

Die Papille als Screening-Parameter auf Glaukom

G. Michelson, J. Hornegger, B. Lausen

- 11.1 Hintergrund – 138
- 11.2 Absicht – 141
- 11.3 Methodik – 141
- 11.4 Ergebnisse – 141
- 11.5 Diskussion – 146
- 11.6 Schlussfolgerung – 148

11.1 Hintergrund

Epidemiologie. Die Glaukomerkrankung ist eine progressiv verlaufende Erkrankung des N. opticus, die unentdeckt bzw. unbehandelt zu einer eingeschränkten Sehleistung bis hin zur Erblindung führen kann. Das Offenwinkelglaukom ist eine Erkrankung des Alters. Die Prävalenz verdoppelt sich mit jeder Lebensdekade ab dem 60. Lebensjahr. Glaukomerkrankte leiden im Durchschnitt 12,8 Jahre ihres Lebens am Glaukom (Personenjahre mit Glaukom). 25% der Glaukomerkrankten entwickeln das Glaukom bis zu einem Alter von 64 Jahren, 50% bis zu einem Alter vom 72 Jahren und 75% bis zu einem Alter von 81 Jahren. ■ Abbildung 11.1 zeigt die Prävalenz der Glaukome als Funktion des Alters.

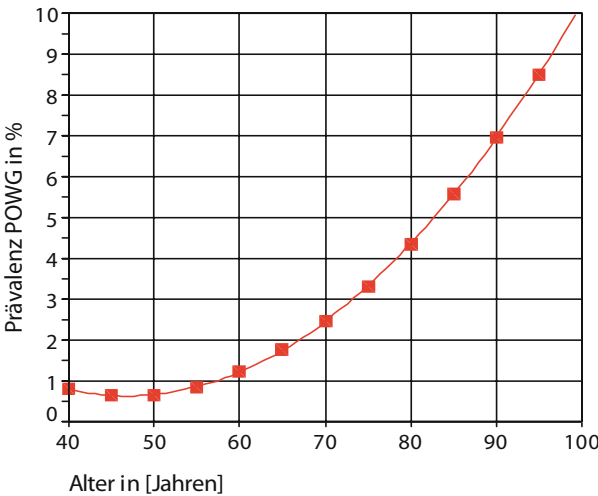
In Deutschland steigt der Prozentsatz der Einwohner mit einem Alter von 60 Jahren und älter von 22,4% im Jahr 2001 auf 28,5% im Jahr 2020 und auf 35,8% im Jahr 2050 an. Legt man als mittlere Glaukomprävalenz für den Altersbereich über 60 Jahre 4,2% zugrunde und berücksichtigt man dabei die Minderung der Einwohnerzahl in Deutschland bis zum Jahr 2050, steigt die Anzahl der Glaukompatienten von 0,8 Mio. Patienten auf 1,1 Mio. Patienten im Jahr 2030, um dann wieder leicht auf 10,5 Mio. abzufallen.

■ Abbildung 11.2 zeigt die Zahl der Glaukompatienten in Deutschland für die nächsten Jahrzehnte. Es wird geschätzt, dass bei rund 900.000 Personen in Deutschland ein primäres Offenwinkelglaukom vorliegt. Weniger als 50% der Glaukompatienten wissen nicht, dass sie am Glaukom erkrankt sind. Glaukome stellen die dritthäufigste Erblindungsursache in Industrienationen dar; in Deutschland sind ca. 16.500 Menschen beidseitig infolge eines Glaukoms erblindet und beziehen deshalb Blindengeld, andere Quellen berichten von bis zu 50.000 aufgrund eines Glaukoms erblindeten Personen. Der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA) und die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) empfehlen ein Glaukom-Screening gemäß ihrer Leitlinie Nr. 15c allen Personen zwischen 40 und 64 Jahren im Intervall von drei Jahren sowie für Personen über 65 Jahren in Abständen von ein bis zwei Jahren. Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 21. Dezember 2004 eine Einführung eines Glaukom-Screenings zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aufgrund der unzureichenden Datenlage zu den Testverfahren, Altersgrenzen und Screening-Intervallen sowie den unzureichenden Informationen der Auswirkung einer frühzeitigen Behandlung von Glaukompatienten auf das Zielkriterium Erblindung, abgelehnt. Die Kosten für eine Glaukomfrüherkennungsuntersuchung werden nicht generell, sondern nur bei konkreten Verdachtsmomenten für das Bestehen eines Glaukoms bzw. Vorliegen bestimmter Risikofaktoren für das Auftreten eines Glaukoms von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen. Die Glaukomfrüherkennungsuntersuchung (Sehnervcheck: Anamnese, allgemeine augenärztliche Untersuchung, Tonometrie) kann von Patienten als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) in Anspruch genommen werden, der Patient hat die Kosten für die Untersuchung selbst zu tragen. Im Gegensatz zum gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fanden das *Global AIGS Committee on Screening for Open Angle Glaucoma* wie das *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* gute Evidenz, dass eine Frühbehandlung von mittels Screening gefundenen Glaukompatienten mit erhöhten Augendruckwerten die Gesichtsfelddefekte bzw. die Glaukomprogression senkt (Fleming et al. 2005). Jedoch wurde von beiden Einrichtungen keine Evidenz gefunden, in welchem Ausmaß das Sehen bzw. die Lebensqualität durch Glaukom-Screening verbessert wird. Durch die Unkenntnis über das Ausmaß der Verbesserung einer Frühtherapie einerseits und möglicher Behandlungsschäden (Irritation der Bindehaut durch AT, erhöhte Kataraktgefahr) andererseits konnten beide Einrichtungen keine Empfehlung pro oder contra routinemäßigem Glaukom-Screening abgeben.

Die Kosteneffizienz von Glaukom-Screening kann also nur auf der Basis von allgemeinen Überlegungen diskutiert werden.

Definition Glaukome. Unter dem Begriff »Glaukom« werden Augenerkrankungen zusammengefasst, die durch spezifische Schädigungen des Sehnervkopfs, der Nervenfasern und der Astrozyten des N. opticus und der Ganglienzellen der Netzhaut gekennzeichnet sind. Die häufigste Glaukomart ist das primär chronische Offenwinkelglaukom (POWG). Ein erhöhter Augeninnendruck (intraokulärer Druck = IOD) gilt heute nur als einer von mehreren Risikofaktoren. Er kann auch isoliert vorkommen, ohne dass morphologische oder funktionelle

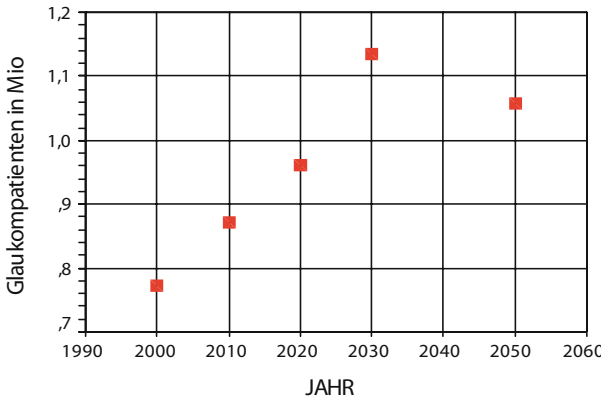
Prävalenz Primäres Offenwinkelglaukom als Funktion des Alters



■ **Abb. 11.1.** Prävalenz der Glaukome als Funktion des Alters. Grundlage der Berechnungen der Inzidenz und Prävalenz der Offenwinkelglaukome ist das Glaukommodell nach Quigley u. Vitale (1997). In diesem Modell wurden Daten von 14 verschiedenen populationsbasierten Studien verwendet. Die Modellberechnungen beziehen sich auf weiße Personen

Glaukompatienten in Mio Deutschland

Einw. >= 60 J, Prävalenz 4.2%,



■ **Abb. 11.2.** Glaukompatienten in Deutschland unter der Annahme von 4,2% Glaukomprävalenz bei Einwohnern im Alter von 60 Jahren oder älter

Anzeichen für ein Glaukom zu finden sind. Dies bezeichnet man als okuläre Hypertension (OHT). Man nimmt an, dass bei ca. 40–50% der Personen mit glaukomatöser Atrophie des N. opticus kein erhöhter IOD besteht (Normaldruckglaukom).

Glaukominduzierte Änderungen der Morphologie des Sehnerven. Die Diagnostik des Glaukoms beruht in erster Linie auf der Beurteilung der Papille (Sehnervenkopf), der Nervenfasern der Netzhaut (Axone, 3. Ganglion) und auf Funktionsdefekten (u. a. Gesichtsfeldausfälle). Bei Papillen- und Nervenfasernuntersuchungen werden strukturelle Schäden analysiert, während die Untersuchung des Gesichtsfelds funktionelle Defekte beschreibt (■ Abb. 11.3). Zu den wichtigsten Papillen- und Nervenfasernuntersuchungen zählen die ophthalmoskopische Untersuchung, wobei eine fotografische Dokumentation mittels Papillenfotografie bzw. Nervenfasernfotografie möglich ist, die konfokale Scanning-Laser-Tomographie (Heidelberger Retinatograph, HRT), die Scanning-Laser-Polarimetrie (GDx-Gerät), die Untersuchung mit dem »Retinal Thickness Analyzer« (RTA) und die optische Kohärenztomographie (OCT).

Visuelle Funktionsstörungen. Untersuchungen zur Erfassung von visuellen Funktionsstörungen werden als perimetrische Methoden bezeichnet. Neben der Standardperimetrie gibt es auch Methoden, die glaukomatöse Gesichtsfeldausfälle früher erkennen, wie den Frequenzverdopplungstest (FDT) und die Blau-Gelb-Perimetrie.



■ **Abb. 11.3a–e.** Papillen mit unterschiedlichen Phasen der Glaukomerkrankung. **a** Gesund mit regelrechtem Randsaum, **b** diskreter fokaler Nervenfaserverdefekt bei 12 h, **c** schmale, bereits gut sichtbare Nervenfaserverdefekte bei 2 h und 7 h, **d** breiter Nervenfaserverdefekt von 6–8 h, **e** vollständiger Verlust aller Sehnervenfasern mit tiefer Exkavation der Papille

Augeninnendruck. Die Messung des wichtigsten therapierbaren Risikofaktors, des IOD, erfolgt mittels Tonometrie. Die Messung des Augeninnendrucks mittels der Goldmann-Applations-Tonometrie ist der derzeitige Goldstandard. Dabei wird die Hornhaut nach Tropfanästhesie mit einem kleinen Kölbchen appliziert. Der dafür notwendige Druck ist proportional dem Augeninnendruck. Bei verdickten und verdünnten Hornhautdicken ist diese Methode in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Darüber hinaus gibt es berührungsfreie Messmethoden. Die am häufigsten verwendete berührungsfreie Methode ist die Non-contact-Tonometrie mittels eines Luftstrahls. Bei dieser Methode wird kurz ein Luftpuls auf die Hornhaut geschossen und dabei die Verformung der Hornhautkurvatur gemessen. Daraus lässt sich auf den Augeninnendruck schließen.

Bedeutung der frühen Diagnosestellung. Da die Erkrankung vom Patienten erst spät mit Auftreten funktioneller Schädigungen bemerkt wird, bestehende Schäden aber nicht mehr rückgängig gemacht werden können, kommt der Früherkennung des Glaukoms aus medizinischer Sicht eine wesentliche Bedeutung zu.

11.2 Absicht

Welche medizinische Erkennungsgüte weisen Screening-Untersuchungen zur Entdeckung eines POWG bzw. sekundärem Offenwinkelglaukoms (Pigmentglaukom und Pseudoexfoliationsglaukom, PEX) auf?

Wie stellt sich die Kosteneffektivität von Screening-Untersuchungen zur Entdeckung eines POWG dar?

11.3 Methodik

Vorliegender Artikel beruht auf eigenen wissenschaftlichen Untersuchungen und einer Literaturrecherche.

11.4 Ergebnisse

Wenige Arbeiten bewerten die Untersuchungsmethoden unter Screening-Bedingungen. Die große Mehrzahl an Arbeiten untersucht – oft an universitären Einrichtungen – ein klinisches Patientenkollektiv. Acht Studien bewerten perimetrische Untersuchungsmethoden, 9 die Scanning-Laser-Tomographie und 8 die Scanning-Laser-Polarimetrie. Bei 13 Studien wird zumindest eine der angeführten Methoden in Kombination mit anderen Methoden verwendet und 11 Arbeiten untersuchen diverse andere Untersuchungstechniken.

Untersuchung visueller Funktionsstörungen. In einer Studie, in der die Personen anhand eines öffentlichen Screenings rekrutiert wurden, liegt die Sensitivität der Untersuchung der örtlich-zeitlichen Kontrastsensitivität (FDT) bei 92% und die Spezifität bei 93%. Eine weitere unter Screening-Bedingungen durchgeführte Studie verwendet neben der FDT eine nicht-mydratische Funduskamera. Bezogen auf die Befunde der Funduskamera erreicht die Untersuchung der örtlich-zeitlichen Kontrastsensitivität (FDT) nur eine Sensitivität von 58,6%

und eine Spezifität von 64,3%. Die qualitativ beste Screening-Studie findet für die FDT je nach verwendetem Grenzwert eine Sensitivität zwischen 78,9% und 84,2% und eine Spezifität zwischen 55,0% und 65,7%.

Untersuchung glaukominduzierter Änderungen der Morphologie. Papillenveränderungen wie generalisierter oder fokaler Randsaumverlust, fokale Nervenfaserverdefekte oder papilläre Blutungen sind pathognomonisch für das Glaukom, d. h., Screening ohne Beurteilung des Sehnerven ist nicht sinnvoll. Die Beurteilung des Sehnerven ist nach klinischen Gesichtspunkten spezifisch und sensitiv für die Diagnose »glaukomatöse Optikusatrophie«. Sie erlaubt zusätzlich die Detektion von präperimetrischen Glaukomen. Die Gewinnung von bewertungsfähigen Papillenbildern ist durch nonmydriatische Funduskameras bzw. Laser-Scanning-Kameras (HRT, GDx, OCT) möglich.

Die Abbildung des Sehnerven kann demnach erfolgen anhand

1. des Farbpapillenbildes bzw. des rotfreien Nervenfaserbildes,
2. des HRT-Bildes,
3. des Gdx-Bildes
4. des OCT-Bildes oder
5. einer Kombination aus Methode 1–4.

Die medizinische Bewertung des Sehnervenbildes muss aus juristischen Gründen durch einen Augenarzt erfolgen. Die augenärztliche Bewertung kann jedoch computerunterstützt vorbereitet werden, um den Zeitaufwand pro Bildbewertung zu reduzieren.

1. **Farbpapillenbild:** Die Messung des C/D-Ratio bei gleichzeitiger Kenntnis der Papillengröße ist ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung von Papillenbildern mit Verdacht auf Glaukom. Lamoureux et al. (2006) untersuchten die Übereinstimmung zwischen dem HRT und einer digitalen nonmydriatischen Retinakamera bei der Bestimmung des C/D-Ratios. Es zeigte sich, dass die Bilder von digitalen nonmydriatischen Retinakameras bei der Bestimmung des C/D-Ratios a) eine sehr hohe Reliabilität aufwiesen (Interobserver 0,84) und b) eine sehr hohe Übereinstimmung mit den mit den HRT-gefundenen C/D-Ratio zeigten (gewichtetes Kappa 0,83). Die Autoren schlussfolgerten, dass sich digitale nonmydriatische Retinakameras sehr gut für Glaukom-Screening-Untersuchungen eignen.
2. **Lasergestützte Bildaufnahmegeräte (HRT/OCT/GdX VCC):** Die Sensitivität von Screening-Untersuchungen mit HRT/OCT/GdX VCC hängt vom Stadium der Glaukomerkrankung und der Papillengröße ab. Je weiter das Glaukom fortgeschritten ist, desto sicherer kann es diagnostiziert werden. Je größer die Papille ist, desto schwieriger ist die Abgrenzung zu Makropapillen mit physiologischer Makroexkavation ohne Glaukom. Je kleiner die Papille ist, desto leichter wird eine kleine Exkavation als normal bewertet, obwohl die Exkavation bereits auf einem glaukomatösen Nervenfaserverlust beruht. Medeiros et al. (2006) untersuchten bei fixierter Spezifität auf 83% die Sensitivität dieser Messinstrumente hinsichtlich der Glaukomdetektion in Abhängigkeit vom Glaukomstadium und der Papillengröße.

Es zeigte sich, dass bei Glaukompapillen ohne Gesichtsfelddefekt (AGIS = 0) bei größer werdenden Papillen die Sensitivität bei HRT II (Moorfields-Regressionsanalyse) besser wurde (von 47% auf 68%) und bei Stratus-OCT (Nervenfaserdicke) von 88% auf 50% sowie bei GDx VCC (The Number) von 86% auf 74% abnahm. Bei allen drei Instrumenten stieg die Sensitivität mit zunehmenden Glaukomstadium. ■ Tabelle 11.1 zeigt zusammenfassend die Sensitivitäten in Abhängigkeit vom Glaukomstadium und der Papillengröße.

■ **Tab. 11.1.** Sensitivitäten HRT/OCT/GdX VCC bei fixierter Spezifität auf 83%. (Nach Medeiros et al. 2006)

Parameter	Papillengröße [mm]	AGIS-Score			
		0	3	6	9
HRT-II-Moorfields-Klassifikation	1,0	47	62	74	84
	2,0	58	71	82	89
Status OCT-Nervenfaserdicke	3,0	68	79	87	93
	1,0	88	93	96	98
	2,0	73	83	90	94
GDx VCC NFI	3,0	50	63	76	85
	1,0	86	92	95	97
	2,0	81	88	93	96
	3,0	74	84	90	94

Diese gefundenen Werte wurden von anderen Arbeitsgruppen bestätigt. In einer Hochrisikopopulation für Glaukome wurde von Harasymowycz et al. (2005) eine Spezifität von 87–97% und eine Sensitivität von 25–100% für Screening mit HRT gefunden.

Limitationen. Keine einzige Arbeit untersuchte die Scanning-Laser-Tomographie isoliert unter Screening-Bedingungen. Bei klinischen Kollektiven wurden mit dem HRT Sensitivitätswerte 26,5% bei präperimetrischen und 97% bei perimetrischen Glaukomen gefunden. Die Spezifität lag zwischen 65% und 95%. Eine Screening-Studie zeigte beim HRT je nach verwendetem Grenzwert eine Sensitivität zwischen 89,5% und 94,7% und eine Spezifität zwischen 80,6% und 90,5%. Zwei Arbeiten testeten die Scanning-Laser-Polarimetrie unter Screening-Bedingungen. Bei einer Studie mit mittlerer Qualität mit dem GdX-VCC betrug die optimale Sensitivität 86% und die Spezifität 90%. Die zweite Studie mit niedriger Qualität gab nur eine Sensitivität von 82% an. Bei klinischen Kollektiven lag die Sensitivität im Schnitt zwischen 62% und 100% und die Spezifität zwischen 73% und 100%. Bei keiner einzigen Methodik waren die Daten ausreichend gut, um sie isoliert zum Glaukom-Screening verwenden zu können.

Die Ergebnisse der Arbeiten, die mehrere Methoden untersuchten, zeigten einheitlich, dass Sensitivität, Spezifität und »Receiver Operating Characteristic Curves« durch Kombination von Untersuchungsmethoden und Verwendung entsprechender Algorithmen verbessert werden. Dies gilt auch für andere als die bisher beschriebenen Untersuchungsmethoden.

Sequentielle Diagnostik. Der Vorteil einer sequentiellen Diagnostik wurde in einer australischen Screening-Untersuchung bestätigt, bei der durch die Anwendung einfacher Untersuchungsmethoden (Sehschärfenbestimmung, Familienanamnese für Glaukom und FDT) in einem ersten Schritt die Teilnehmeranzahl um 59,3% reduziert wird. Der zweite Untersuchungsschritt (Scanning-Laser-Tomographie) wurde erst bei Vorliegen auffälliger Befunde der ersten Untersuchungsstufe durchgeführt. Die bezüglich der Grenzwerte optimierte Kombination von Sehschärfenbestimmung, Familienanamnese, FDT und HRT erbrachte insgesamt gute Ergebnisse mit einer Sensitivität von 96,8% und einer Spezifität von 89,7%.

Zusammengefasst sind derzeit in systematischen Übersichtsarbeiten keine evidenzbasierten Empfehlungen für bestimmte Untersuchungsmethoden zum Glaukom-Screening zu finden. Ein älterer kanadischer und ein aktueller US-amerikanischer Bericht stuften die Evidenzlage als unzureichend ein, um ein allgemeines Screening auf OHT und POWG zu befürworten oder abzulehnen.

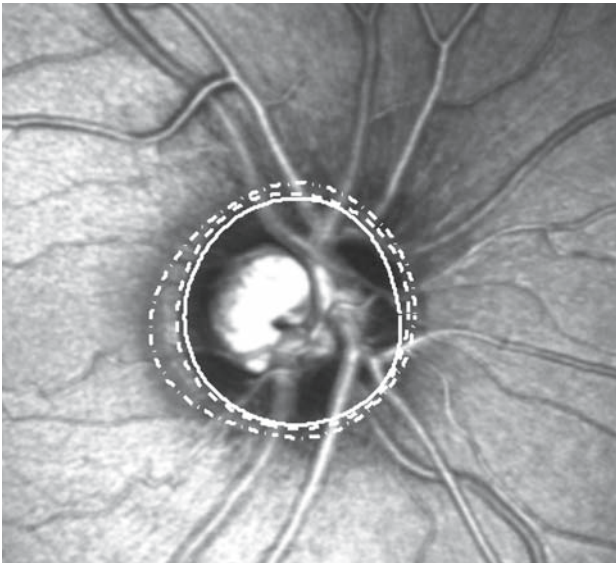
Computerunterstützte sequentielle Diagnostik. Um die Verdachtsdiagnose »Glaukom« mit hinreichend hoher Spezifität stellen zu können, ist demnach die gleichzeitige Beurteilung mehrerer, unabhängiger glaukomspezifischer Erkrankungszeichen nötig. Im Sonderforschungsbereich SFB 539 (A4) der Universität Erlangen-Nürnberg werden computerunterstützte Diagnosesysteme zum Glaukom-Screening untersucht. Der eigentliche Screening-Vorgang unterteilt sich dabei in eine automatische Vorklassifikation und eine ärztliche Klassifikation der Untergruppe »nicht normal« klassifiziert. Das Glaukom-Screening ist demnach eine sequentielle Kombination aus automatischer Klassifikation aller Patienten und einer zusätzlichen augenärztlichen Befundung von Patienten, die bei der automatischen Klassifikation als »nicht normal« klassifiziert wurden.

Die technische Durchführung des Glaukom-Screenings erfolgt in drei Phasen: In der ersten Phase erfolgt die Daten- und Bildaufnahme. Dabei werden durch medizinisches Assistenzpersonal mittels einer mobilen Screening-Einheit die interessierten Bürger vor Ort (z. B. im Betrieb) berührungslos und ohne Tropfen mit Hilfe einer Gerätekombination untersucht. Die miteinander vernetzte Gerätekombination untersucht die örtlich-zeitliche Kontrastsensitivität (Frequency Doubling Technique, FDT), den Augeninnendruck (Non Contact Tonometer, NC-IOP), den Sehnervenkopf (Heidelberg Retina Tomograph 2, HRT2) und die Nervenfasern (KOWA, nichtmydriatische Funduskamera). ■ Abbildung 11.4 zeigt die Gerätekombination. Die Bilder und Daten werden anschließend telemedizinisch zu einem Gesundheitsserver geschickt. In einer zweiten Phase werden die Bilder und Daten computerunterstützt vorverarbeitet und mit mehreren Klassifikationsverfahren automatisch bewertet. Die dabei als nicht normal klassifizierten Personen werden anschließend von einem spezialisierten Augenarzt telemedizinisch überprüft. Die telemedizinische Auswertung durch den spezialisierten Augenarzt erfolgt zeitlich asynchron und örtlich getrennt von der Daten- und Bildaufnahme. In einer dritten Phase kann der Untersuchte den Befundbericht inklusive Bilder elektronisch auf dem Gesundheitsserver nach Eingabe von TAN und PIN einsehen und herunterladen. Dieser dient als Ausgangspunkt für eine eventuell notwendige, weitere Diagnostik und Therapie. In einer prospektiven Evaluierungsstudie zeigte sich bei einer Zwischenauswertung von $n = 122$ Kontrollen und $n = 91$ Glaukompatienten, dass die ausschließlich automatische, computerunterstützte Glaukomfrühdagnostik eine Fehlerrate von 17,7% aufwies. Die Gründe für die Fehlerrate der computerbasierten Klassifikation lagen darin, dass andere Papillenveränderungen (z. B. einfache Optikusatrophie) nicht erkannt wurden, die Güte der automatischen Papillenbeurteilung stark von der Bildqualität abhing und eine Auffindung von lokalisierten Nervenfaserverdefekten nicht gelang (■ Abb. 11.5).

Kosteneffektivität. Eine britische Modellrechnung von 1997 ermittelte die Kosten je richtiger positiver Diagnose verschiedener Screening-Pfade (Kombinationen von Ophthalmoskopie, Tonometrie und Perimetrie unter Annahme unterschiedlicher Schwellenwerte als Überweiskriterien) auf Ebene der primären Gesundheitsversorgung. Die Studie bezog sich auf einen Screening-Zyklus bei einer Prävalenz von 0,6% unentdeckten Glaukomen in der Bevölkerung über 40 Jahren. Der Screening-Pfad Ophthalmoskopie und Tonometrie sowie Perimetrie für



■ **Abb. 11.4.** Die miteinander vernetzte Gerätekombination untersucht die örtlich-zeitliche Kontrastsensitivität (Frequency Doubling Technique), den Augeninnendruck (Non-Contact Tonometer), den Sehnervenkopf (Heidelberg Retina Tomograph 2) und die Nervenfasern (KOWA, nichtmydriatische Funduskamera)



■ **Abb. 11.5.** Vergleich ärztliches vs. automatisches Finden der Papillenkonturlinie: manuelle Einzzeichnung (*gestrichelte Linie*), automatisches Verfahren II (*kontinuierliche Linie*), automatisches Verfahren I (*Strichpunktlinie*). Die automatisch gefundene Kontur entspricht der ärztlich gefundenen Konturlinie

alle Personen (bzw. Personen mit hohem Glaukomrisiko) als Erstuntersuchung unter Berücksichtigung definierter Überweisungskriterien wies bei einer Sensitivität von 87% (80%) ein Kosteneffektivitätsverhältnis von 2057 USD (1745 USD) je richtig-positiver Diagnose unter Berücksichtigung aller direkten medizinischen Kosten auf. Beide Untersuchungsmodi wiesen eine Spezifität von $\geq 97\%$ auf. Ein Screening stellte sich in der Modellrechnung am wirtschaftlichsten dar, wenn es im Rahmen von anders motivierten Augenuntersuchungen durchgeführt wird und damit die Kosten der Ophthalmoskopie sowie die »Overhead«-Kosten minimiert werden und nichtärztliches Personal eingebunden wird (Non-Kontakttonometrie, moderne Perimeter).

Ein kanadischer Bericht von 1995 stellte die Kosten der Untersuchungen verschiedener Screening-Pfade und der nachfolgenden Behandlung dem Ergebnisparameter vermiedene Jahre Blindheit gegenüber. In 14 Szenarien wurden unterschiedliche Kombinationen von Untersuchungen (im Wesentlichen als Erstuntersuchung Fundusuntersuchung und Tonometrie,

Perimetrie erst im zweiten Untersuchungsgang), Variationen der Screening-Intervalle, der Altersgruppe und der Annahmen über Partizipation am Screening, Compliance bei der Behandlung und Effektivität der Behandlung betrachtet. Aus Perspektive der öffentlichen Verwaltung könnten mit einem Screening der 40- bis 79-Jährigen im Intervall von drei (fünf) Jahren bei je 75% Partizipation und Compliance sowie 50% Effektivität der Therapie, 354 Jahre in Blindheit vermieden werden, was einem Kosteneffektivitätsverhältnis von 100.000 CAD (78.000 CAD) pro vermiedenes Jahr Blindheit entspricht. Im Ergebnisparameter wurde der gesundheitsbezogene Nutzen aus Jahren vermiedener Sehbehinderung nicht berücksichtigt. Die Autoren des kanadischen Berichts sprachen sich aufgrund der unsicheren Datenlage und der hohen Kosten gegen die Durchführung eines Glaukom-Screenings aus.

Modellrechnungen zu neueren Untersuchungsmethoden wie in der medizinischen Bewertung beschrieben liegen derzeit nach Kenntnis der Autoren nicht vor.

11.5 Diskussion

Die Datenlage zeigt hinreichend Evidenz, dass bei Glaukom-Screeninguntersuchungen mindestens der Sehnervenkopf und die visuelle Funktion untersucht werden sollten. Finden sich Anzeichen einer glaukomatös veränderten Papille, sollte in einem zweiten Schritt bei einem Augenarzt der Vorderabschnitt, der Hinterabschnitt, der Augeninnendruck, die Hornhautdicke und das statische Gesichtsfeld zur Diagnosespezifikation und Prognosebestimmung untersucht werden. Glaukom-Screening muss immer ein Teil einer Prozesskette der Glaukombehandlung sein. Die Prozessschritte für eine Glaukombehandlung setzen sich demnach zusammen aus

1. Information der Öffentlichkeit über die Erkrankung Glaukom,
2. sequentiell Screening,
3. augenärztlicher Behandlung von Patienten mit V. a. glaukomatöser Optikusatrophie.

Nur die Beurteilung von Sehnerv und Gesichtsfeld im Kontext der Anamnese und der Vorbefunde erlaubt prinzipiell die Stellung oder das Verwerfen der Diagnose »glaukomatöse Optikusatrophie«. Zu einer genauen Klassifikation des Glaukoms (z. B. sekundäres Offenwinkelglaukom bei Pigmentdispersion) ist die Untersuchung des Augenvorder- und Augenhinterabschnittes, des Augeninnendrucks und der Hornhautdicke im Kontext mit anamnestischen Daten nötig.

Für ein Screening von primären und sekundären Offenwinkelglaukomen kommen prinzipiell mehrere Untersuchungsmethoden in Frage. Derzeit ist keine einzelne Untersuchungsmethodik, aber auch keine Kombination von Methoden für ein effektives Glaukom-Screening in der Praxis etabliert. Es liegen noch zu wenige qualitativ hoch stehende Screening-Untersuchungen vor, die mit genügend hoher Evidenz den effektiven Einsatz bestimmter Untersuchungsmethoden oder einer Kombination von Untersuchungsmethoden zur Entdeckung dieser Glaukomarten belegen. Publierte Arbeiten, die sich mit Frühdiagnostik und Screening beschäftigen, untersuchen von den perimetrischen Methoden am häufigsten die FDT und unter den morphologischen Methoden am häufigsten die Scanning-Laser-Polarimetrie und die Scanning-Laser-Tomographie. Die Etablierung morphologischer Methoden als Untersuchungsmethode für das Screening ist etwas aufwendiger, weil morphologische glaukomatöse Veränderungen bereits zu einem Zeitpunkt auftreten können, zu dem bei einem wesentlichen Teil der Standarddiagnose (der Standardperimetrie) noch keine Auffälligkeiten auftreten müssen. Die Eignung zum Screening in der Praxis kann daher nur anhand von Longitudinal-

studien belegt werden, bei denen pathologische morphologische Veränderungen mit zeitlicher Verzögerung auch von entsprechenden Gesichtsfelddefekten begleitet sind.

Eine der wenigen populationsbasierten Screening-Studien mit zufriedenstellender Qualität zeigt gute Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität unter Verwendung einfacher Methoden wie Sehschärfenbestimmung und Erhebung der Familienanamnese. Diese werden im Rahmen der bewerteten Studien kaum untersucht, kommen aber für Screening-Programme ebenfalls in Frage, wie auch eine augenfachärztliche Untersuchung und die Tonometrie. Wesentliches Element dieser Screening-Studie ist das sequentielle Vorgehen, wobei zunächst einfache und erst in einem zweiten Schritt aufwendigere Methoden eingesetzt werden.

Aus ökonomischer Sicht kann derzeit keine eindeutige Empfehlung für ein einzelnes Verfahren oder eine Kombination von Screening-Untersuchungen gegeben werden. Für die neueren Untersuchungsverfahren wie die FDT oder die Scanning-Laser-Polarimetrie liegen noch keine ökonomischen Bewertungen vor. Die bewerteten Studien untersuchen herkömmliche Verfahren bzw. Kombinationen dieser und wurden im Kontext des britischen bzw. kanadischen Gesundheitssystems erstellt. Eine Übertragung der Ergebnisse ist unter Berücksichtigung des deutschen Entscheidungskontexts kritisch zu prüfen.

Ein Screening-Pfad, wie von der BVA und DOG in ihrer Leitlinie 15c empfohlen, weist in der britischen Modellrechnung eine geringere Sensitivität bei unwesentlich höheren Kosten je richtig-positiver Diagnose auf, als ein Screening-Pfad, bei dem zusätzlich eine Perimetrie für Risikopatienten durchgeführt wird. Die eingeschränkte medizinische Evidenz zu Screening-Untersuchungen relativiert jedoch dieses Ergebnis. Die kanadische Modellrechnung gibt die Kosten je vermiedenes Jahr Erblindung an; die Autoren lehnen die Einführung eines Glaukom-Screenings aufgrund der schlechten Datenlage (Unsicherheit) und der hohen Kosten, die mit diesem Programm verbunden wären, ab.

Für den Vergleich von Screening-Untersuchungen ist der intermediäre Parameter Kosten pro richtig-positiver Glaukomdiagnose praktikabel. Eine Evaluation eines Glaukom-Screenings, die unter Einbeziehung einer Therapiebewertung auf morbiditätsbezogene Ergebnisparameter zielt, sollte nicht nur das Kriterium der Erblindung, sondern auch Sehbehinderungen berücksichtigen.

Aus aktuell laufenden Bewertungen der (medizinischen und) ökonomischen Effektivität eines Glaukom-Screenings (z. B. des britischen »National Coordinating Centre for Health Technology Assessment«, NCCHTA) sind in naher Zukunft Bewertungen auch neuerer Untersuchungsmethoden zu erwarten.

Aus ethischer und juristischer Sicht ist zum gegebenen Zeitpunkt anzumerken, dass in Bezug auf die Erstattung von für die Glaukomerkenkung relevanten Untersuchungen (Tonometrie, HRT, GdX und OCT) ein gewisser Graubereich besteht, was speziell für ärmere Bevölkerungsschichten problematisch sein kann. Relevant ist hierbei die Argumentation des Arztes und des Patienten gegenüber der Krankenkasse, wobei für Ärzte ein finanzieller Anreiz besteht, diese Leistungen privat als IGeL durchzuführen.

Zusammengefasst könnte aus rein klinischer Sicht ohne absichernde Daten aus populationsbasierten Studien ein hinreichend sensitives, spezifisches und kosteneffizientes Glaukom-Screening aus folgenden Komponenten bestehen:

- Festlegen der Risikogruppe auf Personen über 50 Jahre oder Personen über 40 Jahre mit positiver Familienanamnese;
- Glaukom-Screening in 2 Schritten mit zuerst computerunterstützter Vorklassifikation und anschließender augenärztlicher telemedizinischer Nachbefundung von als »nicht normal«-klassifizierten Patienten. Folgende Untersuchungen könnten als Grundlage dienen:

- Papillenphotographie mittels digitaler nichtmydiatischer Netzhautkamera,
 - Gesichtsfelduntersuchung mittels Frequency Doubling Technique (FDT),
 - automatische Klassifikation der Bilder und Daten in 2 Gruppen mit »wahrscheinlich Normalbefund« und in »wahrscheinlich nicht Normalbefund«,
 - telemedizinische augenärztliche Befundung der Papillenbilder und der FDT-Bilder von Patienten mit »wahrscheinlich nicht Normalbefund«,
 - Befundmitteilung per SMS oder postalisch;
- erweiterte augenärztliche Diagnostik und Therapie von Patienten mit definitivem Glaukom.

11.6 Schlussfolgerung

Gegenwärtig kann weder eine einzelne, noch eine Kombination von Untersuchungsmethoden zur Erfassung von Glaukomen mit ausreichender Evidenz empfohlen werden. Die Erkennungsgüte einzelner Methoden ist zu gering, um sie allein einsetzen zu können. Als sinnvolle Kombination von Methoden kann eine funktionelle Untersuchung (am ehesten die FDT-Perimetrie) mit einer morphometrischen Methode (wie beispielsweise nichtmydiatische Papillenfarbfotografie, Scanning-Laser-Tomographie oder die Scanning-Laser-Polarimetrie) und eine nichtinvasiv durchgeführte Augendruckmessung gelten. Die früher zum Screening vorgeschlagene singuläre Tonometrie ist aufgrund der geringen Sensitivität nicht allein einsetzbar, jedoch kann sie aufgrund der hohen Spezifität ebenfalls sinnvolles Element in einem Screening-Algorithmus sein. Es gibt auch Hinweise für den sinnvollen Einsatz einfacher Untersuchungen, wie Sehschärfenbestimmung und Erhebung der Familienanamnese.

Es muss die Aufgabe zukünftiger Studien sein, die sinnvollste Auswahl der Methoden bezüglich Kombination und Reihenfolge zu ermitteln. Hohe Sensitivität und Spezifität der Methoden sind nicht die einzigen relevanten Parameter bei der Etablierung von Screening-Programmen. Wesentlich sind auch Verbesserungen beim Management der Patienten. Dazu ist es prinzipiell notwendig, bei den mittels Screening erfassten Glaukompatienten in randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien einen Therapieerfolg auf Endpunktparameter (beispielsweise Sehbeeinträchtigungen) zu beweisen.

Die Frage nach der Kosteneffektivität von Screening-Untersuchungen zur Entdeckung eines Glaukoms kann auf Basis publizierter Literatur oder Übertragung von Studienergebnissen auf Deutschland derzeit nicht beantwortet werden. Eine ökonomische Evaluation eines medizinisch effektiven Screening-Programms sollte berücksichtigen, dass im Rahmen des Screenings andere Augenerkrankungen (z. B. AMD) erfasst werden können, deren frühzeitige Erkennung medizinisch und ökonomisch von Vorteil sein könnte, des Weiteren sollten bei Berücksichtigung morbiditätsbezogener Ergebnisparameter nicht nur die Erblindung, sondern auch Sehbehinderungen berücksichtigt werden.

Literatur

- Bengtsson B (1989) Incidence of manifest glaucoma. *Br J Ophthalmol* 73:483–487
- Feiner L, Piltz-Seymour JR (2003) Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: a summary of results to date. *Curr Opin Ophthalmol* 14:106–111
- Fleming C, Whitlock E, Beil T, Smit B, Harris R (2005) Screening for primary open-angle glaucoma in the primary care setting: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Fam Med* 3:167–170

- Fleming C, Whitlock E, Beil T, Smit B (2005) Primary Care Screening for Ocular Hypertension and Primary Open-Angle Glaucoma. Evidence Synthesis No. 34 (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0024). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2005. (Available on the AHRQ Web site at: www.ahrq.gov/clinic/serfiles.htm)
- Fogoagnolo P, Mazzolani F, Rosetti L, Orzalesi N (2005) Detecting glaucoma with frequency-doubling technology perimetry: a comparison between N-30 and C-20 screening programs *J Glaucoma* 14:485-491
- Harasymowycz PJ, Papamatheakis DG, Fansi AK, Gresset J, Lesk MR (2005) Validity of screening for glaucomatous optic nerve damage using confocal scanning laser ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomograph II) in high-risk populations: a pilot study. *Ophthalmology* 112:2164-2171
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group (2002) Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 120:1268-1279
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al. (2002) Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 120:1268-1279
- Kahn HA, Milton RC (1980) Alternative definitions of open angle glaucoma: Effect on prevalence and associations in the Framingham Eye Study. *Arch Ophthalmol* 98:2172-2177
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. (2002) The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120:701-713
- Hyman LG, Komaroff E, Heijl A et al. (2005) Treatment and vision-related quality of life in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 112:1505-1513
- Katz J, Congdon N, Friedman DS (1999) Methodological variations in estimating apparent progressive visual field loss in clinical trials of glaucoma treatment. *Arch Ophthalmol* 117:1137-1142
- Lamoureux EL, Lo K, Ferraro JG, Constantinou M, Keefe JE, Müller A, Taylor HR (2006) The agreement between the Heidelberg Retina Tomograph and a digital nonmydriatic retinal camera in assessing area cup-to-disc ratio. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:93-98
- Leibowitz HM, Kreuger DE, Maunder LR (1980) The Framingham Eye Study Monograph. *Sum Ophthalmol* 24 (Suppl):335-610
- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW et al.; CIGTS Study Group (2001) Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 108:1943-1953
- Leske MC, Connell AM, Wu SY et al. (2001) Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol* 119:89-95
- Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN (2006) Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1008-1015
- Medeiros FA, Weinreb RN, Sample PA, Gomi F, Bowd C, Crowston JG, Zangwill LM (2005) Validation of a predictive model to estimate the risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Arch Ophthalmol* 123:1351-1360
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR (1996) Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 103:1661-1669
- Sommer A, Tielsch JM, Katz J et al. (1991) Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 109:1090-1095
- Tielsch JM, Katz J, Singh K et al. (1991) A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* 134:1102-1110
- Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J (1991) Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 266:369-374
- Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC (1994) Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 112:69-73
- Quigley HA, Vitale S (1997) Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:83-91
- Preferred Practice Pattern (2003) Primary Open-Angle Glaucoma limited revision. Limited Revision. *Am Acad Ophthalmol* 1-37
- U.S. Preventive Services Task Force (1996) Guide to clinical preventive services, 2nd edn. Office of Disease Prevention and Health Promotion, Washington, DC