. Holmes JM, Manny RE, Lazar EL et al. A Randomized Trial of Binocular Dig Rush Game Treatment for Amblyopia in Children Aged 7 to 12 Years. Ophthalmology 2019; 126(3): 456-466. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.10.032>.
47. Gao TY, Black JM, Babu RJ et al. Adherence to home-based videogame treatment for amblyopia in children and adults. Clin Exp Optom 2021; 104(7): 773-779. <https://dx.doi.org/10.1080/08164622.2021.1878834>.

48. Herbison N, MacKeith D, Vivian A et al. Randomised controlled trial of video clips and interactive games to improve vision in children with amblyopia using the I-BiT system. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(11): 1511-1516. <https://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307798>.
49. Xiao S, Angjeli E, Wu HC et al. Randomized Controlled Trial of a Dichoptic Digital Therapeutic for Amblyopia. *Ophthalmology* 2022; 129(1): 77-85. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.09.001>.
50. Foss AJ, Gregson RM, MacKeith D et al. Evaluation and development of a novel binocular treatment (I-BiT TM) system using video clips and interactive games to improve vision in children with amblyopia ('lazy eye'): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2013; 14: 145. <https://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-14-145>.
51. Kelly KR, Jost RM, Dao L et al. Binocular iPad Game vs Patching for Treatment of Amblyopia in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(12): 1402-1408. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.4224>.
52. Manh VM, Holmes JM, Lazar EL et al. A Randomized Trial of a Binocular iPad Game Versus Part-Time Patching in Children Aged 13 to 16 Years With Amblyopia. *Am J Ophthalmol* 2018; 186: 104-115. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2017.11.017>.
53. Gao TY, Guo CX, Babu RJ et al. Effectiveness of a Binocular Video Game vs Placebo Video Game for Improving Visual Functions in Older Children, Teenagers, and Adults With Amblyopia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(2): 172-181. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.6090>.
54. Guo CX, Babu RJ, Black JM et al. Binocular treatment of amblyopia using videogames (BRAVO): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2016; 17(1): 504. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-016-1635-3>.
55. Iwata Y, Handa T, Ishikawa H et al. Comparison between Amblyopia Treatment with Glasses only and Combination of Glasses and Open-Type Binocular "occlu-Pad" Device. *Biomed Res Inter* 2018. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/2459696>.
56. Bau V, Rose K, Pollack K et al. Effectivity of an occlusion-supporting PC-based visual training programme by horizontal drifting sinus gratings in children with amblyopia. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012; 229(10): 979-986. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1315308>.
57. 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. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2001-14921>.
58. Yeh WH, Lai LJ, Chang DW et al. Portable rotating grating stimulation for anisometropic amblyopia with 6 months training. *Sci Rep* 2021; 11(1): 11430. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-90936-7>.

59. Dadeya S, Dangda S. Television Video Games in the Treatment of Amblyopia in Children Aged 4-7 Years. *Strabismus* 2016; 24(4): 146-152.
<https://dx.doi.org/10.1080/09273972.2016.1242637>.
60. Jukes C, Bjerre A, Coupe J et al. Pilot Study Evaluating the Feasibility of Comparing Computer Game Play with Close Work During Occlusion in Children Aged 2-7 Years with Amblyopia. *British & Irish Orthoptic Journal* 2019; 15(1): 115-124.
<https://dx.doi.org/10.22599/bioj.132>.
61. Chen P. Anisometropia Amblyopia Improved by Perceptual Learning and Patching [online]. 2007 [Zugriff: 10.02.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00498641>.
62. Cleary M. Perceptual learning in enhanced amblyopia treatment [online]. 2017 [Zugriff: 10.02.2022]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN14022536>.
63. Fronius M. Neue digitale Therapie- und Diagnostikmethoden für Amblyopie. *Der Augenspiegel* 2020; 03: 42-44.
64. Vivid Vision I. Virtual reality vision training for lazy eye [online]. [Zugriff: 21.01.2022]. URL: <https://www.seevividly.com/>.
65. VISUS. Vivid Vision: Visualtraining in virtueller Realität [online]. [Zugriff: 04.04.2022]. URL: www.visus.de/software/vivid-vision.
66. König HH, Walter HS, Barry JC. Resource utilisation and cost of amblyopia treatment. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003; 220(7): 486-491. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2003-40938>.
67. Statistisches Bundesamt (Destatis). Verbraucherpreisindex für Deutschland - Lange Reihen ab 1948 - Februar 2022 [online]. [Zugriff: 17.03.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Wirtschaft/Preise/Verbraucherpreisindex/Publikationen/Downloads-Verbraucherpreise/verbraucherpreisindex-lange-reihen-pdf-5611103.html>.
68. Pineles SL, Aakalu VK, Hutchinson AK et al. Binocular Treatment of Amblyopia: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2020; 127(2): 261-272.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.024>.
69. Institute for Clinical Systems I. Vision therapy. United States: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2003. URL: https://tsdb.iqwig.de/ht2103/ER_goe/ht2103-ER_goe-96.pdf.
70. Gambacorta C, Nahum M, Vedamurthy I et al. An action video game for the treatment of amblyopia in children: A feasibility study. *Vision Res* 2018; 148: 1-14.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2018.04.005>.
71. Choong YF, Lukman H, Martin S et al. Childhood amblyopia treatment: psychosocial implications for patients and primary carers. *Eye (Lond)* 2004; 18(4): 369-375.
<https://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6700647>.

72. Chua B, Mitchell P. Consequences of amblyopia on education, occupation, and long term vision loss. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(9): 1119-1121.
<https://dx.doi.org/10.1136/bjo.2004.041863>.
73. Horwood J, Waylen A, Herrick D et al. Common visual defects and peer victimization in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(4): 1177-1181.
<https://dx.doi.org/10.1167/iovs.04-0597>.
74. O'Connor AR, Birch EE, Anderson S et al. Relationship between binocular vision, visual acuity, and fine motor skills. *Optom Vis Sci* 2010; 87(12): 942-947.
<https://dx.doi.org/10.1097/OPX.0b013e3181fd132e>.
75. Packwood EA, Cruz OA, Rychwalski PJ et al. The psychosocial effects of amblyopia study. *J AAPOS* 1999; 3(1): 15-17. [https://dx.doi.org/10.1016/s1091-8531\(99\)70089-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1091-8531(99)70089-3).
76. Rahi JS, Cumberland PM, Peckham CS. Does amblyopia affect educational, health, and social outcomes? Findings from 1958 British birth cohort. *BMJ* 2006; 332(7545): 820-825.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.38751.597963.AE>.
77. Webber AL, Wood JM, Thompson B. Fine Motor Skills of Children With Amblyopia Improve Following Binocular Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(11): 4713-4720.
<https://dx.doi.org/10.1167/iovs.16-19797>.
78. Loudon SE, Passchier J, Chaker L et al. Psychological causes of non-compliance with electronically monitored occlusion therapy for amblyopia. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(11): 1499-1503. <https://dx.doi.org/10.1136/bjo.2008.149815>.
79. Searle A, Norman P, Harrad R et al. Psychosocial and clinical determinants of compliance with occlusion therapy for amblyopic children. *Eye (Lond)* 2002; 16(2): 150-155.
<https://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6700086>.
80. Li SL, Jost RM, Morale SE et al. A binocular iPad treatment for amblyopic children. *Eye (Lond)* 2014; 28(10): 1246-1253. <https://dx.doi.org/10.1038/eye.2014.165>.
81. Knox PJ, Simmers AJ, Gray LS et al. An exploratory study: prolonged periods of binocular stimulation can provide an effective treatment for childhood amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(2): 817-824. <https://dx.doi.org/10.1167/iovs.11-8219>.
82. Kadhum A, Tan ETC, Levi DM et al. Barriers to successful dichoptic treatment for amblyopia in young children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259(10): 3149-3157.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00417-021-05193-1>.
83. Press LJ. How to Identify and Refer Patients for Vision Therapy: You May Not Offer Vt Services, but You Can Comanage Patients with a Vt Specialist. [online]. 2005. URL: <https://www.reviewofoptometry.com/article/how-to-identify-and-refer-patients-for-vision-therapy>.

84. Li Y, Sun H, Zhu X et al. Efficacy of interventions for amblyopia: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1): 203. <https://dx.doi.org/10.1186/s12886-020-01442-9>.
85. Groß D, Schmidt M. Ethical perspectives on E-health and health apps: Is all that is achievable desirable? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2018; 61(3): 349-357. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-018-2697-z>.
86. Schmietow B, Marckmann G. Mobile health ethics and the expanding role of autonomy. *Med Health Care Philos* 2019; 22(4): 623-630. <https://dx.doi.org/10.1007/s11019-019-09900-y>.
87. Kim US, Park S, Yoo HJ et al. Psychosocial distress of part-time occlusion in children with intermittent exotropia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(1): 315-319. <https://dx.doi.org/10.1007/s00417-012-2099-0>.
88. Giaschi D, Chapman C, Meier K et al. The effect of occlusion therapy on motion perception deficits in amblyopia. *Vision Res* 2015; 114: 122-134. <https://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2015.05.015>.
89. Handa S, Chia A. Amblyopia therapy in Asian children: factors affecting visual outcome and parents' perception of children's attitudes towards amblyopia treatment. *Singapore Med J* 2019; 60(6): 291-297. <https://dx.doi.org/10.11622/smedj.2018151>.
90. Levi DM, Li RW. Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: a mini-review. *Vision Res* 2009; 49(21): 2535-2549. <https://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2009.02.010>.
91. Ahmad TR, Martinez MC, Tahir S et al. Patching for Amblyopia: A Novel Occlusion Dose Monitor for Glasses Wearers to Track Adherence. *J Binocul Vis Ocul Motil* 2022; 72(2): 69-76. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1080/2576117X.2022.2026710>.
92. 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. <https://dx.doi.org/10.1167/iovs.04-0971>.
93. Newsham D. Parental non-concordance with occlusion therapy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(9): 957-962. <https://dx.doi.org/10.1136/bjo.84.9.957>.
94. Newsham D. A randomised controlled trial of written information: the effect on parental non-concordance with occlusion therapy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(7): 787-791. <https://dx.doi.org/10.1136/bjo.86.7.787>.
95. Hernández-Rodríguez CJ, Piñero DP. Active Vision Therapy for Anisometropic Amblyopia in Children: A Systematic Review. *J Ophthalmol* 2020; ID 4282316
[9.https://dx.doi.org/10.1155/2020/4282316](https://dx.doi.org/10.1155/2020/4282316).

96. Singh A, Sharma P, Saxena R. Evaluation of the Role of Monocular Video Game Play as an Adjuvant to Occlusion Therapy in the Management of Anisometropic Amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2017; 54(4): 244-249. <https://dx.doi.org/10.3928/01913913-20170320-04>.
97. World Health Organization (WHO). ICD-11 Gaming Disorder. [online]. 2019 [Zugriff: 10.05.2022]. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1448597234>.
98. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA): Empfehlungen zur täglichen Mediennutzung von Kindern. [online]. 2020 [Zugriff: 20.03.2022]. URL: https://www.kindergesundheit-info.de/fileadmin/user_upload/kindergesundheit-info.de/Download/Medienumgang/Empfehlungen-der-Dauer-Mediennutzung_BZgA_kindergesundheit-info.pdf
99. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS). Lebenslagen in Deutschland. Armuts- und Reichtumsberichterstattung der Bundesregierung. Begleitforschung zum sechsten Armuts- und Reichtumsbericht der Bundesregierung. [online]. 2021 [Zugriff: 20.03.2022]. URL: https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/Soziale-Sicherung/6-arb-langfassung.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
100. Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB). Aufwachsen in Armutslagen. Zentrale Einflussfaktoren und Folgen der sozialen Teilhabe. [online]. 2018.
101. Bundesregierung. Digitalisierung gestalten. Umsetzungsstrategie der Bundesregierung. 6. Aktualisierte Ausgabe, Juni 2021. [online]. 2021 [Zugriff: 20.03.2022]. URL: <https://www.bundesregierung.de/breg-de/service/publikationen/digitalisierung-gestalten-1605002>.
102. Berufsverband der Augenärzte (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Augenärzte informieren: Myopie (Kurzsichtigkeit). [online]. 2006 [Zugriff: 20.03.2022]. URL: https://augeninfo.de/cms/fileadmin/pat_brosch/myopie.pdf
103. Pramann O. Einwilligung des Patienten: Rechtliche Details, die Ärzte kennen sollten. *Deutsches Ärzteblatt* 2017; 114(38): [2] 2017.
104. Bundesgerichtshof. VI ZR 313/03. 15.03.2005.
105. Muster-Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung des Beschlusses des 124. Deutschen Ärztetages vom 5. Mai 2021 in Berlin. [online]. [Zugriff: 20.03.2022]. URL: <https://www.bundesaerztekammer.de/recht/berufsrecht/muster-berufsordnung-aerzte/muster-berufsordnung/>.
106. Alderson P, Sutcliffe K, Curtis K. Children's competence to consent to medical treatment. *Hastings Cent Rep* 2006; 36(6): 25-34. <https://dx.doi.org/10.1353/hcr.2006.0000>.

107. Kölch M, Lippert H-D, Fegert JM. Aufklärung und Einwilligung bei Kindern und Jugendlichen. *Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes-und Jugendalters* 2020; 1-11. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-49289-5_91-1.
108. Spickhoff A. *Medizinrecht*. München: C.H.Beck; 2018.
109. Beisenherz G, Tinnefeld M-T. Aspekte der Einwilligung. *Datenschutz und Datensicherheit - DuD* 2011; 35(2): 110-115. <https://dx.doi.org/10.1007/s11623-011-0029-7>.
110. Pramann O. Worauf Ärzte bei der Behandlung Minderjähriger achten sollten. *Dtsch Arztebl International* 2019; 116(4): 2 2019.
111. Laufs A, Kern BR. *Handbuch des Arztrechts* [online]. 2010 [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://beckonline.beck.de/?vpath=bibdata/komm/LauKeHdbArztR_4/cont/LauKeHdbArztR%2Ehtm.
112. Bundesgerichtshof. VI ZR 266/57. 05.12.1958.
113. Verordnung zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, EU 2016/679.
114. Bundesvereinigung K. Hinweise und Empfehlungen zur ärztlichen Schweigepflicht, Datenschutz und Datenverarbeitung in der Arztpraxis [online]. 2018.
115. Kramer U, Borges U, Fischer F et al. DNVF-Memorandum – Gesundheits- und Medizin-Apps (GuMAs). *Gesundheitswesen* 2019; 81(10): e154-e170. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1667451>.
116. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Das Fast-Track-Verfahren für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) nach § 139e SGB V, Version 3.1 vom 18.03.2022. [online]. 2022 [Zugriff: 20.03.2022]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Medizinprodukte/diga_leitfaden.html.
117. Wang J, Neely DE, Galli J et al. A pilot randomized clinical trial of intermittent occlusion therapy liquid crystal glasses versus traditional patching for treatment of moderate unilateral amblyopia. *J AAPOS* 2016; 20(4): 326-331. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2016.05.014>.
118. Tittes J, Hess R, Cirina L et al. Assessment of stereovision with digital testing in adults and children with normal and impaired binocularity. *Vision Res* 2019; 164: 69-82.
119. Kämpf U, Rychkova S, Lehnert R et al. Visual acuity increase in meridional amblyopia by exercises with moving gratings as compared to stationary gratings. *Strabismus* 2022; 30(2): 99-110. <https://dx.doi.org/10.1080/09273972.2022.2062007>.
120. 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.

121. 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>.
122. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.
123. 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>.
124. 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>.
125. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
126. 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>.
127. 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>.
128. 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.
129. 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>.
130. Brown R, Blanchfield P, Fakis A et al. Clinical investigation plan for the use of interactive binocular treatment (I-BiT) for the management of anisometropic, strabismic and mixed amblyopia in children aged 3.5-12 years: a randomised controlled trial. *Trials* [Electronic Resource] 2019; 20(1): 437. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-019-3523-0>.
131. Shahid Beheshti University of Medical Sciences. The Role of Interactive Binocular Treatment System in Amblyopia Therapy [online]. 2016 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740725>.

132. Retina Foundation of the Southwest. Binocular iPad Sub-Study [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365090>.
133. Jaeb Center for Health Research. Study of Binocular Computer Activities for Treatment of Amblyopia [online]. 2019 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200211>.
134. Eye and E. N. T. Hospital of Fudan University. Study of a push-pull perceptual learning protocol in the treatment of children with amblyopia [online]. 2018 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=27021>.
135. Hamideh Sabbaghi. Virtual Reality Game Playing in Amblyopia Therapy [online]. 2020 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04261868>.
136. Shahid Beheshti University of Medical Sciences. Comparison Between Patching and Interactive Binocular Treatment (IBiTTM) in Amblyopia [online]. 2019 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940222>.
137. The University of Auckland. For older children and adult patients with amblyopia, will six weeks of binocular treatment with a modified videogame be more effective than a placebo game in improving amblyopic eye visual acuity? [online]. 2017 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12613001004752.aspx>.
138. Jaeb Center for Health Research. Binocular Dig Rush Game Treatment for Amblyopia [online]. 2021 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983552>.
139. Luminopia. Luminopia One Amblyopia Vision Improvement Study [online]. 2020 [Zugriff: 17.07.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608150>.
140. I-BiT - Evaluation of a Novel Binocular Treatment System (I-BiTTM) in Children With Amblyopia [online]. [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702727>.
141. Stochastic Resonance Applied to Amblyopia Training and the Plasticity of Brain [online]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04213066>.
142. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KVB). Online-Version des EBM [online]. [Zugriff: 17.01.2022]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
143. Jäschke T. Datenschutz und Informationssicherheit im Gesundheitswesen: Grundlagen, Konzepte, Umsetzung. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 2. Auflage; 2018.
144. Jeindl R, Wild C. Technologiebewertung digitaler Gesundheitsanwendungen für Refundierungsentscheidungen. Wien Med Wochenschr 2021; (9). <https://dx.doi.org/10.1007/s10354-021-00881-3>.

145. Lampert C. Ungenutztes Potenzial – Gesundheits-Apps für Kinder und Jugendliche. Bundesgesundheitsbl 2020; (63): 708–714.
<https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1007/s00103-020-03139-2>.
146. Caterna Vision GmbH. Caterna Homepage [online]. [Zugriff: 15.09.2021]. URL: <https://caterna.de/>.
147. Leitherer S. Kasseler Kommentar zum Sozialrecht. 2022.
148. Pillunat LE, Kämpf U, Deussen O. Computerunterstützte Sehschulung bei Amblyopie II: Eine multizentrische prospektive Studie; Abschlussbericht an die Roland Ernst Stiftung; Band 1: Grundergebnisse und Therapiekontrolle [online]. 2003 [Zugriff: 10.01.2022]. URL: <https://caterna.de/wp-content/uploads/2019/09/Abschlussbericht-Roland-Ernst-Stiftung.pdf>.
149. European Network for Health Technology Assessment. Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model; version 3.0 [online]. 2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.
150. 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.
151. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
152. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A et al. Development and Testing of Search Filters to Identify Economic Evaluations in MEDLINE and EMBASE [online]. 2009 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf.

A7 Topics des EUnetHTA Core Models

Das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ist ein Netzwerk europäischer HTA-Agenturen. EUnetHTA fördert den Austausch von HTA-Informationen zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core-Model [149] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Lesern des vorliegenden HTA-Berichts das Auffinden von Informationen zu den übergeordneten Domänen des EUnetHTA Core Model zu erleichtern, wird in der folgenden Übersicht dargestellt in welchen Abschnitten des vorliegenden HTA-Berichts sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 26). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 26: Domänen des EUnetHTA Core Models

EUnetHTA-Domäne	Informationen in den Abschnitten
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	Hintergrund Kapitel 1
Description and technical characteristics of technology (TEC)	
Safety (SAF)	Nutzenbewertung Abschnitt 3.1; Kapitel 4, Abschnitt A2.1, Abschnitt A3
Clinical Effectiveness (EFF)	
Costs and economic evaluation (ECO)	Gesundheitsökonomische Bewertung Abschnitt 3.2, Kapitel 5, Abschnitt A2.2, Abschnitt A4
Ethical analysis (ETH)	Ethische Aspekte Abschnitt 3.3; Kapitel 6.1; Abschnitt A2.3; Abschnitt A5.1
Patients and Social aspects (SOC)	Soziale Aspekte Abschnitt 3.3; Kapitel 6.2; Abschnitt A2.4 Abschnitt A5.2
Legal aspects (LEG)	Rechtliche Aspekte Abschnitt 3.3; Kapitel 6.3; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.3
Organisational aspects (ORG)	Organisatorische Aspekte Abschnitt 3.3; Kapitel 6.4; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.4

A8 Studienlisten

A8.1 Studienlisten Nutzenbewertung

A8.1.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Bach M. [Dichoptic training for amblyopia]. *Ophthalmologe* 2016; 113(4): 304-307.
2. 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.
3. 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.
4. Eastgate RM, Griffiths GD, Waddingham PE et al. Modified virtual reality technology for treatment of amblyopia. *Eye (Lond)* 2006; 20(3): 370-374.
5. Hernández-Rodríguez CJ, Piñero DP. Active Vision Therapy for Anisometropic Amblyopia in Children: A Systematic Review. *J Ophthalmol* 2020; ID 4282316: 9.
6. Klan T. Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von Sehtrainingsprogrammen bei Myopie. *Verhaltensther & Verhaltensmed* 2000; 21: 296-312.
7. Lagrèze WA, Schaeffel F. Myopieprophylaxe. *Dtsch Arztebl International* 2017; 114(35-36): 575-580.
8. Levi DM, Li RW. Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: a mini-review. *Vision Res* 2009; 49(21): 2535-2549.
9. Li Y, Sun H, Zhu X et al. Efficacy of interventions for amblyopia: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1): 203.
10. Pineles SL, Aakalu VK, Hutchinson AK et al. Binocular Treatment of Amblyopia: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2020; 127(2): 261-272.
11. Scheiman M, Kulp MT, Cotter SA et al. Interventions for convergence insufficiency: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12(12): Cd006768.
12. 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.

13. 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.
14. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS et al. Interventions to slow progression of myopia in children. Cochrane Database Syst Rev 2020; 1(1): CD004916.
15. Wesemann W. Lässt sich die Kurzsichtigkeit durch Sehtraining verringern? – Teil 1. DOZ 2007; 8: 32-88.

A8.1.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen

Nicht EN1 (Population nicht relevant) N = 4

1. Chen PL, Chen JT, Fu JJ, Chien KH, Lu DW. A pilot study of anisometropic amblyopia improved in adults and children by perceptual learning: an alternative treatment to patching. Ophthalmic Physiol Opt 2008; 28(5): 422-8.
2. Elhusseiny AM, Bishop K, Staffa SJ, Zurakowski, D, Hunter DG, Mantagos IS. Virtual reality prototype for binocular therapy in older children and adults with amblyopia. J AAPOS 2021; 25(4): 217.e1-217.e6.
3. Evans BJ, Yu CS, Massa E, Mathews JE. Randomised controlled trial of intermittent photic stimulation for treating amblyopia in older children and adults. Ophthalmic Physiol Opt 2011; 31(1): 5668.
4. Portela-Camino JA, Martin-Gonzalez S, Ruiz-Alcocer J, Illarramendi-Mendicute I, Garrido-Mercado RA. Random Dot Computer Video Game Improves Stereopsis. Optom Vis Sci. 2018; 95(6): 523-535.

Nicht EN2 (Prüfintervention nicht relevant) N = 2

1. Yu J, Li YY, Liu R et al. Treatment efficiency of heat-sensitive moxibustion affiliation in children with unilateral hyperopic anisometropic amblyopia. Int J Clin Exp Med 2016; 9(6): 11125-11136.
2. Zhang M, Lin Y, Jiang P, Li Y, Zhu J. Effects of visual plasticity training on binocular vision function in children with myopia. Int J Clin Exp Med 2020; 13(11): 8838-8845.

Nicht EN3 (Vergleichsintervention nicht relevant) N = 4

1. Bayram GA, Karagoz IK, Algun ZC. Investigation of the effect of different eye exercises on hypermetropia in school-aged children: A randomized single-blind trial. Eastern J Med 2020; 25(2): 234-240.

2. Ide T, Ishikawa M, Tsubota K, Miyao M. The Effect of 3D Visual Simulator on Children's Visual Acuity-A Pilot Study Comparing Two Different Modalities. *Open Ophthalmol J* 2013; 7: 69-48.
3. Jost RM, Kelly KR, Hunter JS et al. A randomized clinical trial of contrast increment protocols for binocular amblyopia treatment. *J AAPOS* 2020; 24(5): 282.e1-282.e7.
4. Lee HJ, Kim SJ. Effectiveness of binocularity-stimulating treatment in children with residual amblyopia following occlusion. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 253.

Nicht EN4 (Endpunkt nicht relevant) N = 3

1. Kadhum A, Tan ETC, Levi DM et al. Barriers to successful dichoptic treatment for amblyopia in young children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259(10): 3149-3157.
2. Lyon DW, Hopkins K, Chu RH et al. Feasibility of a clinical trial of vision therapy for treatment of amblyopia. *Optom Vis Sci* 2013; 90(5): 475-481.
3. Ma MM, Shi J, Li N, Scheiman M, Chen X. Effect of Vision Therapy on Accommodative Lag in Myopic Children: A Randomized Clinical Trial. *Optom Vis Sci* 2019; 96(1): 17-26.

Nicht EN5 (Studientyp nicht relevant) N = 11

1. Alotaibi AG, Fawazi SM, Alenazy BR, Abu-Amero KK. Outcomes of 3 hours part-time occlusion treatment combined with near activities among children with unilateral amblyopia. *Saudi Med J* 2012; 33(4): 395-8.
2. Birch EE, Li SL, Jost R et al Binocular iPad treatment for amblyopia in preschool children. *J AAPOS*. 2015 Feb;19(1): 6-11.
3. Bossi M, Tailor V, Anderson E et al. Binocular Therapy for Childhood Amblyopia Improves Vision Without Breaking Interocular Suppression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(7): 3031-3043.
4. Deng H, Huang P, Zhong H, Amankwah NC, Zhao J. Near and distance stereopsis restoration in amblyopia with S3D computer treatment. *Inter Eye Sci* 2018; 18(5): 785-790.
5. Gambacorta C, Nahum M, Vedamurthy I et al. An action video game for the treatment of amblyopia in children: A feasibility study. *Vision Res* 2018; 148: 1-14.

6. Jayakumar M, Raju HG, Agarwal A. Effect of monocular fixation in binocular field (MFBF) on amblyopia – a pilot study comparing it with patching. *Strabismus* 2020; 28(3): 142-150.
7. Lee YH, Maniglia M, Velez F et al. Short-term Perceptual Learning Game Does Not Improve Patching-Resistant Amblyopia in Older Children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2020; 57(3): 176-184.
8. Li S, Jost RM, Morale SE, Stager DR, Dao L, Stager D, Birch E. A binocular iPad treatment for amblyopic children. *Eye (Lond)* 2014; 28(10): 1246-53.
9. Mezaad-Koursh D, Rosenblatt A, Newman H, Stolovitch C. Home use of binocular dichoptic video content device for treatment of amblyopia: a pilot study. *J AAPOS* 2018; 22(2): 134-138.e4.
10. Nyman KG, Singh G, Rydberg A, Fornander M. Controlled study comparing CAM treatment with occlusion therapy. *Br J Ophthalmol* 1983; 67(3): 178-80.
11. Singh A, Sharma P, Saxena R. Evaluation of the Role of Monocular Video Game Play as an Adjuvant to Occlusion Therapy in the Management of Anisometropic Amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2017; 54(4): 244-249.

Nicht EN6 (Publikationssprache nicht relevant) N = 1

1. Jafari AR, Shafiee AA, Mirzajani A, Jamali P. CAM visual stimulation with conventional method of occlusion treatment in amblyopia: A randomized clinical trial. *TUM Journal* 2014; 72(1): 7-14.

Nicht EN7 (keine Vollpublikation) N = 3

1. Brown R, Blanchfield P, Fakis A et al. Clinical investigation plan for the use of interactive binocular treatment (I-BiT) for the management of anisometropic, strabismic and mixed amblyopia in children aged 3.5-12 years: a randomised controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2019; 20(1): 437.
2. Rainey BB, Goss DA. The effect of vision therapy on myopia progression. *American Academy of Optometry – Abstract*. 2000:283.
3. Sundaram PA, Leary DJ. Video bioregulation in amblyopia-a controlled clinical trial. *American Academy of Optometry – Abstract*. 1999:208.

A8.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung

A8.2.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Institute for Clinical Systems I. Vision therapy. United States: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2003.
2. Pineles SL, Aakalu VK, Hutchinson AK et al. Binocular Treatment of Amblyopia: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2020; 127(2): 261-272.

A8.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen

Nicht EÖ1 (Studientyp nicht relevant) N = 1

1. Allen MJ. Vision therapy economics. J Am Optom Assoc 1986; 57(7): 554-555.

Nicht EÖ2 (keine Volltextpublikation) N = 1

1. Hayes, Inc. Vision therapy for visual dysfunctions and dyslexia and other reading disabilities. United States: HAYES, Inc.; 2002.

A8.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten

A8.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten

1. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press, 2019.
2. Pieh C, Fronius M, Chopovska Y et al. Fragebogen zum Kindlichen Sehvermögen. Ophthalmologe 2009; 106 (5): 420-426.
3. Childress JF, Faden RR, Gaare R et al. Public health ethics: mapping the terrain. J Law Med Ethics 2002; 30(2): 170-178.
4. Choong YF, Lukman H, Martin S et al. Childhood amblyopia treatment: psychosocial implications for patients and primary carers. Eye (Lond) 2004; 18(4): 369-375.
5. Chua B, Mitchell P. Consequences of amblyopia on education, occupation, and long term vision loss. Br J Ophthalmol 2004; 88(9):1119-1121.
6. Dadeya S, Dangda S. Television Video Games in the Treatment of Amblyopia in Children Aged 4-7 Years. Strabismus 2016; 24(4): 146-152.
7. Fronius M. Okklusionstherapie bei Amblyopie. Ophthalmologe 2016; 113(4): 296-303.
8. Gambacorta C, Nahum M, Vedamurthy I et al. An action video game for the treatment of amblyopia in children: A feasibility study. Vision Res 2018; 148: 1-14.
9. Gao TY, Black JM, Babu RJ et al. Adherence to home-based videogame treatment for amblyopia in children and adults. Clin Exp Optom 2021; 104(7): 773-779.
10. Groß D, Schmidt M. [Ethical perspectives on E-health and health apps: Is all that is achievable desirable?]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61(3): 349-357.
11. Hernández-Rodríguez CJ, Fukumitsu H, Ruiz-Fortes P et al. Efficacy of perceptual learning-based vision training as an adjuvant to occlusion therapy in the management of amblyopia: A pilot study. Vision (Basel) 2021; 5(1): 15.
12. Horwood J, Waylen A, Herrick D et al. Common visual defects and peer victimization in children. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46(4): 1177-1181.

13. Kadhum A, Tan ETC, Levi DM et al. Barriers to successful dichoptic treatment for amblyopia in young children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259(10): 3149-3157.
14. Knox PJ, Simmers AJ, Gray LS, Cleary M. An exploratory study: prolonged periods of binocular stimulation can provide an effective treatment for childhood amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 817-824.
15. Li SL, Jost RM, Morale SE et al. A binocular iPad treatment for amblyopic children. *Eye (Lond)* 2014; 28(10): 1246-1253.
16. O'Connor AR, Birch EE, Anderson S, Draper H. Relationship between binocular vision, visual acuity, and fine motor skills. *Optom Vis Sci* 2010; 87(12): 942-947.
17. Packwood EA, Cruz OA, Rychwalski PJ, Keech RV. The psychosocial effects of amblyopia study. *J AAPOS*. 1999; 3(1): 15-17.
18. Press LJ. How to Identify and Refer Patients for Vision Therapy: You May Not Offer Vt Services, but You Can Comanage Patients with a Vt Specialist. [online]. 2005. <https://www.reviewofoptometry.com/article/how-to-identify-and-refer-patients-for-vision-therapy>.
19. Rahi JS, Cumberland PM, Peckham CS. Does amblyopia affect educational, health, and social outcomes? Findings from 1958 British birth cohort. *BMJ* 2006; 332(7545): 820-825.
20. Schmietow B, Marckmann G. Mobile health ethics and the expanding role of autonomy. *Med Health Care Philos* 2019; 22(4): 623-630.
21. Searle A, Norman P, Harrad R, Vedhara K. Psychosocial and clinical determinants of compliance with occlusion therapy for amblyopic children. *Eye (Lond)* 2002 16(2): 150-155.
22. Loudon SE, Passchier J, Chaker L et al. Psychological causes of non-compliance with electronically monitored occlusion therapy for amblyopia. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(11): 1499-1503.
23. Webber AL, Wood JM, Thompson B. Fine Motor Skills of Children with Amblyopia Improve Following Binocular Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(11): 4713-4720.

A8.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten

1. Ahmad TR, Martinez MC, Tahir S et al. Patching for Amblyopia. A Novel Occlusion Dose Monitor for Glasses Wearers to Track Adherence. J Binocul Vis Ocul Motil 2022 72(2): 69-76.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie 022-020: Visuelle Wahrnehmungsstörung [online]. 2017 [Zugriff: 13.05.2022]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-020l_S2k_Visuelle-Wahrnehmungsstoerungen_2017-12.pdf
3. 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.
4. Berufsverband der Augenärzte e.V. (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG). Augenärzte informieren: Myopie (Kurzsichtigkeit) [online]. 2020 [Zugriff: 13.05.2022]. https://augeninfo.de/cms/fileadmin/pat_brosch/myopie.pdf.
5. 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.
6. Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Lebenslagen in Deutschland. Armuts- und Reichtumsberichterstattung der Bundesregierung. Begleitforschung zum sechsten Armuts- und Reichtumsbericht der Bundesregierung. Bericht [online]. 2021 [Zugriff: 13.05.2022]. https://www.armuts-und-reichtumsbericht.de/SharedDocs/Downloads/Service/Studien/5-studie-zew-goettingen.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
7. Bundesregierung. Digitalisierung gestalten. Umsetzungsstrategie der Bundesregierung. 6. Aktualisierte Ausgabe, Juni 2021 [online]. 2021a [Zugriff: 13.05.2022]. <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/975292/1605036/d71af00f84eb2253ec2435d93fda5b6d/digitalisierung-gestalten-download-bpa-data.pdf>.
8. Bundesregierung. Lebenslagen in Deutschland. Der Sechste Armuts- und Reichtumsbericht der Bundesregierung [online]. 2021 [Zugriff: 13.05.2022]. https://www.armuts-und-reichtumsbericht.de/SharedDocs/Downloads/Berichte/entwurf-sechster-armuts-reichtumsbericht.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

9. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA). Empfehlungen zur täglichen Mediennutzung von Kindern [online]. 2020 [Zugriff: 13.05.2022] https://www.kindergesundheit-info.de/fileadmin/user_upload/kindergesundheit-info.de/Download/Medienumgang/Empfehlungen-der-Dauer-Mediennutzung_BZgA_kindergesundheit-info.pdf.
10. 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.
11. Dadeya S, Dangda S. Television Video Games in the Treatment of Amblyopia in Children Aged 4-7 Years. *Strabismus* 2016; 24(4): 146-152.
12. Fronius M. Okklusionstherapie bei Amblyopie. *Ophthalmologe* 2016; 113(4): 296-303.
13. Gao TY, Black JM, Babu RJ et al. Adherence to home-based videogame treatment for amblyopia in children and adults. *Clin Exp Optom* 2021; 104(7): 773-779.
14. Giaschi D, Chapman C, Meier K et al. The effect of occlusion therapy on motion perception deficits in amblyopia. *Vision Res* 2015. 114: 122-134.
15. Handa S, Chia A. Amblyopia therapy in Asian children. Factors affecting visual outcome and parents' perception of children's attitudes towards amblyopia treatment. *Singapore Med J*; 60(6): 291-297.
16. Hernández-Rodríguez CJ, Piñero DP. Active Vision Therapy for Anisometropic Amblyopia in Children: A Systematic Review. *J Ophthalmol* 2020; ID 4282316: 9.
17. Holmes JM, Manh VM, Lazar EL et al. Effect of a Binocular iPad Game vs Part-time Patching in Children Aged 5 to 12 Years With Amblyopia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(12): 1391-1400.
18. Holmes JM, Manny RE, Lazar EL et al. A Randomized Trial of Binocular Dig Rush Game Treatment for Amblyopia in Children Aged 7 to 12 Years. *Ophthalmology* 2019; 126(3): 456-466.
19. Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB), Bertelsmann Stiftung. Aufwachsen in Armutslagen. Zentrale Einflussfaktoren und Folgen der sozialen Teilhabe [online]. 2018 [Zugriff: 13.05.2022]. https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/Projekte/Familie_und_Bildung/Studie_WB_Aufwachsen_in_Armutslagen_2018.pdf.

20. Kelly KR, Jost RM, Dao L et al. Binocular iPad Game vs Patching for Treatment of Amblyopia in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(12): 1402-1408.
21. Kim US, Park S, Yoo HJ, Hwang JM, Psychosocial distress of part-time occlusion in children with intermittent exotropia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(1): 315-319.
22. Levi DM, Li RW. Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: a mini-review. *Vision Res* 2009; 49(21): 2535-2549.
23. Li Y, Sun H, Zhu X et al. Efficacy of interventions for amblyopia: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1): 203.
24. Loudon SE, Passchier J, Chaker L et al. Psychological causes of non-compliance with electronically monitored occlusion therapy for amblyopia. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(11): 1499-1503.
25. Manh VM, Holmes JM, Lazar EL et al. A Randomized Trial of a Binocular iPad Game Versus Part-Time Patching in Children Aged 13 to 16 Years With Amblyopia. *Am J Ophthalmol* 2018; 186: 104-115.
26. Newsham D. A randomised controlled trial of written information. The effect on parental non-concordance with occlusion therapy *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 787-791.
27. Newsham D. Parental non-concordance with occlusion therapy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 957-962.
28. Rajavi Z, Sabbaghi H, Amini Sharifi E et al. Comparison between patching and interactive binocular treatment in amblyopia: A randomized clinical trial. *J Curr Ophthalmol* 2019; 31(4): 426-431.
29. Singh A, Sharma P, Saxena R. Evaluation of the Role of Monocular Video Game Play as an Adjuvant to Occlusion Therapy in the Management of Anisometropic Amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2017; 54(4): 244-249.
30. World Health Organization (WHO). ICD-11 Gaming Disorder [online]. 2019 [Zugriff: 13.05.2022]. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1448597234>.
31. Xiao S, Angjeli E, Wu HC et al. Randomized Controlled Trial of a Dichoptic Digital Therapeutic for Amblyopia. *Ophthalmology* 2022; 129(1): 77-85.

A8.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten

1. Alderson P, Sutcliffe K, Curtis K. Children's competence to consent to medical treatment. *Hastings Cent Rep* 2006; 36(6): 25-34.
<https://dx.doi.org/10.1353/hcr.2006.0000>
2. Beisenherz G, Tinnefeld M-T. Aspekte der Einwilligung. *Datenschutz und Datensicherheit – DuD* 2011; 35(2): 110-115. <https://dx.doi.org/10.1007/s11623-011-0029-7>
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Hinweise und Empfehlungen zur ärztlichen Schweigepflicht, Datenschutz und Datenverarbeitung in der Arztpraxis. *Dtsch Arztebl International* 2018; 3. [Zugriff: 20.03.2022].
[https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Recht/Hinweise und Empfehlungen aerztliche Schweigepflicht Datenschutz z Datenverarbeitung 09.03.2018 .pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Recht/Hinweise_und_Empfehlungen_aerztliche_Schweigepflicht_Datenschutz_zu_Datenverarbeitung_09.03.2018_.pdf)
4. Bundesgerichtshof 05.12.1958, VI ZR 266/57.
5. Bundesgerichtshof 15.03.2005, VI ZR 313/03.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Das Fast-Track-Verfahren für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) nach § 139e SGB V, Version 3.1 vom 18.03.2022.
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Medizinprodukte/diga_leitfaden.html
7. Jäschke T (Hrsg). *Datenschutz und Informationssicherheit im Gesundheitswesen: Grundlagen, Konzepte, Umsetzung*. MWV; 2018.
8. Jeindl R, Wild C. Technologiebewertung digitaler Gesundheitsanwendungen für Refundierungsentscheidungen. *Wien Med Wochenschr* 2021.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10354-021-00881-3>
9. Körner A, Leitherer S, Mutschler B, Rolfseitherer C (Hrsg). *Kasseler Kommentar zum Sozialrecht*. 2022.
10. Kölch M, Lippert H-D, Fegert JM. Aufklärung und Einwilligung bei Kindern und Jugendlichen. *Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters* 2020: 1-11. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-49289-5_91-1

11. Kramer U, Borges U, Fischer F et al. DNVF-Memorandum – Gesundheits- und Medizin-Apps (GuMAs). Gesundheitswesen 2019; 81(10): e154-e170.
<https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1667451>
12. Lampert C. Ungenutztes Potenzial – Gesundheits-Apps für Kinder und Jugendliche. Bundesgesundheitsbl 63 2020: 708-714. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-020-03139-2>.
13. Laufs A, Kern BR. Handbuch des Arztrechts [online]. [Zugriff: 12.11.2020].
https://beckonline.beck.de/?vpath=bibdata/komm/LauKeHdbArztR_4/cont/LauKeHdbArztR%2Ehtm
14. MBO Muster-Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung des Beschlusses des 124. Deutschen Ärztetages vom 5. Mai 2021
15. Richtlinie über Medizinprodukte (93/42/EWG, MDD).
16. Spickhoff A (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
17. Verordnung über Medizinprodukte, (EU) 2017/745 (MDR).
18. Verordnung zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, (EU) 2016/679 (DSGVO).
19. Pramann O. Einwilligung des Patienten: Rechtliche Details, die Ärzte kennen sollten. Dtsch Arztebl International 2017; 114(38): 2.
20. Pramann O. Recht: Worauf Ärzte bei der Behandlung Minderjähriger achten sollten Dtsch Arztebl International 2019; 116(4): 2.

A8.3.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten

1. Fronius M. Okklusionstherapie bei Amblyopie. Ophthalmologe 2016; 113(4): 296-303.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00347-016-0235-7>
2. Fronius M. Neue digitale Therapie- und Diagnostikmethoden für Amblyopie. Augenspiegel 2020; März: 42-44.
3. Kadhum A, Tan ET, Levi DM et al. Barriers to successful dichoptic treatment for amblyopia in young children. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2021; 259(10): 3149-3157.

4. Pillunat LE, Kämpf U, Deussen O. Computerunterstützte Sehschulung bei Amblyopie II: Eine multizentrische prospektive Studie; Abschlussbericht an die Roland Ernst Stiftung; Band 1: Grundergebnisse und Therapiekontrolle [online]. 2003.
<https://caterna.de/wp-content/uploads/2019/09/Abschlussbericht-Roland-Ernst-Stiftung.pdf>.

A9 Suchstrategien

A9.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung

A9.1.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

a) MEDLINE

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

Es wurde folgender Filter übernommen: Systematische Übersicht: Wong 2006 [150]] – 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.

b) Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	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

Suche nach Primärstudien

a) MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid; Ovid MEDLINE(R) 1946 to October 27, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen: RCT: Lefebvre 2019 [151]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version

#	Searches
1	Video Games/
2	Learning/
3	Computers, Handheld/
4	or/1-3
5	Vision, Binocular/
6	Visual Acuity/
7	Visual Perception/
8	or/5-7
9	and/4,8
10	((vision* or vergence* or occlusion* or orthoptic* or (pencil adj1 push* adj1 up*)) adj3 therap*).ti,ab.
11	(perceptual adj3 learning*).ti,ab.
12	((training* or game* or video* or ipad* or learning*) and (binocular* or visual activit* or visual acuit* or vernier acuit* or visual function* or visual task* or dichoptic*)).ti,ab.
13	or/9-12
14	exp pediatrics/
15	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or prematur* or preterm*).af.
16	(school child* or school*).ti,ab.
17	or/14-16
18	and/13,17
19	Randomized Controlled Trial.pt.
20	Controlled Clinical Trial.pt.
21	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
22	drug therapy.fs.
23	or/19-22
24	exp animals/ not humans/
25	23 not 24 [CHSS-sensitivity-maximizing version]
26	and/18,25
27	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
28	hi.fs. or case report.mp.
29	or/27-28
30	26 not 29
31	30 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

Suchoberfläche: Ovid; Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations October 27, 2021

#	Searches
1	((vision* or vergence* or occlusion* or orthoptic* or (pencil adj1 push* adj1 up*)) adj5 therap*).ti,ab.
2	(perceptual adj5 learning*).ti,ab.
3	((training* or game* or video* or ipad* or learning*) and (binocular* or visual activit* or visual acuit* or vernier acuit* or visual function* or visual task* or dichoptic*).ti,ab.
4	or/1-3
5	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or prematur* or preterm*).af.
6	(school child* or school*).ti,ab.
7	or/5-6
8	and/4,7
9	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
10	trial.ti.
11	or/9-10
12	and/8,11
13	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta-analysis/ or consensus/ or exp guideline/
14	hi.fs. or case report.mp.
15	or/13-14
16	12 not 15
17	16 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

b) Embase

Suchoberfläche: Ovid; Embase 1974 to 2021 October 27

Es wurde folgender Filter übernommen: RCT: Wong 2009 [150] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	"Perceptual learning"/
2	Training/
3	Learning/
4	Video Game/
5	Game/
6	or/2-5
7	Visual Acuity/
8	Binocular Vision/
9	or/7-8
10	and/6,9
11	((vision* or vergence* or occlusion* or orthoptic* or (pencil adj1 push* adj1 up*)) adj3 therap*).ti,ab.
12	(perceptual adj3 learning*).ti,ab.
13	((training* or game* or video* or ipad* or learning*) and (binocular* or visual activit* or visual acuit* or vernier acuit* or visual function* or visual task* or dichoptic*)).ti,ab.
14	or/1,10-13
15	exp Pediatrics/
16	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or prematur* or preterm*).af.
17	(school child* or school*).ti,ab.
18	or/15-17
19	and/14,18
20	(random* or double-blind*).tw.
21	placebo*.mp.
22	or/20-21
23	and/19,22
24	23 not medline.cr.
25	24 not (exp animal/ not exp human/)
26	25 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

c) The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley; Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 10 of 12, Oct 21

#	Searches
#1	[mh ^"Video Games"]
#2	[mh ^"Learning"]
#3	[mh ^"Computers, Handheld"]
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh ^"Vision, Binocular"]
#6	[mh ^"Visual Acuity"]
#7	[mh ^"Visual Perception"]
#8	#5 or #6 or #7
#9	#4 and #8
#10	((vision* or vergence* or occlusion* or orthoptic* or (pencil NEAR/1 push* NEAR/1 up*)) NEAR/3 therap*):ti,ab
#11	(perceptual NEAR/3 learning*):ti,ab
#12	((training* or game* or video* or ipad* or learning*) and (binocular* or visual activit* or visual acuit* or vernier acuit* or visual function* or visual task* or dichoptic*)):ti,ab
#13	#9 or #10 or #11 or #12
#14	[mh "pediatrics"]
#15	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or prematur* or preterm*)
#16	(school child* or school*):ti,ab
#17	#14 or #15 or #16
#18	#13 and #17
#19	#18 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialesearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#20	#19 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))))
#21	#20 in Trials

A9.1.2 Studienregister

a) ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie

(EXPAND[Concept] "binocular treatment" OR EXPAND[Concept] "vision therapy" OR EXPAND[Concept] "vergence therapy" OR EXPAND[Concept] "occlusion therapy" OR EXPAND[Concept] "orthoptic therapy" OR pencil push-up OR EXPAND[Concept] "perceptual learning" OR AREA[InterventionSearch] ((training OR game OR video OR ipad OR learning) AND (binocular OR EXPAND[Concept] "visual activity" OR EXPAND[Concept] "visual acuity" OR EXPAND[Concept] "vernier acuity" OR EXPAND[Concept] "visual function" OR EXPAND[Concept] "visual task" OR dichoptic))) AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child"
--

b) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

"binocular treatment" OR "vision therapy" OR "vergence therapy" OR "occlusion therapy" OR "orthoptic therapy" OR pencil push-up OR "perceptual learning" OR ((training OR game OR video OR ipad OR learning) AND (binocular OR "visual activity" OR "visual acuity" OR "vernier acuity" OR "visual function" OR "visual task" OR dichoptic))

A9.2 Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung

a) MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid; Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 30, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen: Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville 2009 [152] – Emory University (Grady)

#	Searches
1	Video Games/
2	Learning/
3	Computers, Handheld/
4	or/1-3
5	Vision, Binocular/
6	Visual Acuity/
7	Visual Perception/
8	or/5-7
9	and/4,8
10	((vision* or vergence* or occlusion* or orthoptic* or (pencil adj1 push* adj1 up*)) adj3 therap*).ti,ab.
11	(perceptual adj3 learning*).ti,ab.
12	((training* or game* or video* or ipad* or learning*) and (binocular* or visual activit* or visual acuit* or vernier acuit* or visual function* or visual task* or dichoptic*)).ti,ab.
13	or/9-12
14	(economic\$ or cost\$).ti.
15	cost benefit analysis/
16	treatment outcome/ and ec.fs.
17	or/14-16
18	17 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.)
19	and/13,18
20	19 not (comment or editorial).pt.
21	20 and (english or german).lg.

b) Embase

Suchoberfläche: Ovid; Embase 1974 to 2021 November 30

Es wurde folgender Filter übernommen: Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville 2009 [152] – Embase G

#	Searches
1	"Perceptual learning"/
2	Training/
3	Learning/
4	Video Game/
5	Game/
6	or/2-5
7	Visual Acuity/
8	Binocular Vision/
9	or/7-8
10	and/6,9
11	((vision* or vergence* or occlusion* or orthoptic* or (pencil adj1 push* adj1 up*)) adj3 therap*).ti,ab.
12	(perceptual adj3 learning*).ti,ab.
13	((training* or game* or video* or ipad* or learning*) and (binocular* or visual activit* or visual acuit* or vernier acuit* or visual function* or visual task* or dichoptic*)).ti,ab.
14	or/1,10-13
15	(Cost adj effectiveness).ab.
16	(Cost adj effectiveness).ti.
17	(Life adj years).ab.
18	(Life adj year).ab.
19	Qaly.ab.
20	(Cost or costs).ab. and Controlled Study/
21	(Cost and costs).ab.
22	or/15-21
23	and/14,22
24	23 not medline.cr.
25	24 not (exp animal/ not exp human/)
26	25 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
27	26 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

c) Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	vision therapy OR "occlusion therapy" OR "pencil push up*" OR "orthoptic therapy" OR "vergence therapy"
2	perceptual learning
3	(binocular OR visual OR vernier OR dichoptic*) AND (training* OR game* OR video* OR ipad* OR learning*)
4	#3 OR #2 OR #1

A9.3 Orientierende Recherchen

- a) Orientierende Suchstrategie für ethische Aspekte in den Datenbanken ETHMED, Philosopher's Index und SSCI (am 02.03.2022)

Recherchiert wurde mit einer Oder-/Und-Kombination aus folgenden Schlag- und Textwörtern in Titel, Abstract und Keywords: dichoptic, monocular, perceptual, visual, vision, occlusion, train*, therap*, learning, ethics*, ethic*, autonom* , consent*, harm*, benefit*, justice*, access*, child*, adolescen*, boy, boys, girl, girls, paediatr*, pediatri*, preschool*, puberty, school child, schoolchild*, teen, teens, teenager*, youth, youths.

Aus insgesamt 1224 Ersttreffern (nach Duplikatstreichung) wurden auf Titel-/Abstractebene 48 potentiell relevante Publikationen identifiziert und auf Volltextebene analysiert.

- b) Orientierende Suchstrategie für soziale Aspekte in den Datenbanken MEDLINE und SSCI (am 02.03.2022)

Recherchiert wurde mit einer Oder-/Und-Kombination aus folgenden Schlag- und Textwörtern in Titel, Abstract und Keywords: dichoptic, monocular, perceptual, visual, vision, occlusion, train*, therap*, learning, social*, socio-cultural*, understanding*, construction*, knowledge, accept*, perception*, expectation*, inequalit*, relationship*, access*, child*, adolescen*, boy, boys, girl, girls, paediatr*, pediatri*, preschool*, puberty, school child, schoolchild*, teen, teens, teenager*, youth, youths.

Aus insgesamt 1404 Ersttreffern wurden auf Titel-/Abstractebene 52 potentiell relevante Publikationen identifiziert und auf Volltextebene analysiert.

- c) Orientierende Suchstrategie für rechtliche Aspekte in den Datenbanken des Bundesgerichtshofes, des Rechtsinformationssystem des Bundes und in den Datenbanken „Juris“ und „Beckonline“ (am 02.03.2022)

Recherchiert wurde mit einer Oder-/Und-Kombination aus folgenden Schlag- und Textwörtern: Therapie*, Einwilligung*, Kinder* und Jugendliche*, Erziehungsberechtigte*, Obsorgebetrachte*, Health Games*, Medizinprodukt*, Datenschutz*, Kostenübernahme*.

Aus insgesamt 28 Ersttreffern wurden auf Titel-/Abstractebene 22 potentiell relevante Publikationen identifiziert und auf Volltextebene analysiert.

- d) Orientierende Suchstrategie für organisatorische Aspekte in der Datenbank MEDLINE (am 10.03.2022)

Recherchiert wurde mit einer Oder-/Und-Kombination aus folgenden Schlag- und Textwörtern in Titel, Abstract und Keywords: dichoptic, monocular, perceptual, visual, vision, train*, therap*, child*, adolescen*.

Aus insgesamt 566 Ersttreffern wurden auf Titel-/Abstractebene 22 potentiell relevante Publikationen identifiziert und auf Volltextebene analysiert.

A10 Interviewleitfaden

Diskussion patientenrelevanter Aspekte mit Betroffenen in einem Präsenztreffen (insbesondere zur Diskussion ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer) und Erstellung eines Ergebnisprotokolls.

Zielsetzung: Leitfadeninterviews, durchgeführt im Februar 2022

Formalitäten (vor der Befragung)

1. Wer wird interviewt? Eltern oder Kinder oder beide?
 - Wenn möglich wurden beide interviewt (beide Male erfolgte Gespräch am Telefon mit Mutter, die Mütter hatten jedoch vorher mit den Kindern den Leitfragen besprochen bzw. diskutiert).
2. Auf welche Perspektive fokussieren wir uns?
 - Insbesondere auf die Perspektive der Kinder, der Population, die für den HTA betrachtet wird aber auch Elternwünsche/Bedenken werden miteinbezogen.
3. Ist eine Einwilligung zur Interviewführung notwendig?
 - Ja, es wurde eine schriftliche Einwilligung eingeholt.

Allgemeine Fragen an die Betroffenen

1. Welche Arten von Behandlungen wurden bereits durchgeführt?
 - Optische Korrektur (täglich) und Okklusion (5 Tage für jeweils 4-6 Stunden), Okklusion wird auch im Kindergarten getragen.
2. Welcher Sehfehler liegt vor?
 - Amblyopie (bei beiden Betroffenen).
3. Seit wann?
 - Diagnose erfolgte mit ca. 3 Jahren (bei beiden Betroffenen).

Welche (klinischen) Behandlungsziele sind dabei besonders wichtig für das Kind / die Familie?

1. Verbesserung der Sehschärfe und anderen Sehfunktionen
 - Vor allem, dass das schwachsichtige Auge zum Ausgleich genutzt werden kann.
2. Verbesserung des beidäugigen Sehens (Tiefensehen)

- Räumliches Sehen, um später nicht eingeschränkt zu sein (auch bei der Berufswahl).
- 3. Verbesserung der Lebensqualität
 - Die Behandlung wurde gut angenommen und die Lebensqualität dadurch verbessert.
- 4. Vermeidung von unerwünschten Wirkungen (z.B. Doppelbilder)
 - Es wurden keine Bedenken geäußert, gute Versorgung und Betreuung durch Augenklinik.
- 5. Vermeidung von Stigmatisierung
 - Wichtiger Punkt für Eltern, bisher aber kein Problem, Kinder im Vorschulalter kommen damit gut klar (wird akzeptiert sowohl von anderen Kindern als auch vom Kind selbst), die Kinder im Vorschulalter kennen es nicht anders, Okklusion wird als „normal“ angesehen, gehört zum Kind.
- 6. Unterstützung bei der Einhaltung der Behandlung (Therapietreue, Adhärenz)
 - Eltern sind dabei sehr gefordert, motivieren Kind, funktioniert aber gut (gilt für Okklusionsbehandlung und optische Korrektur, da bisher kein Augentraining zum Einsatz kommt und bisher auch nicht geplant ist).
- 7. Sonstige Punkte
 - Schnelle Eingewöhnung, Brille gehört zum Alltag, schnelle Akzeptanz auch des Pflasters (Okklusion), normaler Umgang mit Okklusion (auch in der Freizeit), beide Betroffene akzeptieren Okklusionsbehandlung.
 - Caterna wurde den Betroffenen noch nie angeboten, wären aber interessiert daran und würden auch selbst bezahlen. In Kombination mit Okklusion; unterstützend zur Pflasterabklebung.
 - Nur eine digitale Behandlung am iPad oder Handy wird sehr kritisch betrachtet, da es ein Alltagsgegenstand für viele Erwachsene ist. Digitale Medien sind im Verruf, deshalb kritische Einschätzung gegenüber „Videospielen“. Als Alternative: Legospielen, Playmobil spielen oder Puzzeln. Lieber Training außerhalb von Videospielen, eher konventionelles Training, konventionelle Naharbeit bevorzugt.

Allgemein: Digitale Medien und Spielzeit werden kritisch betrachtet. Ambulante Therapie wäre Präferenz (da kontrollierte Behandlung).

Ethische Aspekte

1. Vulnerable Population (Kinder/Jugendliche)
2. Erwarteter gesundheitlicher Nutzen für die Zielpopulation
 - => Siehe Behandlungsziele.
3. Potenzieller Schaden und Belastungen (beispielsweise Strahlenexposition (Blaulicht) durch elektronische Geräte (Bildschirm) bei Training mit Hilfe einer App?
 - Gefahr wird nicht als besonders hoch eingeschätzt, Gefahr der „Spielsucht“ wird höher eingeschätzt.
4. Gibt es ausreichend Behandlungsmöglichkeiten, Alternativen zur herkömmlichen Behandlung, begrenzte Verfügbarkeit/Ressourcen?
 - Bisher nur Okklusionsbehandlung bekannt; Präferenz: lieber Okklusion als Computerspiele.
5. Wurde Ihnen die Therapie ausreichend und verständlich erklärt? Fühlten Sie sich ausreichend informiert, bevor Sie eine Therapie begonnen haben?
 - Eher ja (betrifft Okklusion); nein (betrifft digitale Medien).
6. Gerechtigkeitsethische Auswirkungen:
 - Zugang zu der Therapie und Endgerät (PC zu Hause)?
 - Wäre alles vorhanden.
 - Fragliche Kostenerstattung durch gesetzliche und/oder private Krankenversicherungen?
 - Bei Zusatznutzen würde auch eine Eigenbeteiligung der Kosten akzeptiert, die Eltern möchten „nur das Beste für ihr Kind“.
 - Geographische Aspekte (Zugangsmöglichkeit / Internet / Anfahrtswege)?
 - Wäre alles akzeptabel, jedoch müsste alles kontrolliert erfolgen und Nutzen des digitalen Trainings muss nachgewiesen sein, ansonsten sehr kritische Einschätzung der Eltern.

Soziale Aspekte

1. Finanzielle Belastung durch Behandlung?
 - Eher nicht / unwahrscheinlich (Okklusion).
2. Teilhabe an sozialen Aktivitäten?
 - Akzeptabel im Kindergartenalter, die Kinder kennen es nicht anders.

3. Einschränkungen durch Krankheit?

- In der Behandlungsphase nicht wirklich in jungen Jahren, falls Behandlung unwirksam dann hätte das später Konsequenzen im Hinblick auf Berufswahl, schulische Leistung. Momentan bei den Betroffenen noch nicht absehbar.

4. Inwieweit leidet das Kind / Familie unter der Krankheit?

- Die Erstdiagnose war ein Schock, da die Amblyopie jedoch behandelbar ist, war der Leidensdruck jedoch mit einem gewissen Optimismus verbunden.

5. Lebensqualität?

- Die jüngeren Kinder können gut mit der Erkrankung umgehen, die Lebensqualität ist im Vorschulalter nicht wirklich eingeschränkt.

6. Sind Sie in Kontakt mit anderen Patientinnen oder Patienten?

- Nein.

Soziokulturelle Aspekte

1. Präferenz von Kindern/Familie?

- Im Kleinkindalter lieber Okklusion oder kombiniert; Augentraining nur bei verkürzter Zeit (2 mal 30 Minuten am Tag); Konzentration / Ablenkung bei Kleinkindern groß, schauen überall hin (nicht nur auf Bildschirm), deshalb lieber mit Okklusion. Bei Jugendlichen könnte digitale Intervention eher akzeptabel sein (können sich besser konzentrieren u. ggf. auch kritischer das digitale Medium einschätzen).

2. Akzeptanz?

- Siehe soziale Aspekte.

Rechtliche Aspekte

1. SGB V: Zugang zur gesetzlichen Krankenversicherung (gesetzliche und/ oder private Krankenversicherung). Wer bezahlt die Behandlung?

- Die Finanzierung der Okklusion (läuft/lief?) über die Krankenkasse, es entstand kein finanzieller Aufwand für die befragten Familien.

2. Patientenautonomie?

- Siehe ethische Aspekte.

Organisatorische Aspekte

1. Anreise/Abreise zur Behandlung?
 - Wurde akzeptiert, wichtig ist, dass die digitale Behandlung kontrolliert erfolgt.
2. Wie lässt sich die Behandlung in den Alltag integrieren?
 - Okklusion lässt sich gut integrieren, „läuft“ als Behandlung nebenbei.

A11 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers bzw. der Reviewerin

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers bzw. der Reviewerin zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmucker, Christine	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Thoerel, Eberhard	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Flatscher-Thöni, Magdalena	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Göhner, Anne	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Stühlinger, Verena	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Mühlberger, Nikolai	ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Lagrèze, Wolf	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Meerpohl, Joerg	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein

Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Raatz, Heike	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?