

Welche Auswirkung hat die Kataraktoperation auf das Entstehen oder das Fortschreiten einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD)?

Angelina Bockelbrink, Andrej Rasch, Stephanie Roll,
Stefan N. Willich, Wolfgang Greiner

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Welche Auswirkung hat die Kataraktoperation auf das
Entstehen oder das Fortschreiten einer altersbedingten
Makuladegeneration (AMD)?**

**Angelina Bockelbrink, Andrej Rasch, Stephanie Roll,
Stefan N. Willich, Wolfgang Greiner**

Der vorliegende Bericht hat ein unabhängiges Gutachterverfahren durchlaufen.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift gms Health Technology Assessment (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

Herausgeber:

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)**

Dr. Alric Rüter

Dr. Britta Göhlen

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-1

Fax: +49 221 4724-444

dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 48

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2006

© DIMDI. Köln, 2006. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnisse	1
1.1	Tabellenverzeichnis	1
1.2	Abbildungsverzeichnis	1
1.3	Abkürzungsverzeichnis	1
1.4	Glossar	3
2	Zusammenfassung	4
2.1	Hintergrund	4
2.2	Fragestellung	4
2.3	Methodik	4
2.4	Ergebnisse	4
2.5	Diskussion	4
2.6	Schlussfolgerung	4
3	Abstract	5
3.1	Background	5
3.2	Objectives	5
3.3	Methods	5
3.4	Results	5
3.5	Discussion	5
3.6	Conclusion	5
4	Kurzfassung	6
4.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	6
4.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	6
4.3	Forschungsfragen	7
4.4	Methodik	7
4.5	Ergebnisse	7
4.5.1	Quantitative Ergebnisse	7
4.5.2	Qualitative Ergebnisse	8
4.5.2.1	Epidemiologische Studien	8
4.5.2.2	Klinische Studien	8
4.6	Diskussion	8
4.6.1	Diskussion medizinischer Aspekte	8
4.6.2	Diskussion ökonomischer Aspekte	9
4.6.3	Diskussion ethischer, sozialer und juristischer Aspekte	9
4.7	Schlussfolgerung / Empfehlungen	9
5	Summary	10
5.1	Health Political Background	10
5.2	Scientific Background	10
5.3	Research Questions	10
5.4	Methods	11
5.5	Results	11
5.5.1	Quantitative results	11
5.5.2	Qualitative results	11
5.5.2.1	Epidemiological studies	11
5.5.2.2	Clinical trials	12
5.6	Discussion	12
5.6.1	Discussion of medical aspects	12
5.6.2	Discussion of economic aspects	12
5.6.3	Discussion of ethical, social and legal aspects	13
5.7	Conclusions / Recommendations	13
6	Hauptdokument	14
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	14
6.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	15

6.2.1	Aufbau und Funktion des Auges.....	15
6.2.2	Definition und Eingrenzung von Sehschädigungen	16
6.2.3	Senile Katarakt	16
6.2.3.1	Ätiologie und Pathophysiologie der senilen Katarakt	16
6.2.3.2	Therapie der senilen Katarakt	17
6.2.4	Altersabhängige Makuladegeneration	18
6.2.4.1	Ätiologie und Pathophysiologie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD).....	18
6.2.4.2	Therapie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD).....	18
6.2.5	Epidemiologie	19
6.3	Forschungsfragen.....	20
6.3.1	Forschungsfragen medizinischer Teil	20
6.3.2	Forschungsfragen ökonomischer Teil.....	20
6.4	Methodik.....	21
6.4.1	Literaturrecherche.....	21
6.4.2	Erstselektion der Rechercheergebnisse	21
6.4.3	Zielpopulation	22
6.4.4	Zweitselektion der Volltexte	22
6.4.4.1	Auswahl und Bewertung der medizinischen Studien.....	22
6.4.4.2	Auswahl und Bewertung der gesundheitsökonomischen Studien	23
6.5	Ergebnisse	23
6.5.1	Quantitative Ergebnisse.....	23
6.5.2	Qualitative Ergebnisse	24
6.5.2.1	Eingeschlossene Literatur	24
6.5.2.1.1	Epidemiologische Studien	24
6.5.2.1.1.1	Klein et al.: Beaver Dam Eye Study	24
6.5.2.1.1.2	Wang et al.: Beaver Dam Eye Study und Blue Mountains Eye Study	26
6.5.2.1.1.3	Buch et al.: Copenhagen City Eye Study	28
6.5.2.1.1.4	Ergänzende Informationen aus Abstracts	29
6.5.2.1.2	Klinische Studien.....	29
6.5.2.1.2.1	Armbrecht et al.....	30
6.5.2.1.2.2	Pollack et al.....	31
6.5.2.1.3	Zusammenfassung der medizinischen Ergebnisse	33
6.5.2.2	Ausgeschlossene Literatur	33
6.5.2.2.1	Ausgeschlossene medizinische und ethische Publikationen.....	33
6.5.2.2.2	Ausgeschlossene ökonomische Publikationen.....	41
6.6	Diskussion	42
6.6.1	Diskussion medizinischer Aspekte.....	42
6.6.1.1	Qualität der Ergebnisse der Literaturrecherche.....	42
6.6.1.2	Beantwortung der Forschungsfragen	44
6.6.1.3	Weiterer Forschungsbedarf.....	45
6.6.2	Diskussion ökonomischer Aspekte	45
6.6.3	Diskussion ethischer, sozialer und juristischer Aspekte.....	46
6.7	Schlussfolgerung / Empfehlung.....	46
7	Literaturverzeichnis.....	47
8	Anhang.....	59
8.1	Suchbegriffe	59
8.2	Recherchestrategie	60
8.3	Checklisten der methodischen Qualität	72
8.3.1	Checkliste systematische Reviews und Metaanalysen.....	72
8.3.2	Checkliste medizinische Primärstudien	73
8.3.3	Checkliste gesundheitsökonomische Studien.....	74

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Abgrenzung von Blindheit und Sehbehinderung.....	16
Tabelle 2:	Beaver Dam Eye Study. ^{113, 116}	25
Tabelle 3:	5-Jahresinzidenz von Frühformen der AMD aus der Beaver Dam Eye Study ¹¹³	25
Tabelle 4:	10-Jahresinzidenz von Frühformen der AMD aus der Beaver Dam Eye Study ¹¹⁶	26
Tabelle 5:	5-Jahresinzidenz von Spätformen der AMD aus der Beaver Dam Eye Study ¹¹³	26
Tabelle 6:	10-Jahresinzidenz von Spätformen der AMD aus der Beaver Dam Eye Study ¹¹⁶	26
Tabelle 7:	Gepoolte Untersuchung der „Beaver Dam“- und „Blue Mountains Eye“-Studien ²²⁴	27
Tabelle 8:	5-Jahresinzidenz von Spätformen der AMD aus den „Beaver Dam“- und „Blue Mountains“- Augenstudien ²²⁴	27
Tabelle 9:	Copenhagen City Eye Study ³⁰	28
Tabelle 10:	14-Jahresinzidenz der AMD aus der Copenhagen City Eye Study ³⁰	29
Tabelle 11:	Klinische Studie – Armbrecht et al. ^{9, 8}	30
Tabelle 12:	Progression von prävalenten Frühformen der AMD aus Armbrecht et al. ^{9, 8}	31
Tabelle 13:	Verschlechterung von prävalenten Spätformen der AMD aus Armbrecht et al. ⁸	31
Tabelle 14:	Klinische Studie – Pollack et al. ^{177, 176}	32
Tabelle 15:	Progression von Frühformen der AMD aus Pollack et al. ^{177, 176}	32

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Anatomie des menschlichen Auges (eigene Darstellung).....	15
Abbildung 2:	Quantitative Ergebnisse der Zweitselektion.....	24

1.3 Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
AR96	Deutsches Ärzteblatt (Datenbank)
AREDS	Age Related Eye Disease Study
AZ72	GLOBAL Health (Datenbank)
BA90	BIOSIS Previews (Datenbank)
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CB85	AMED (Datenbank)
CC00	CCMed
CDAR94	NHS-CRD-DARE(Datenbank)
CDSR93	Cochrane Library (Datenbank)
CI	Konfidenzintervall
Cm	Zentimeter
CCTR93	Cochrane Library – Central (Datenbank)
CV72	CAB-Abstracts (Datenbank)
d. h.	das heißt
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DAHTA	DAHTA-Datenbank
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOG	Deutschen Ophthalmologische Gesellschaft
e. V.	Eingetragener Verein
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

EbM	Evidenzbasierte Medizin
ED93	ETHMED (Datenbank)
EM83	EMBASE (Datenbank)
EUR	Euro
GA03	german medical science (Datenbank)
HTA	Health Technology Assessment
II73	Index to Scientific and Technical Proceedings (Datenbank)
IN73	Social SciSearch (Datenbank)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IS90	SciSearch (Datenbank)
KL97	Kluwer Verlagsdatenbank
KR03	Karger Verlagsdatenbank
ME83	MEDLINE (Datenbank)
ME08	MEDLINE Alert (Datenbank)
Mio.	Millionen
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
Mrd.	Milliarde
NHS	National Health System
NHS-CRD-HTA	INAHTA-Datenbank
NHSEED	NHS-EED
Ns	nicht signifikant
OP	Operation
OR	Odds Ratio
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SPPP	Springer Verlagsdatenbank PrePrint
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
SM78	SOMED (Datenbank)
SP97	Springer Verlagsdatenbank
TV01	Thieme Verlagsdatenbank
UV	Ultraviolett
VEGF	Vascular endothelial growth factor
v. a.	vor allem
vs.	gegenüber
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel

1.4 Glossar

Akkommodation	Anpassung der optischen Brechkraft der Augenlinse
Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	Degenerative Erkrankung der Makula ab dem 50. Lebensjahr mit fortschreitendem zentralen Sehverlust bei Erhalt des äußeren Gesichtsfelds
Aphakie	Zustand nach Entfernung der Augenlinse
Cataracta senilis	Grauer Altersstar, Trübung der Augenlinse im Erwachsenenalter mit deutlich herabgesetzter Sehschärfe
Chorioidale Neovaskularisation	Krankhaftes Wuchern von Blutgefäßen aus der Aderhaut in und unter die Netzhaut
Confounder	Störgrößen, die sowohl mit der Zielgröße als auch mit der untersuchten Einflussgröße assoziiert sind und darüber zu einer Veränderung der Effektgröße führen
Cox-Modell	Statistisches Modell zur Berechnung von Überlebenszeiten unter Berücksichtigung verschiedener Einfluss- und Störgrößen
Drusen	Ablagerungen unter der Netzhaut, gelblich-weißliche Gebilde; die ersten Veränderungen bei einer altersbedingten Makuladegeneration
Fovea	„Sehgrube“ innerhalb der Makula, subfoveal - unterhalb der Sehgrube gelegen
Fundus	Augenhintergrund
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungen in einer Population an einer bestimmten Krankheit während einer bestimmten Zeit
Laserkoagulation	Veröden von Gewebe mit einem hochenergetischen Laser (thermischer Laser)
Makula (lutea)	Stelle des schärfsten Sehens, gelber Fleck
Makuladegeneration	Sammelbegriff für pathologisch degenerative Veränderungen der Macula lutea
Makulaödem	Flüssigkeitsansammlung im Bereich des gelben Flecks
Makulopathie	Makuladegeneration
okulär	Auf das Auge bezogen
Ophthalmologie	Augenheilkunde, ophthalmologisch – augenheilkundlich
Phakoemulsifikation	Augenärztliches Verfahren, Zerkleinerung des Linsenkerns durch eine Ultraschallsonde
Prävalenz	Anteil der Personen mit einer bestimmten Krankheit in einer Bevölkerung zu einem Zeitpunkt
Randomisierung	Zufällige Zuteilung von Teilnehmern an Interventionsstudien zum Behandlungs- oder zum Kontrollarm. Erreicht werden soll dadurch eine gleichmäßige Verteilung von bekannten und unbekanntem Störgrößen, um deren Einfluss auf das Studienergebnis auszuschalten
Retinopathie	Oberbegriff für die nichtentzündlichen Netzhauterkrankungen
Verblindung	Verfahren in klinischer Interventionsstudie bei dem die Patienten (einfachblind) oder Patienten und behandelnde Ärzte (doppelblind) nicht wissen, ob eine Intervention durchgeführt worden ist oder nicht. Dieses Vorgehen soll verhindern, dass das Wissen über die Art der Intervention die Studienteilnehmer oder -ärzte während der Beobachtungszeit beeinflussen kann.
Visus	Sehschärfe

2 Zusammenfassung

2.1 Hintergrund

Die senile Katarakt ist eine degenerative Erkrankung der Linse, die meist bei älteren Menschen ab 60 Jahren auftritt. Sie entsteht durch Trübung der normalerweise durchsichtigen Augenlinse. Die Kataraktoperation stellt in Deutschland mit 450000 Eingriffen im Jahr als häufigste Operation in der Augenheilkunde einen Routineeingriff dar. Bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) handelt es sich um eine weitere altersassoziierte Augenerkrankung. Sie ist die wichtigste Ursache für eine Erblindung älterer Menschen in den Industrieländern. Aufgrund der demographischen Entwicklung wird die Anzahl der Menschen, bei denen sowohl eine Katarakt als auch eine AMD vorliegt, zunehmen. Diese Koinzidenz erklärt das wachsende Interesse an der Frage nach einer wechselseitigen Beeinflussbarkeit beider Erkrankungen bzw. deren Therapien.

2.2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung der medizinischen und ökonomischen Auswirkungen von Kataraktextraktionen auf das Entstehen oder Fortschreiten einer AMD. Unterschieden werden sollte hierbei zwischen einer Erstmanifestation der AMD, einer Progression von Frühformen und einer Verschlechterung von bereits bestehenden Spätformen.

2.3 Methodik

Die relevanten Publikationen wurden mittels einer strukturierten Datenbankrecherche durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) sowie mittels einer Handrecherche identifiziert und nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) bewertet. Die Literaturrecherche bezog sich auf deutsche und englische Publikationen ab 1983.

2.4 Ergebnisse

Es wurden durch die Literaturrecherche 2769 themenbezogene Publikationen identifiziert, von denen acht medizinische Publikationen im Rahmen dieses Health Technology Assessment (HTA)-Berichts ausgewertet wurden. Es konnten keine relevanten ökonomischen, ethischen, sozialen oder juristischen Studien eingeschlossen werden. Aus drei epidemiologischen Kohortenstudien und einer der beiden klinischen Studien ergab sich ein Hinweis auf einen fördernden Einfluss der Kataraktextraktion auf die Progression einer Frühform der AMD. Zwei der epidemiologischen Studien untersuchten das Risiko einer Erstmanifestation einer AMD nach Kataraktextraktion. Beide fanden numerisch erhöhte Inzidenzen, die allerdings trotz großer Fallzahlen keine statistische Signifikanz erreichten. Nur eine der beiden klinischen Studien untersuchte das Risiko einer Verschlechterung der AMD, wenn bereits eine Spätform vorlag. Diese Studie fand keinen Zusammenhang mit der Kataraktextraktion. Die vorhandene Evidenz war also nicht ausreichend um die Fragen nach einem Beitrag der Kataraktoperation zur Erstmanifestation oder zu einer Progression einer Spätform der AMD zu beantworten.

2.5 Diskussion

Insgesamt zeigte sich in diesem HTA-Bericht, dass es nur wenige Veröffentlichungen gab, die sich mit der Entwicklung von AMD infolge von Kataraktextraktionen befassten. Das wissenschaftliche Evidenzniveau dieser Artikel war zudem nicht sehr hoch, so dass es nicht möglich war, zu einer eindeutigen medizinischen Schlussfolgerung zu gelangen.

2.6 Schlussfolgerung

Es werden dringend klinische Studien benötigt, die eine ausreichende Patientenzahl und Studiendauer aufweisen sowie adäquat Störgrößen wie Alter und Kataraktschwere kontrollieren. Nach Klärung des medizinischen Sachverhalts können und sollen auch ökonomische, ethische, soziale sowie juristische Aspekte der Fragestellung untersucht werden.

3 Abstract

3.1 Background

The cataract (Cataracta senilis) is the most frequent eye disease of elderly people worldwide. In Germany, the cataract operation - with currently 450000 interventions each year the most frequent operation in ophthalmology – can be seen as routine surgery. The age related macular degeneration (AMD) is a further one of the most common, age-related eye diseases and the most frequent cause of blindness of elderly people in industrial nations. Due to demographic changes an increasing number of patients will suffer from cataract and AMD at the same time. This coincidence leads to a greater interest in the question of a mutual influence of both diseases, respectively their therapies, on each other.

3.2 Objectives

The aim of this report was the evaluation of the medical and health economic effects of cataract operations on the development and progression of an age related macular degeneration (AMD). It was differentiated between first manifestations of AMD, progression of early stages of AMD and influence on further impairment in late stages of AMD.

3.3 Methods

The relevant publications for this report were identified by DIMDI via structured database enquiry as well as common, self-made enquiry and were evaluated, based on the criteria of evidence based medicine. The present report included German and English literature published since 1983.

3.4 Results

The database enquiry generated a record of 2769 issue-related publications. Eight medical publications were eligible for analysis in the course of the present HTA report. No relevant studies on health economical, ethical, social or legal issues could be included. Three epidemiological cohort studies provided some evidence for a promoting influence of cataract extractions on the progression of early types of AMD. Two of the epidemiological studies assessed the risk of first manifestation of AMD after cataract extraction. Both came up with up with increased incidences that did not reach statistical significance despite a large number of participants. Only one out of two clinical studies looked at further impairment in late stages of AMD and could not find an interrelation with cataract extraction. Thus the available evidence was not sufficient to come to a conclusion on the contribution of cataract extractions to the first manifestation of AMD and to the further impairment in late stages.

3.5 Discussion

The presentation of the evaluated literature made clear that only a small number of publications dealt with the development of age related macula degeneration in consequence of a cataract extraction. The overall scientific level of evidence of these articles was not very high. Therefore it was not possible to obtain a well-defined conclusion on the effect of a cataract extraction on the development or progression of an age related macula degeneration.

3.6 Conclusion

Additional well conducted clinical trials, that offer a sufficient number of patients, length of study period and adequate control for confounding variables like age and severity of cataract, are urgently needed. Health economic, ethical, social and legal aspect of the problem could and should be investigated after clarification of the mentioned medial issues.

4 Kurzfassung

4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Der graue Altersstar (Cataracta senilis) ist die häufigste Augenerkrankung bei älteren Menschen weltweit. Die Wiederherstellung der Sehkraft durch eine operative Behandlung hat sich als effizientes und sicheres Verfahren erwiesen. Die Kataraktoperation in Deutschland stellt zurzeit mit 450000 Eingriffen im Jahr als häufigste Operation in der Augenheilkunde einen Routineeingriff dar.

Bei der altersbedingte Makuladegeneration (AMD) handelt es sich um eine weitere altersassoziierte Augenerkrankung. Sie ist die wichtigste Ursache für eine Erblindung älterer Menschen in den Industrieländern. In Deutschland werden jährlich rund 300000 neue Fälle von AMD diagnostiziert. Insgesamt sind von der Erkrankung zwischen einer und 4,5 Millionen Menschen betroffen. Die Therapiemöglichkeiten sind für die Mehrheit aller Erkrankten eingeschränkt und wenig Erfolg versprechend. Trotz der weitaus höheren Inzidenz des grauen Stars, bei gleichzeitig sehr hoher Anzahl an Kataraktoperationen, stellt die AMD in Deutschland mit 50 % die häufigste Ursache für schwere Sehbehinderungen dar.

Aufgrund der demographischen Entwicklung wird die Anzahl der Menschen, bei denen sowohl eine Katarakt als auch eine AMD vorliegt, zunehmen. Die besondere gesundheitspolitische Relevanz dieses Health Technology Assessment (HTA)-Berichts ergibt sich aus der Tatsache, dass Menschen nach durchgeführten Kataraktoperationen ihr Sehvermögen nicht oder nur kurzfristig wiedererlangen, wenn sie im weiteren Verlauf an einer AMD erkranken oder eine bereits bestehenden Erkrankung fortschreitet. Dies ist mit einem Verlust an Lebensqualität und zusätzlichen Kosten im Gesundheitswesen verbunden. Die Koinzidenz erklärt das wachsende Interesse an der Frage nach einer wechselseitigen Beeinflussbarkeit beider Erkrankungen bzw. deren Therapien.

4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die senile Katarakt ist eine degenerative Erkrankung der Linse, die meist bei älteren Menschen ab 60 Jahren auftritt. Sie entsteht durch Trübung der normalerweise durchsichtigen Augenlinse. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem Verlust an Elastizität sowie durch eine Abnahme des Wassergehalts und die schlechtere Versorgung der Linse mit Nährstoffen zu einer Trübung. Es kommt zum „Verschwommensehen“ und zu einer Reduzierung des Sehvermögens. Diese Vorgänge sind physiologisch und können bei den meisten älteren Menschen nachgewiesen werden. Bei stark eingeschränkter Sehfähigkeit stellt eine Operation die einzige erfolgsversprechende Behandlungsmöglichkeit dar. Für die Operation gibt es die beiden Methoden der Kernexpression oder der Phakoemulsifikation. Bei der Kernexpression wird der Kern durch eine Inzision an einem Stück entfernt, während er bei der Phakoemulsifikation mit Hilfe von Ultraschallwellen zerkleinert und anschließend abgesaugt wird. In Deutschland werden mittlerweile über 80 % der Kataraktextraktionen mit Phakoemulsifikation durchgeführt.

Bei der AMD kommt es durch die Schädigung der Netzhautmitte zu einem Verlust der zentralen Sehschärfe, der bis zu einem völligen Ausfall des zentralen Gesichtsfelds führen kann. Ursache der AMD sind Ablagerungen von Stoffwechselabbauprodukten im Pigmentepithel unterhalb der Photorezeptoren der Makula im Zentrum der Netzhaut. In den Frühstadien der AMD zeigen sich diese Ablagerungen als zahlreiche Drusen, d. h. gelblich-weiße dichtgepackte kleine Herde und Pigmentveränderungen. Die späteren Formen lassen sich unterteilen in eine trockene oder atrophische und eine feuchte oder neovaskuläre AMD. Bei der trockenen Form steht die Atrophie des Pigmentepithels und der sensorischen Netzhaut im Vordergrund. Diese Form ist die weitaus häufigere, die sich durch eine meist langsame, schrittweise, inselartige Sehverschlechterung bemerkbar macht. Bei der feuchten Form kommt es zu einem Eindringen von Flüssigkeit in den Raum unter Pigmentepithel und Netzhaut und zu einem anschließenden Einwachsen von choroidalen Gefäßen (subretinale Neovaskularisation).

Das zunehmende Lebensalter gilt als hauptsächlicher Risikofaktor für die AMD. Ein Eindämmen der Erkrankung kann bislang nur bei einer Minderheit der Betroffenen mit neovaskulären Formen der AMD im Sinn einer Progressionsverzögerung erreicht werden.

4.3 Forschungsfragen

Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung der Auswirkungen einer Kataraktoperation auf das Entstehen oder Fortschreiten einer AMD. Aus medizinischer Sicht werden folgende Forschungsfragen gestellt:

- Trägt die Kataraktoperation zu einer Erstmanifestation einer AMD bei?
- Führt die Kataraktoperation zu einer Progression der Frühform der AMD?
- Kommt es bei Vorliegen einer Spätmanifestationsform der AMD zu einer weiteren Verschlechterung durch die Kataraktoperation?

Aus gesundheitsökonomischer Sicht stehen folgende Fragen im Mittelpunkt der Effizienzbetrachtung:

- Wird die Kosteneffektivität von Kataraktoperationen durch die Möglichkeit des Entstehens oder des Fortschreitens einer AMD beeinflusst?
- Wird die Kosteneffektivität einer AMD-Behandlung durch Kataraktoperationen beeinflusst?
- Welche ökonomischen und gesundheitspolitischen Konsequenzen ergeben sich durch mögliche Auswirkungen von Kataraktoperationen auf das Entstehen oder das Fortschreiten von AMD für das deutsche Gesundheitssystem?

4.4 Methodik

Die relevanten Publikationen wurden mittels einer strukturierten Datenbankrecherche durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) sowie mittels einer Handrecherche identifiziert. Folgende elektronische Literaturdatenbanken wurden berücksichtigt: DAHTA; INAHTA (NHS-CRD-HTA); NHSEED (NHS-EED); CDAR94 (NHS-CRD-DARE); CDSR93 (Cochrane Library); ME83 (MEDLINE); EM83 (EMBASE); CB85 (AMED); BA90 (BIOSIS Previews); MK77 (MEDIKAT); CCTR93 (Cochrane Library – Central); GA03 (gms); SM78 (SOMED); CV72 (CAB Abstracts); I178 (ISTPB + ISTEP / ISSHP); ED93 (ETHMED); AZ72 (GLOBAL Health); AR96 (Deutsches Ärzteblatt); ME0A (MEDLINE Alert); EA08 (EMBASE Alert); IS90 (SciSearch); CC00 (CCMed); IN73 (Social SciSearch); KR03 (Karger Verlagsdatenbank); KL97 (Kluwer Verlagsdatenbank); SP97 (Springer Verlagsdatenbank); SP97 (Springer Verlagsdatenbank PrePrint); TV01 (Thieme Verlagsdatenbank).

Die Suchbegriffe orientierten sich an Begriffen im Zusammenhang mit den untersuchten Fragestellungen. Die Literaturrecherche bezog sich auf deutsche und englische Publikationen ab dem 1983. Die Selektion der Literatur wurde nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) durchgeführt.

Zur Bewertung der methodischen Qualität der medizinischen Studien wurden Checklisten der German Scientific Work Group Technology Assessment for Health Care verwendet. Zur Beurteilung des Einflusses von Kataraktoperationen auf das Entstehen oder Fortschreiten einer AMD wurden grundsätzlich sowohl klinische als auch epidemiologische Studien, wie Kohorten- und Fallkontrollstudien eingeschlossen. Für klinische Studien wurde weder eine Randomisierung noch Verblindung gefordert, allerdings war ein kontrolliertes Studiendesign unabdingbar. Aus allen Studien musste eine eindeutige zeitliche Sequenz von Kataraktoperation und nachfolgender AMD-Entstehung oder -Veränderung erkennbar sein. Die Dokumentation der methodischen Qualität der ökonomischen Studien erfolgte unter Berücksichtigung der Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren und der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care.

4.5 Ergebnisse

4.5.1 Quantitative Ergebnisse

Insgesamt wurden durch die Literaturrecherche 2769 themenbezogene Publikationen identifiziert und daraus 183 Publikationen zur weiteren Analyse als Volltext ausgewählt. Es handelte sich hierbei um 143 medizinische, 33 gesundheitsökonomische und sieben ethische Beiträge. Juristische Publikationen konnten nicht identifiziert werden. Es wurden acht medizinische Publikationen mit Ergebnissen zu drei epidemiologischen Kohortenstudien und zwei nicht-randomisierten klinischen Studien als relevant und methodisch ausreichend beurteilt und in die Analyse eingeschlossen. Ergänzend wurde ein Abstract mit Ergebnissen zu einer weiteren epidemiologischen Studie betrachtet. Es konnten auch

nach Aufweichung der Ausschlusskriterien keine relevanten ökonomischen oder ethischen Studien eingeschlossen werden.

4.5.2 Qualitative Ergebnisse

4.5.2.1 Epidemiologische Studien

Bei allen identifizierten epidemiologischen Studien handelte es sich um longitudinale Kohortenstudien. Es lagen Publikationen vor zu „Beaver Dam“ und „Blue Mountains“- sowie zur „Copenhagen City“-Augenstudie. Die beiden erstgenannten waren sich in ihrer Methodik sehr ähnlich und daher gut vergleichbar. Zwei Publikationen beschrieben die Ergebnisse der „Beaver Dam Eye Study“ nach fünf bzw. zehn Jahren Beobachtungszeit. Beide zeigten bei Zustand nach Kataraktextraktion ein höheres Risiko für die Erstmanifestation einer frühen AMD sowie für die Progression zu einer Spätform bei vorbestehender Frühform. Diese Veränderungen waren allerdings nur für Progressionen zur Spätform statistisch signifikant. In der gemeinsamen Auswertung der Daten von „Beaver Dam“ und „Blue Mountains“ zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Spätformen der AMD nach Kataraktoperation, wobei hier der Erkrankungsstatus zu „Baseline“ nicht berücksichtigt wurde. Die Risikoerhöhung war für den Gesamtdatensatz signifikant, für die Einzelstudien allerdings nur für jeweils ein Auge. Die „Copenhagen City“-Augenstudie unterschied sich von den beiden zuerst genannten Studien in ihrer Methodik, v. a. auch durch die retrospektive Erhebung von Kataraktoperationen. In dieser Studie fand sich eine erhöhte Rate von Kataraktextraktionen in der Gruppe mit Erstmanifestation einer AMD innerhalb der 14-jährigen Beobachtungszeit. Eine ebenso erhöhte Rate von Kataraktextraktionen fand sich in der Gruppe mit Entwicklung einer Spätform der AMD, ungeachtet des „Baseline“-Erkrankungsstatus. Diese Ergebnisse erreichten allerdings jeweils keine statistische Signifikanz. Die ausschließlich in einem Abstract präsentierten Ergebnisse aus der Age Related Eye Disease Study (AREDS) hingegen zeigten für Probanden mit und ohne Kataraktextraktion ein sehr ähnliches Risiko für die Progression einer vorbestehenden AMD. Der mögliche Einfluss einer Kataraktextraktion auf prävalente Spätformen der AMD wurde in keiner der epidemiologischen Studien untersucht.

4.5.2.2 Klinische Studien

Es konnten jeweils zwei Publikationen zu einer klinischen Studie aus Großbritannien und einer aus Israel berücksichtigt werden. Die britische Studie verglich Patienten nach Kataraktextraktion mit einer nicht-operierten Patientengruppe, während die israelische Studie einen Vergleich zum zweiten Auge des gleichen Patienten durchführte. Als Zielgröße hatten beide Studien die Progression von prävalenten frühen Formen der AMD nach Kataraktextraktion. Statistische Testung wurde in beiden Studien nicht durchgeführt, aber numerisch kamen sie zu entgegengesetzten Ergebnissen. Aus Israel wurde innerhalb des ersten Jahres eine erhöhte Rate an Progressionen an den operierten Augen im Vergleich zu den nicht-operierten Augen berichtet, wobei es sich hier ausschließlich um die Entwicklung von feuchten Formen der AMD handelte. Ein Teil der Patienten erhielt nach einem Jahr am zweiten Auge ebenfalls eine Kataraktextraktion, wobei hier die zuerst operierten Augen als Vergleichsgruppe dienten. Die Rate an Progression der AMD Frühformen im ersten postoperativen Jahr war hier gleichermaßen erhöht. In Großbritannien konnten keine Unterschiede zwischen der operierten und der nicht-operierten Patientengruppe beobachtet werden, und zwar weder nach der zuerst berichteten Beobachtungszeit von vier Monaten noch nach einem Jahr. Darüber hinaus wurden in dieser Studie auch keine Unterschiede in der Häufigkeit von Progressionen nach Kataraktextraktion bei prävalenten Spätformen der AMD gesehen. Das Risiko von Erstmanifestationen einer AMD wurde in beiden Studien nicht behandelt.

4.6 Diskussion

4.6.1 Diskussion medizinischer Aspekte

Das Ziel des medizinischen Teils des vorliegenden HTA-Berichts war es, den Einfluss der Kataraktextraktion auf das Entstehen und das Fortschreiten einer AMD anhand der bewerteten Artikel zu überprüfen. An der Darstellung der ausgewerteten Artikel zeigte sich, dass es nur wenige Veröffentlichungen gab, die sich mit der Entwicklung von AMD infolge von Kataraktextraktionen befassten. Das wissenschaftliche Evidenzniveau dieser Artikel war insgesamt nicht sehr hoch. So konnten für den vorliegenden HTA-Bericht keine Studien vom höchsten Evidenzgrad, also randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien (RCT) oder systematische Übersichtsarbeiten (Reviews) zu RCT identifiziert werden. Ausschließlich nicht-randomisierte klinische Studien und longitudinale Beobachtungsstudien, d. h. hier Kohortenstudien, die nur als Evidenzgrad 2 in der fünfstufigen Hierarchie von Evidenzgraden

für Studientypen eingestuft werden, konnten ausgewertet werden. Darüber hinaus zeigten v. a. die beiden eingeschlossenen klinischen Studien deutliche Mängel, die ihre Aussagekraft einschränkten, und waren hinsichtlich ihrer Methodik kaum zu vergleichen. Ein Hauptproblem dieser Studien war die geringe Fallzahl, zusätzlich waren sie durch die fehlende Randomisierung von dem Problem eines möglichen Confoundings betroffen. Die eingeschlossenen epidemiologischen Studien kontrollierten zwar verschiedene bekannte Confounder, allerdings wurde eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch den vormaligen Kataraktstatus, der möglicherweise einen unabhängigen Einfluss auf das AMD-Risiko ausüben könnte, nicht angemessen berücksichtigt. Des Weiteren konnte der Einfluss von unbekanntem Confoundern nicht erfasst werden. Zur Auswirkung der Kataraktextraktion auf das Entstehen oder Fortschreiten einer AMD konnten deshalb aus den vorhandenen Studien keine eindeutigen medizinischen Aussagen gewonnen werden.

4.6.2 Diskussion ökonomischer Aspekte

Es konnten keine Publikationen mit einem ökonomischen Bezug identifiziert werden. Das Fehlen der validen medizinischen Ergebnisse machte eine tendenzielle Aussage zu ökonomischen Fragestellungen nicht möglich.

4.6.3 Diskussion ethischer, sozialer und juristischer Aspekte

Im Rahmen dieses HTA-Berichts konnten von den Autoren keine themenbezogenen Publikationen mit relevanten ethischen, sozialen oder juristischen Fragestellungen identifiziert werden.

4.7 Schlussfolgerung / Empfehlungen

Die Analyse der Datenlage zur Entwicklung und Progression einer AMD infolge einer Kataraktextraktion zeigt, dass die vorhandenen Informationen nicht ausreichend sind, um zu einer eindeutigen medizinischen Schlussfolgerung zu gelangen. Es werden dringend klinische Studien benötigt, die eine ausreichende Patientenzahl und Studiendauer aufweisen und adäquat für Störgrößen wie Alter und Kataraktstärke kontrollieren. Nach Klärung des medizinischen Sachverhalts können und sollen auch ökonomische, ethische, soziale sowie juristische Aspekte der Fragestellung untersucht werden. Aufgrund der genannten Argumente erscheint es den Autoren sinnvoll, dass ein HTA-Bericht zur Frage des Einflusses einer Kataraktextraktion auf die Entstehung und das Fortschreiten einer AMD zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt wird, wenn ausreichend wissenschaftliche Literatur zum Thema vorliegt.

5 Summary

5.1 Health Political Background

The cataract (Cateracta senilis) is the most frequent eye disease of elderly people worldwide. The recovery of sight through an operative treatment has been proven to be an efficient and save procedure. In Germany, the cataract-operation - with currently 450000 interventions each year the most frequent operation in ophthalmology – can be seen as routine surgery.

The age related macular degeneration (AMD) is another very common, age related eye disease and the most frequent cause of blindness of elderly people in industrial nations. In Germany, approximately 300000 new cases of AMD are diagnosed each year. Between one and 4.5 million people altogether are affected by this disease. The therapeutic options are limited and little promising for the majority of the affected people. Despite the much higher incidence of cataract and the high numbers of cataract operations at the same time, AMD is the most frequent cause of severe visual impairment in Germany, being responsible for 50 % of the cases.

As a result of the demographic changes, the number of persons suffering from cataract as well as AMD will rise. The special health political relevance of this HTA report is determined by the fact, that people who fall ill by AMD after cataract operations or experience a progression of the already existing disease, do not achieve a lasting recovery of sight. This is associated with a loss in quality of life and additional costs in health care. This coincidence explains the growing interest in the question of a reciprocal interference of both diseases respectively their therapies.

5.2 Scientific Background

The age related cataract is a degenerative disease of the lens, which mostly emerges in elderly people from the age of 60. It is caused by the growing opacity of the naturally transparent lens. The increasing age is associated with a loss of elasticity as well as a decline of the water content and a worse nutrient-supply, leading to an opacity of the lens. This causes the “blurred vision” and leads to a reduced vision. This phenomenon is physiological and can be found in most elderly people. In case of extremely limited vision, an operation is the only promising treatment option. Within the operative intervention, the methods of phacoemulsification and extracapsular extraction are used. In extracapsular extraction the core of the lens is removed as a whole via incision, while in phacoemulsification ultrasonic waves are used to reduce the core to small pieces, which are extracted by suction afterwards. Nowadays 80 % of cataract extractions in Germany are done by phacoemulsification.

The AMD involves a damage of the central retina (Fovea centralis) which leads to a loss of central visual acuity and can conduct in a complete deterioration of the central visual field. The AMD is caused by deposits of sediments of metabolites in the retinal pigment epithelium, underneath the photoreceptor cells of the macula, in the centre of the retina. In the early stages of AMD these deposits appear as so called drusen, which are yellowish-white, close-packed small spots and pigment changes. The later stages can be subdivided into dry or atrophic and wet or neovascular AMD. The atrophy of the retinal pigment epithelium and the sensory retina are in the centre of attention in case of the dry form of AMD. This form is more frequent and becomes noticeable through a slow, staged and insular impairment of sight. In case of the wet form, fluid trespasses into the space under the retinal pigment epithelium and retina and is followed by the formation of choroidal vessels (subretinal neovascularisation).

Increasing age is seen as the main risk factor for AMD. Up to now, the progression of the disease can only be inhibited for a minority of the affected with neovascular forms of AMD.

5.3 Research Questions

The aim of this report is the evaluation of the effects of cataract operations on the development or progression of AMD. Out of medical perspective, the following research questions are asked:

- Does cataract operation contribute to a first manifestation of AMD?
- Does cataract operation lead to a progression of early stages of AMD?
- Does cataract operation lead to further impairment in late stages of AMD?

Out of health economics perspective, the following questions are of particular importance for the efficiency examination:

- Does the development or progression of AMD influence the cost-effectiveness of cataract operations?
- Do cataract operations influence the cost-effectiveness of AMD treatment?
- Which economic or health political consequences arise from the potential effects of cataract operations on the development or progression of AMD for the German health care system?

5.4 Methods

The relevant publications for this report were identified by DIMDI via structured data base enquiry as well as common, self-made enquiry. The following electronic literature data bases were included: DAHTA; INAHTA (NHS-CRD-HTA); NHSEED (NHS-EED); CDAR94 (NHS-CRD-DARE); CDSR93 (Cochrane Library); ME83 (MEDLINE); EM83 (EMBASE); CB85 (AMED); BA90 (BIOSIS Previews); MK77 (MEDIKAT); CCTR93 (Cochrane Library – Central); GA03 (gms); SM 78 (SOMED); CV72 (CAB Abstracts); I178 (ISTPB + ISSHP); ED93 (ETHMED); AZ72 (GLOBAL Health); AR 96 (Deutsches Ärzteblatt); ME04 (MEDLINE Alert); EA08 (EMBASE Alert); IS90 (SciSearch); CC00 (CCMed); IN73 (Social SciSearch); KR03 (Karger Publisher Database); KL97 (Kluwer Publisher Database); SP97 (Springer Publisher Database); SPPP (Springer Publisher Database PrePrint); TV01 (Thieme Publisher Database).

The search items were attained from combination of terms describing the research questions. The literature inquiry referred to German and English publications as from 1983. The selection of literature was accomplished to the criteria of evidence-based medicine.

To rate the methodical quality of the medical studies, checklists of the German Scientific Work Group Technology Assessment for Health Care were used. To evaluate the influence of cataract operations on the development or progression of AMD, basically all types of clinical as well as epidemiological studies (cross-sectional studies, longitudinal studies, case-control-studies) were included. For clinical studies neither randomisation nor blinding were required, however a controlled study design was inalienable. A clear chronological sequence of cataract operations and subsequent AMD development or progression had to be recognisable.

The documentation of methodical quality of the economic studies took place in consideration of the checklists to evaluate the methodical quality of health economic procedures and the German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care.

5.5 Results

5.5.1 Quantitative results

The database enquiry generated a record of 2769 issue-related publications. Of these, 183 publications were selected for further analysis as full texts. Of the selected articles, 143 concerned medical, 33 health economical, and seven ethical issues. No publications on legal aspects could be identified. Eight medical publications that presented results of three epidemiological cohort studies and two non-randomised clinical trials, were considered to be relevant and of sufficient methodological quality and were therefore included in the analysis. One supplementary abstract, including results on another epidemiological study, was viewed. No relevant studies on health economics or ethics could be included, not even after the softening of the exclusion criteria.

5.5.2 Qualitative results

5.5.2.1 Epidemiological studies

All identified epidemiological studies were longitudinal cohort studies. Publications were available on the Beaver Dam Eye, Blue Mountains Eye and Copenhagen City Eye studies. Beaver Dam and Blue Mountains Eye studies used very similar methods and were therefore soundly comparable. Results of the Beaver Dam Eye Study were presented in two publications, one after five and the other after ten years of follow up. Both displayed a higher risk for first manifestations of early stages of AMD and for progression to a late stage of AMD from a prevalent early stage, following cataract extraction before baseline. These developments were statistically significant for the progression to a late stage of AMD only. The pooled analysis of the data from Beaver Dam and Blue Mountains revealed a higher risk for

the development of late stages of AMD after cataract extractions. However, disease status at baseline was not taken into account. The increase in risk was significant for the pooled dataset, and for only one eye each in the single studies. The Copenhagen City Eye Study could clearly be distinguished from the others by its different methodology, especially the retrospective assessment of cataract operations. This study found an increased rate of cataract extractions in the group of participants with incident AMD within the 14 years of follow up. Also an increased rate of cataract extractions was seen in the group with development of a late stage of AMD, irrespective of disease status at baseline. These results did each not reach statistical significance. On the other hand, results of the Age Related Eye Disease Study (AREDS), which were solely presented in an abstract, demonstrated a very similar risk of progression of a prevalent AMD in participants with or without cataract extraction. The possible effect of a cataract extraction on prevalent late stages of AMD was not investigated in one of the epidemiological studies.

5.5.2.2 Clinical trials

One clinical trial from Great Britain and one from Israel, with two publications each, could be included. The British trial compared patients who had undergone cataract extraction to patients without surgery. Whereas the Israeli study compared both eyes of the same patients, after cataract operation had been carried out on one eye. Both trials examined progression of prevalent early AMD after cataract extraction as outcome variable. Neither study performed statistical tests, but on a numeric level they came up with contrary results. In Israel an increased rate of progressions was observed within the first year after cataract extraction, compared to the second eye that had had no operation. All observed progressions led to wet AMD. A year later, part of these patients also underwent cataract extraction in the second eye, whereupon the first eyes served as comparison group. The rate of progressions of early AMD within the first postoperative year was equally increased. In Great Britain no differences between the operated and the non-operated patients with regard to progressions of early AMD could be seen within either presented follow up period of four respectively twelve months. This study also looked at the progression of prevalent late stage AMD and likewise could not see any differences between the groups. The risk of first manifestations of an AMD was not investigated in either clinical trial.

5.6 Discussion

5.6.1 Discussion of medical aspects

Aim of the medical part of the present HTA report was to determine the effect of cataract operations on the development and progression of an age related macula degeneration on the basis of the included articles. The presentation of the evaluated literature made clear that only a small number of publications dealt with the development of age related macula degeneration in consequence of a cataract extraction. The overall scientific level of evidence of these articles was not very high. It was not possible to identify any trials of top level evidence, which are randomised controlled trials (RCT) or systematic reviews of RCT. Solely non-randomised clinical trials and observational studies, here longitudinal cohort studies, could be analysed. Both of which are rated as a level two on the five aryl hierarchy of levels of evidence for medical studies. Furthermore both included clinical trials especially showed distinct deficiencies, leading to a reduced explanatory power. Comparability in regard to methodology also was limited. One major problem of these trials was the small number of participants. In addition they were affected by the problem of potential confounding, due to the absence of randomisation. The included epidemiologic studies did control for different familiar confounders. They however did not adequately consider the potential bias that might be exerted by the former cataract status on their results, as the cataract status is believed to independently influence the risk of AMD. Moreover the effect of unknown confounders could not be acquired. Therefore it was not possible to obtain a well-defined conclusion on the effect of a cataract extraction on the development or progression of an age-related macula degeneration from the available studies.

5.6.2 Discussion of economic aspects

No relevant publications with economic background could be identified. It was also not possible to make a tendentious statement due to the missing valid medical results.

5.6.3 Discussion of ethical, social and legal aspects

No relevant publications dealing with ethical, social or legal aspect of the topic could be identified in the course of this HTA report.

5.7 Conclusions / Recommendations

The analysis of the recent literature on the development and progression of an AMD as consequence of a cataract extraction, reveals that the degree of information is not sufficient to draw a well-defined conclusion about the medical findings. Additional well conducted clinical trials, that offer a sufficient number of patients, length of study period and adequate control for confounding variables like age and severity of cataract, are urgently needed. Health economic, ethical, social and legal aspect of the problem could and should be investigated after clarification of the mentioned medial issues. On the basis of the aforesaid arguments, the authors suggest to perform a repeated HTA report on the subject of the effect of a cataract extraction on the development and progression of an AMD at a later date, when enough scientific literature on this topic is available.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Der graue Altersstar (auch: senile Katarakt bzw. *Cataracta senilis*) ist die häufigste Augenerkrankung bei älteren Menschen. In industrialisierten Ländern kommt ihm eine herausragende Bedeutung als Ursache verminderter Sehleistung, weniger auch Blindheit, zu. Bei der altersbedingte Makuladegeneration (AMD) handelt es sich um eine weitere altersassoziierte Augenerkrankung¹⁰⁴. Aufgrund der geringen und wenig Erfolg versprechenden Therapiemöglichkeiten stellt die AMD die mit Abstand wichtigste Erblindungsursache älterer Menschen in den Industrieländern dar. Das Risiko für beide Erkrankungen steigt mit zunehmendem Alter.

Beim grauen Altersstar handelt es sich um eine Linsentrübungen im Erwachsenenalter mit Auswirkungen auf das Sehvermögen, insbesondere die Sehschärfe. Die AMD ist eine degenerative Erkrankung der Netzhaut. Sie betrifft die Netzhautmitte und damit die Stelle des schärfsten Sehens (*Macula lutea*, gelber Fleck). Definitionsgemäß ist die Bezeichnung AMD vorbehalten für die Patientengruppe der über 50-jährigen. Weder für die AMD noch für die Katarakt gibt es nachgewiesene präventiv wirksame Maßnahmen.

Die Wiederherstellung der Sehkraft bei einer diagnostizierten Katarakt durch eine operative Behandlung hat sich infolge technischer Verbesserungen in den letzten Jahren und Jahrzehnten als effizientes und sicheres Verfahren erwiesen. Die Kataraktoperation stellt heutzutage als häufigste Operation in der Augenheilkunde einen Routineeingriff dar. Allein in Deutschland werden jedes Jahr etwa 450000 Kataraktoperationen durchgeführt, 300000 davon ambulant¹⁸. Bei der Operation wird die getrübe Linse durch einen kleinen Schnitt bis auf die äußere Linsenkapsel entfernt. Anschließend wird eine Kunstlinse in die verbliebene Linsenkapsel eingesetzt, an genau den Ort, wo sich vorher die eigene Linse befand. Das Operationsrisiko ist gering und eine Vorhersage des Erfolgs ist bei Abwesenheit sonstiger okulärer Begleiterkrankungen im Allgemeinen sehr gut möglich.

Für die Mehrheit aller Erkrankten an einer AMD gibt es keine wirkungsvolle Therapie, weshalb eine Erblindung im gesetzlichen Sinne oft die Folge ist. In Deutschland werden jährlich rund 300000 neue Fälle von AMD diagnostiziert¹⁶. Insgesamt sind von der Erkrankung zwischen einer und 4,5 Millionen Menschen betroffen¹⁷⁰. Zusätzlich weist etwa ein Drittel der 75-jährigen Menschen Vorstadien einer AMD, eine so genannte altersabhängige Makulopathie, auf. Die Häufigkeit von Erkrankungen im Endstadium einer AMD in diesem Alter beträgt etwa 5 %¹⁷.

Trotz der weitaus höheren Inzidenz des grauen Stars, bei gleichzeitig sehr hoher Anzahl an Kataraktoperationen, führt die AMD in Deutschland viel häufiger zu einer bedeutenden Sehbehinderung oder Blindheit bei älteren Menschen. Die Anzahl der darauf zurück zu führenden Erblindungen ($\text{Visus} < 0,02$) wird auf ca. 5000 pro Jahr geschätzt. Somit ist die AMD mit 50 % die häufigste Ursache für schwere Sehbehinderungen¹⁷.

Das statistische Bundesamt gibt die jährlichen Krankheitskosten für Blindheit und Sehschwäche bei Menschen über 65 Jahren mit 244 Mio. EUR an²⁰². Der graue Altersstar und AMD verursachen einen enormen Anteil dieser Ausgaben im Gesundheitswesen. Die Menschen im Alter von über 65 Jahren machen insgesamt 66 % der Empfänger von Blindengeld aus⁶³. Als häufigste Ursache für schwere Sehbehinderung spielt die AMD eine wesentliche Rolle für den Bezug dieser Sozialleistung¹⁷. Insgesamt werden die nicht-medizinischen Kosten (z. B. Pflege und Betreuung, behindertengerechte Infrastruktur) für Sehbehinderung in Deutschland auf über 9 Mrd. EUR geschätzt¹²⁹.

Aufgrund der demographischen Entwicklung mit einer rasch alternden Population und höherer Lebenserwartung, wird die Anzahl der Menschen, bei denen sowohl eine Katarakt als auch eine AMD vorliegt, zunehmen. Die besondere gesundheitspolitische Relevanz dieses HTA-Berichts ergibt sich aus der Tatsache, dass Menschen nach durchgeführten Kataraktoperationen ihr Sehvermögen nicht oder nur kurzfristig wiedererlangen, wenn sie im weiteren Verlauf an einer AMD erkranken oder eine bereits bestehenden Erkrankung fortschreitet. Dies ist mit einem Verlust an Lebensqualität und zusätzlichen Kosten im Gesundheitswesen verbunden. Die Koinzidenz erklärt das wachsende Interesse an der Frage nach einer wechselseitigen Beeinflussbarkeit beider Erkrankungen bzw. deren Therapien.

6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

6.2.1 Aufbau und Funktion des Auges

Der Mensch nimmt rund 75 % seiner Informationen aus der Umwelt über die Augen auf, womit diese das mit Abstand wichtigste Sinnesorgan darstellen. Die Augäpfel liegen geschützt, eingebettet in ein Fettpolster, in den knöchernen Augenhöhlen des Schädels.

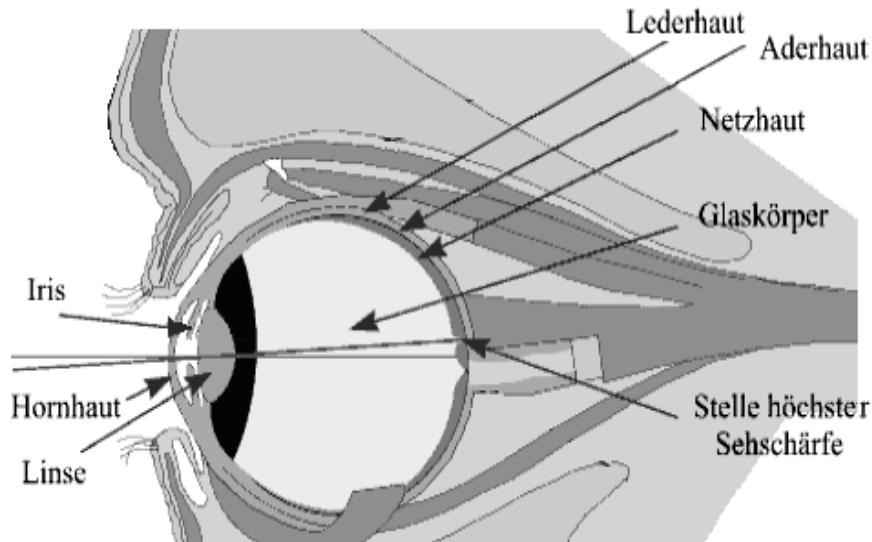


Abbildung 1: Anatomie des menschlichen Auges (eigene Darstellung).

Jedes Auge besitzt eine derbe, es umschließende Lederhaut (Sklera), in die die durchsichtige Hornhaut (Cornea) eingelassen ist. Beide zusammen bilden die äußere Augenhaut. Die Regenbogenhaut (Iris) und die Aderhaut (Chorioidea) sind Teil der mittleren Augenhaut. Die Netzhaut (Retina) bildet die innere Augenhaut und enthält die Lichtsinneszellen (Photorezeptoren). Das Innere des Augapfels besteht aus dem gallertartigen Glaskörper (Corpus Vitreum), der Linse und der vorderen und hinteren Augenkammer. Für eine anatomische Darstellung des menschlichen Auges siehe Abbildung 1. Die Aderhaut ist reich an Blutgefäßen und versorgt die anliegende Netzhaut, die selbst nicht durchblutet ist, mit Nährstoffen und Sauerstoff. Das zur Aderhaut gehörige Pigmentepithel entsorgt die beim Sehzprozess entstehenden Stoffwechselprodukte¹³⁷. Die Netzhaut besitzt zwei verschiedene Typen von Photorezeptoren. Die so genannten Stäbchen, die speziell in der Peripherie der Netzhaut konzentriert sind, reagieren schon bei geringer Lichtstärke und ermöglichen das Schwarz-Weiß-Sehen (skotopisches Sehen) in der Dunkelheit. Die Zapfen, die erst bei ausreichender Beleuchtung reagieren, vermitteln das Helligkeitssehen von Farben (photoptisches Sehen). Sie sind besonders dicht in der Makula, dem gelben Fleck, angesiedelt. Die Makula ist zentral in der Netzhaut lokalisiert und bezeichnet die Stelle des schärfsten Sehens⁸⁸.

Beim Sehen gelangt Licht durch die Hornhaut, die vordere Augenkammer, die Pupille, die als kreisrunde Öffnung von der Iris gebildet wird, und die Linse ins Innere des Auges. Auf diesem Weg erfährt der eintretende Lichtstrahl eine Brechung und Bündelung, bevor er auf die Sinneszellen der Netzhaut trifft. Die Erregung der Sehzellen wird dadurch ausgelöst, dass bestimmte „Sehstoffe“ durch das Licht zersetzt werden. In den Stäbchen findet sich der Sehpurpur (Rhodopsin) und in den Zapfen gibt es das Jodopsin und das Cyanopsin. Die optischen Reize werden dann als Nervenimpulse durch den Sehnerv (Nervus Opticus) an die Sehrinde des Gehirns weitergeleitet¹³⁷.

Störungen dieses Vorgangs können ihren Ursprung folglich sowohl im Auge selbst, bei der Brechung und Bündelung des einfallenden Lichtstrahls, als auch in der neuronalen Weiterleitung und Verarbeitung haben. Innerhalb des Auges können alle beteiligten Strukturen für eine beeinträchtigte Sehfähigkeit verantwortlich sein, besonders hervorzuheben sind hierbei Hornhaut, Linse und Netzhaut.

6.2.2 Definition und Eingrenzung von Sehschädigungen

Die gesetzliche Definition von Sehschädigung, als Oberbegriff für Blindheit und Sehbehinderung, erfolgt in Deutschland nach der Einteilung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), die sich eng an die Definitionen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) anlehnt. Der Grad der Sehfähigkeit wird in Prozenten oder auch seltener in Form eines arithmetischen Bruchs ausgedrückt. 1 / 20 bedeutet hierbei, dass die Person ein Sehzeichen, das normalerweise aus 20 Meter Entfernung erkannt wird, erst aus einem Meter Abstand erkennen kann. Als vollblind gelten Personen, die keinerlei visuelle Wahrnehmung, auch keine Lichtwahrnehmung, besitzen. Blind im gesetzlichen Sinn bezeichnet zusätzlich alle Personen, deren Sehleistung unter 1 / 50 (2 %) der Norm liegt. Der Begriff „Sehbehinderung“ bezieht sich auf ein in unterschiedlichem Maß beeinträchtigtes Sehvermögen. Eine Differenzierung der verschiedenen Grade von Sehschädigungen findet sich in Tabelle 1. Die Angaben beziehen sich jeweils auf den Fernvisus, gemessen am besseren Auge bei bestmöglicher Korrektur mit Brille oder Kontaktlinsen.

Tabelle 1: Abgrenzung von Blindheit und Sehbehinderung.

Blindheit	Höchstens 2 % (1/50) des normalen Sehvermögens
Hochgradige Sehbehinderung	Mehr als 2 % und höchstens 5 % des normalen Sehvermögens
Sehbehinderung	Mehr als 5 % und höchstens 30 % des normalen Sehvermögens
Sehbeeinträchtigung	Mehr als 30 % und weniger als 100 % des normalen Sehvermögens

Quelle: Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e. V.⁶⁴

Abhängig von der Ursache, muss eine Sehschädigung nicht ausschließlich auf eine verminderte Sehschärfe zurückzuführen sein, sondern kann z. B. auch durch ein deutlich reduziertes Gesichtsfeld verursacht werden. So ist im Sozialgesetzbuch (SGB) XII § 72 Absatz 5 eine weiterführende Formulierung zur Definition von Blindheit zu finden: „Blinden Menschen stehen Personen gleich, deren beidäugige Gesamtsehschärfe nicht mehr als ein Fünzigstel beträgt oder bei denen dem Schweregrad dieser Sehschärfe gleichzuachtende, nicht nur vorübergehende Störungen des Sehvermögens vorliegen“. Bei dieser Definition wird explizit den unterschiedlichen Erscheinungsformen von Sehschädigungen Rechnung getragen.

Bei der Katarakt kommt es in erster Linie zu einer Verringerung der Sehschärfe. Es kommt zum „Verschwommensehen“ und zu einer Reduzierung des Sehvermögens bei geringem Kontrast. Ebenfalls kann es zur Blendung kommen, da durch die Linsentrübung eine diffuse Brechung auftritt und zur Wahrnehmung von Lichthöfen um Lichtquellen führt. Gelegentlich werden auch Doppelbilder wahrgenommen, die beim Schließen des anderen Auges nicht verschwinden. Auch die Fähigkeit, räumlich zu sehen, wird mehr und mehr eingeschränkt. Bei der AMD kommt es durch die Schädigung der zapfentragenden Netzhautmitte zu einem Verlust der zentralen Sehschärfe, der bis zu einem völligen Ausfall des zentralen Gesichtsfelds führen kann. Außerdem können zusätzliche Probleme wie z. B. erhöhte Blendempfindlichkeit oder Anomalien der Farbwahrnehmung auftreten. Die Größe des zentralen Gesichtsfeldausfalls kann sehr stark variieren ebenso wie das Sehvermögen im äußeren Gesichtsfeldbereich.

6.2.3 Senile Katarakt

6.2.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie der senilen Katarakt

Die senile Katarakt ist eine degenerative Erkrankung der Linse, die meist bei älteren Menschen ab 60 Jahren auftritt. Sie entsteht durch Trübung der normalerweise durchsichtigen Augenlinse. Die Linse ist ein bikonvexes Gebilde, das hinter der Iris und vor dem Glaskörper liegt. Sie ist gefäß- und nervenlos und wird über das Kammerwasser ernährt. Mikroskopisch besteht die Linse aus der elastischen Kapsel, dem subkapsulären Linsenepithel und den Linsenfasern. Die Epithelzellen teilen sich das ganze Leben lang und bilden sich zu Linsenfasern um, die sich den bereits vorhandenen Zentralfasern im Linsenkern aufschichten und so zu einer Faservermehrung und Volumenzunahme der Linse beitragen. Da Linsenfasern nicht abgebaut werden, besteht der Linsenkern zeitlebens aus den zentralen primären Fasern, die zunehmend verdichtet werden, und den konzentrischen Schichten sekundärer Linsenfasern, die sich in unterschiedlichen Differenzierungsstadien befinden¹⁶⁶. Die

wichtigste Aufgabe der Linse sind die optische Transparenz und die hohe Brechungsfähigkeit. Ermöglicht wird die Erfüllung dieser Aufgaben erst durch spezielle Proteine, die so genannten Kristalline, und den hohen Wassergehalt der Linse. Mit zunehmendem Alter kommt es durch das beständige Wachstum der Linse einerseits zu einem Verlust an Elastizität und darüber zu einer Abnahme der Akkomodationsfähigkeit sowie andererseits durch eine Abnahme des Wassergehalts und die schlechtere Versorgung der Linse mit Nährstoffen zu einer Trübung. Diese Vorgänge sind physiologisch und können bei den meisten älteren Menschen nachgewiesen werden. Erst wenn eine deutliche Sehbeeinträchtigung resultiert, spricht man von einer Katarakt. Es werden verschiedene Formen und Ausprägungen der Katarakt unterschieden. Am wichtigsten ist hierbei die Einteilung nach der morphologischen Form der Trübung. Es wird der häufigere Rindenstar (Cataracta corticalis), der wiederum als supranukleärer tiefer Rindenstar mit Wasserspalten und Radspeichenstrübungen oder als subkapsulärer Rindenstar mit vorderer und hinterer Schalenstrübung auftreten kann, vom selteneren Kernstar (Cataracta nuclearis) und deren Unterform der grün-braunen Kernsklerose (Cataracta brunescens) unterschieden. Außerdem ist eine Einteilung nach dem Reifegrad möglich, was früher besonders wichtig war für die Entscheidung über den Operationszeitpunkt. Hierbei werden die cataracta prae-/imatura, cataracta matura und cataracta hypermatura unterschieden¹³¹. Da als Ursache für die Entwicklung eines grauen Stars hauptsächlich der natürliche Alterungsprozess der Linse gilt, kann das Alter auch konsistent in vielen Studien als Risikofaktor ermittelt werden^{11, 112, 134, 134, 157}. Neben dem Alter zeigt auch das Geschlecht einen Einfluss auf die Häufigkeit von Linsenstrübungen, so dass Frauen speziell von der Rindenstar^{59, 157}, möglicherweise aber auch von der Kernstar¹³⁴ häufiger betroffen zu sein scheinen. Inzwischen gilt darüber hinaus eine genetische Disposition für die Veränderung der Linsenproteine als gesichert⁹⁹. In vielen Studien, vor allem aus Europa und den USA, wird als einer der wichtigsten, dosisabhängigen Risikofaktoren immer wieder das Rauchen identifiziert^{11, 41, 60, 127}, was besonders relevant ist, da es sich um einen veränderlichen Faktor handelt. Zusätzlich gelten Ernährungsfaktoren vor allem in den Ländern der dritten Welt als verantwortlich für die Entwicklung der Katarakt. So wirkt Proteinmangelernährung als Risikofaktor^{53, 61}, während gleichzeitig eine ausreichende Versorgung mit verschiedenen Vitaminen bzw. Obst und Gemüse einen protektiven Effekt zeigt^{42, 53, 146}. Auch verschiedene Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus^{59, 112} und hohe Myopie^{134, 157} scheinen mit einem erhöhten Risiko für die Kataraktbildung einherzugehen. Weitere Faktoren, die in einzelnen Studien ein unterschiedlich starke Assoziation mit den verschiedenen Formen der Katarakt zeigen, sind hoher Body Mass Index (BMI)⁹², erhöhte Exposition gegenüber Sonnenlicht^{60, 102} sowie dunkle Irisfarbe^{54, 59, 134}.

6.2.3.2 Therapie der senilen Katarakt

Präventive Therapien zur Vermeidung oder auch nur zur Verzögerung des Fortschreitens einer Katarakt gibt es nicht. Wenn sich die anfänglich leichte Linsenstrübung weiter verdichtet, so dass der Patient sich in seiner Sehfähigkeit eingeschränkt fühlt oder seinen Sehauflagen nicht mehr in ausreichendem Maß gewachsen ist, stellt eine Operation die einzige erfolgsversprechende Behandlungsmöglichkeit dar. Heutzutage ist die Kataraktoperation in den westlichen Industrienationen die am häufigsten durchgeführte Operation überhaupt. Grundsätzlich gibt es verschiedenen Möglichkeiten die getrübte Augenlinse operativ zu entfernen, so kann die intrakapsuläre von der extrakapsulären Kataraktextraktion unterschieden werden. Bei der intrakapsulären Kataraktextraktion wird nach einem verhältnismäßig großen Schnitt durch die Hornhaut die gesamte Linse mit einem Kältestab angefroren und in ihrer Kapsel herausgenommen. Komplikationen sind vergleichsweise häufig und die visuelle Rehabilitationsphase dauert lang. Dennoch hat diese Methode aufgrund ihrer hohen Erfolgsrate, des geringen apparativen Aufwands und der technisch einfachen Durchführung, vor allem in Entwicklungsländern weiterhin ihre Daseinsberechtigung. Das seit den achtziger Jahren in Europa am häufigsten angewandte Verfahren ist die extrakapsuläre Kataraktextraktion. Bei diesem Verfahren wird die vordere Kapsel eröffnet, anschließend nur Linsenkern und Linsenrinde entfernt sowie die hintere Kapsel und die Zonulaaufhängung belassen. Für die Entfernung des Linsenkerns gibt es die beiden Methoden der Kernexpression oder der Phakoemulsifikation. Bei der Kernexpression wird der Kern durch eine fünf bis sechs Millimeter lange Inzision in einem Stück entfernt, während er bei der Phakoemulsifikation mit Hilfe von Ultraschallwellen zerkleinert und anschließend abgesaugt wird, was einen viel kleineren Einschnitt von nur etwa drei Millimeter Länge nötig macht. In Deutschland werden mittlerweile über 80 % der Kataraktextraktionen mit Phakoemulsifikation durchgeführt¹³. Zahlen aus Großbritannien und den USA bestätigen die überragende quantitative Dominanz der Phakoemulsifikation, die bei mehr als 85 % aller Kataraktoperationen zur Anwendung kommt¹³³. Kleine, faltbare

Intraokularlinsen aus Kunststoff können auch durch diesen kleinen Schnitt eingeführt und in der Kapsel verankert werden. In den achtziger Jahren wurden UV-Licht absorbierende Kunstlinsen eingeführt, die sich sehr schnell als Standardtherapie durchsetzen konnten¹⁴². In den letzten Jahren wird zunehmend auch gefordert Blaulichtfilternde Linsen zu verwenden, da diese besser der natürlichen Linse des alten Menschen entsprechen und somit einen Schutz vor einer AMD darstellen¹⁹. Die Operation kann meistens als ambulanter Eingriff in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Sie dauert bei einem erfahrenen Operateur etwa 15 Minuten, ernsthafte Komplikationen sind selten und die visuelle Rehabilitation ist in aller Regel nach ein bis drei Wochen abgeschlossen. Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen gehören Hornhautödeme, Augeninnendruckerhöhungen und Uveitiden, die meistens milde verlaufen und die Sehfähigkeit nicht längerfristig beeinträchtigen. Über 90 % der Patienten ohne weitere Augenerkrankungen erreichen eine Sehschärfe von 0,5 oder besser. Bei okulären Begleiterkrankungen ist der Anteil bei weitem nicht mehr so groß und bewegt sich bei nur noch etwa 75 %⁶².

6.2.4 Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

6.2.4.1 Ätiologie und Pathophysiologie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)

Ursache der AMD sind Ablagerungen von Stoffwechselabbauprodukten im Pigmentepithel unterhalb der Photorezeptoren der Makula im Zentrum der Netzhaut. Die Funktionsfähigkeit des Pigmentepithels, das für die Versorgung und Regeneration der Photorezeptoren sowie den Abtransport eben jener Stoffwechselabbauprodukte zuständig ist, kann hierdurch eingeschränkt werden. In den Frühstadien der AMD zeigen sich diese Ablagerungen als zahlreiche so genannte Drusen, d. h. gelblich-weiße dichtgepackte kleine Herde und Pigmentveränderungen. Die späteren Formen lassen sich unterteilen in eine trockene oder atrophische und eine feuchte oder neovaskuläre AMD. Bei der trockenen Form steht die Atrophie des Pigmentepithels und der sensorischen Netzhaut im Vordergrund. Diese Form ist die weitaus häufigere, die sich durch eine meist langsame, schrittweise, inselartige Sehverschlechterung insbesondere beim Lesen bemerkbar macht. Bei der feuchten Form kommt es zu einem Eindringen von Flüssigkeit in den Raum unter Pigmentepithel und Netzhaut und aufgrund der Bildung von Wachstumsfaktoren im Krankheitsprozess zu einem anschließenden Einwachsen von chorioidalen Gefäße, die so genannte „subretinale Neovaskularisation“¹³. Diese Form macht sich primär durch Verzerrtsehen bemerkbar sowie Komplikationen wie Netzhautablösungen und Blutungen unter die Netzhaut sind nicht selten.

Der Kenntnisstand zur Ätiologie der AMD ist gering und unsicher. Als hauptsächlicher Risikofaktor kann sehr konsistent in vielen epidemiologischen Studien das zunehmende Lebensalter aufgedeckt und bestätigt werden. Eine Erklärung der physiologischen bzw. pathophysiologischen Mechanismen, die dahinter stecken, bedeutet dies jedoch nicht, da die steigende Anzahl von Lebensjahren viel eher ein Surrogat für sich kumulierende schädliche Einflüssen und Faktoren darstellt. Ein sehr wichtiger, weil veränderlicher Risikofaktor, ist das Rauchen. In vielen epidemiologischen Studien sowohl aus Europa, Amerika und Australien zeigt sich für Raucher ein deutlich erhöhtes Risiko vor allem an den fortgeschrittenen Formen einer AMD mit geographische Atrophie oder Neovaskularisationen zu erkranken^{108, 160, 191, 223}. Zur Wirkung des Rauchens auf die Retina gibt es keine gesicherte Erklärung, allerdings einige Theorien. So könnte die Wirkung auf eine durch das Rauchen verursachte Reduzierung von Oxidantien und Betacarotinspiegeln im Blut zurückzuführen sein¹⁶⁰. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre über die vaskuläre Wirkung des Rauchens. Eine direkte Vasokonstriktion oder atherosklerotische Veränderungen an den chorioidalen Gefäßen wären mit der angenommenen vaskulären Komponenten der AMD-Entwicklung vereinbar²²⁰. In einigen Studien kann darüber hinaus ein größeres Risiko für Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten gefunden werden^{55, 160, 197}, das sich allerdings in anderen Untersuchungen nicht bestätigen lässt^{93, 106}. Jeweils in einzelnen Studien zeigen weitere Zusammenhänge zwischen dem Fortschreiten einer vorbestehenden AMD und erhöhtem BMI sowie verminderter körperlicher Aktivität^{165, 188} geringerer Aufnahme von Antioxidantien¹⁶² und Alkoholkonsum¹¹⁶.

6.2.4.2 Therapie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)

Ebenso wie für die Katarakt, gibt es auch für die AMD keine präventiven Ansätze zur Vermeidung der Erkrankung. Auch das Fortschreiten der Erkrankung kann bislang nicht verhindert werden. Nur bei einer Minderheit der Betroffenen versprechen die vorhandenen Therapien zumindest eine Progressionsverzögerung, auch wenn es in jüngster Zeit einige erfolgversprechende Entwicklungen in diesem

Bereich gegeben hat. Bis vor wenigen Jahren waren die thermische Laserkoagulation und die photodynamische Therapie die einzigen vorhandenen Therapiemöglichkeiten^{103, 170}. Das Prinzip beider Verfahren beruht auf einer Destruktion subretinaler Gefäßneubildungen, entweder durch thermische Zerstörung mit Hilfe eines Lasers oder über ein Kombination aus einem photosensibilisierenden, lichtaktivierbaren Farbstoff und die Aktivierung durch Laserlicht. Hieraus folgt, dass diese Therapien nur für eine Minderheit der Patienten mit neovaskulären Formen der AMD sinnvoll sind. Im weiteren Verlauf kommt es häufig zu Rezidiven, die einer wiederholten Therapie meist nicht mehr zugänglich sind, so dass die Progression nur verzögert, aber nicht aufgehalten werden kann^{103, 170}.

Seit ein paar Jahren kommen auch verschiedene chirurgische Methoden zur Anwendung, mit denen nur wenig Erfahrung bestehen und die bislang kaum über ein experimentelles Stadium hinaus gekommen sind. Ziel der operativen Maßnahmen ist die Exzision von chorioidalen Neovaskularisationen, mit oder ohne anschließende Netzhautdrehung, so genannter Makulatranslokation. Auch diese Verfahren versprechen nur einer Minderheit alle AMD-Patienten Visusverbesserung oder Stabilisierung und es liegen bislang kaum gesicherte Erkenntnisse zur Erfolgsrate vor¹³. Eine weitere operative Möglichkeit ist die Transplantation von retinalen Pigmentepithelzellen, wozu wiederum nicht genug Daten vorliegen, um die Effektivität dieses Verfahrens zu beurteilen⁹⁴.

Speziell im Bereich der medikamentösen Therapien wurde in den letzten Jahren viel Forschung betrieben. Als wichtigste Behandlungsstrategie wird hier die Antiangiogenese untersucht. Hauptsächlicher Ansatzpunkt ist hierbei die selektive Inhibition des Wachstumsfaktors VEGF (vascular endothelial growth factor), dem bei der Entstehung der neovaskulären AMD eine bedeutende Rolle zukommt. In ersten klinischen Studien konnte ein visusstabilisierender Effekt der intraokulären VEGF-Therapie mit Pegaptanib beobachtet werden⁸⁷. Das Pegaptanib besitzt seit wenigen Monaten auch in Deutschland eine Zulassung zur Behandlung der feuchten Makuladegeneration. Erfolgversprechende Ergebnisse zeigen sich auch für die lokale Anwendung verschiedener Corticosteroide, für die in experimentellen Modellen antiangiogene und antipermeable Effekte gezeigt werden konnten. Die klinischen Prüfungen für diese Therapien sind allerdings noch nicht abgeschlossen, so dass sie bislang nicht in der Routineversorgung eingesetzt werden⁹⁴.

Zur Behandlung von Frühformen der AMD kommt besonders im angloamerikanischen Raum eine Therapie mit Nahrungsergänzungsmitteln bestehend aus verschiedenen Vitaminen und Zink zur Anwendung. Erreicht werden soll hierdurch eine Progressionsverzögerung basierend auf den Erkenntnissen aus der AREDS-Studie¹⁶¹.

Für alle AMD-Patienten im Verlauf der Erkrankung von Bedeutung ist eine begleitende, rein symptomatische Therapie. Hierfür stehen je nach Einsatzgebiet verschiedenen vergrößernde Sehhilfen, wie Lupen, (Prismen-)lupenbrillen oder Bildschirmlesegeräte, zur Verfügung. Bis zu 80 % der Patienten mit AMD können dadurch zumindest vorübergehend wieder Lesefähigkeit erlangen²¹⁰.

6.2.5 Epidemiologie

Sowohl die senile Katarakt als auch die AMD sind Erkrankungen des höheren Erwachsenenalters. Definitionsgemäß ist die AMD eine Erkrankung bei über 50-jährigen. Zum überwiegenden Anteil sind von beiden Erkrankungen Menschen ab 60 Jahren betroffen und die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an.

In der „Beaver Dam-Eye“-Studie, einer großen epidemiologischen Untersuchung in den USA, werden eine Prävalenz für den grauen Star (Visus \leq 0,63) von 14,3 % für Männer und 23,5 % für Frauen im Lebensalter von 65 bis 74 Jahren sowie eine Prävalenz von 38,8 % für Männer und 45,9 % für Frauen im Lebensalter ab 75 Jahren berichtet¹⁰⁷. Weltweit ist die Katarakt auch weiterhin die häufigste Ursache für Blindheit, wie in viel afrikanischen und asiatischen Ländern, wo über 50 % der Fälle von Blindheit auf die Katarakt zurückzuführen sind³⁵. Eine Ausnahme stellen hier nur die westlichen Industrienationen dar. Hier ist die Katarakt für etwa 40 bis 50 % der Sehbeeinträchtigungen mit einer Sehschärfe von weniger als 0,5 und für etwa 5 bis 10 % der Fälle von nicht-refraktärer Blindheit verantwortlich⁷⁸. Ursächlich für die relative geringe Bedeutung in der Verursachung von Blindheit, ist die weithin für alle Bevölkerungsschichten gute Zugänglichkeit zu Augenärzten und Kataraktoperationen. In den großen bevölkerungsbezogenen Studien beträgt der Anteil der Probanden, die sich bereits an mindestens einem Auge einer Kataraktoperation unterzogen hatten, 21 % bei über 85-jährigen in den Niederlanden¹⁰⁵ und 40 % bis zum Alter von 97 Jahren in Schweden¹⁴.

Bevölkerungsbezogene Studien mit Schätzung der Gesamtprävalenz für die AMD gibt es aus den USA, Australien und den Niederlanden. In der „Beaver Dam“-Augenstudie zeigt sich eine Prävalenz der Spätformen von insgesamt 1,6 %, mit einem Anstieg bis zu 7,1 % für Personen ab 75 Jahren¹⁰⁷. In der „Blue Mountains“-Augenstudie in Australien liegen die Prävalenzen für alle Altersgruppen etwas niedriger¹⁵². Angaben der Rotterdam-Studie belegen eine Prävalenz fortgeschrittener AMD-Stadien in den Niederlanden von etwa 1 % für die 65- bis 74-jährigen, 5 % für die 75- bis 84-jährigen und 13 % für die 85-jährigen und älteren²¹⁴. Die Prävalenz von Frühformen ist hier insgesamt deutlich höher. Sie liegt in der Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren bei etwa 15 %, in der Altersgruppe von 75 bis 84 bei etwa 25 % und für die älteren bei etwa 30 %²¹⁴. Daten zur Inzidenz liegen aus den oben genannten Studien vor und bestätigen gleichermaßen die höhere Erkrankungsrate mit zunehmendem Alter. Die AMD ist für 50 bis 70 % der Fälle von beidseitiger Blindheit verantwortlich⁷⁸. Etwa 30 bis 40 % der schweren Sehbeeinträchtigungen bei Patienten über 50 Jahren sind ebenfalls auf die AMD zurückzuführen, wie aus Studienergebnissen aus Großbritannien und Australien hervorgeht³⁵. Auch Zahlen aus Deutschland bestätigen, dass die AMD die häufigste Einzelursache ist, die zu einer Anerkennung als blind führt²⁰⁹.

Mit steigendem Alter nimmt der Anteil an Personen, die sowohl eine Katarakt als auch eine AMD aufweisen, zu. So sind es in einer bevölkerungsbezogenen Studie an älteren Schweden 4 % der 82-jährigen und bereits 18 % der 97-jährigen, die Sehschädigungen aufgrund eines gemeinsamen Auftretens beider Erkrankungen aufweisen¹⁴. Für das gemeinsame Auftreten von Katarakt und AMD werden in verschiedenen Studien entgegengesetzte Zusammenhänge beschrieben. Während einige Studien erhöhte Risiken für die Entwicklung einer AMD bei unterschiedlichen Formen der Linsentrübungen finden^{138, 160, 226}, sind die Ergebnisse der großen amerikanischen „Beaver Dam“-Augenstudie bereits in sich widersprüchlich. Es wird hier aus der Erstuntersuchung eine signifikante Assoziation zwischen Katarakten und Prävalenz von frühen Formen der AMD berichtet, allerdings zeigt sich fünf Jahre später kein signifikanter Zusammenhang zwischen Katarakten und Inzidenz der AMD mehr¹¹³. Sowohl in der amerikanischen Framingham- als auch in der australischen „Blue Mountains“-Augenstudie präsentiert sich sogar im Gegenteil eine verringerte Häufigkeiten von AMD bei nukleären Linsentrübungen^{198, 225}. Die positive Assoziation zwischen Katarakt und AMD wird im Allgemeinen auf gemeinsame Ursachen und Risikofaktoren zurückgeführt. Gleichzeitig existiert auch eine Hypothese, die einen schützenden Effekt einer Katarakt annimmt. Dieser wird auf die verstärkte Filterung von Sonnenlicht und speziell blauem Licht durch die getrübbte Linse zurückgeführt. Die Ergebnisse zum Einfluss von Sonnenlicht auf die Entstehung und das Fortschreiten einer AMD sind allerdings wiederum widersprüchlich. Die „Beaver Dam“-Augenstudie berichtet ein erhöhtes AMD-Risiko für Personen, die viel Zeit im Freien verbracht haben^{51, 52}, während andere Studien sowohl aus den USA^{67, 226} als auch aus Europa¹⁷⁵ keinen Zusammenhang finden können. Angesichts der demographischen Entwicklung mit weiterhin steigender Lebenserwartung und Zunahme des Anteils der Bevölkerung über 60 Jahren, ist mit einem Zuwachs beider Erkrankungen und entsprechend auch dem gemeinsamen Auftreten für die nächsten Jahre zu rechnen.

6.3 Forschungsfragen

6.3.1 Forschungsfragen medizinischer Teil

Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung der Auswirkungen einer Kataraktoperation auf das Entstehen oder Fortschreiten einer AMD. Vor diesem Hintergrund werden aus medizinischer Sicht folgende Forschungsfragen gestellt:

- Trägt die Kataraktoperation zu einer Erstmanifestation einer AMD bei?
- Führt die Kataraktoperation zu einer Progression der Frühform der AMD?
- Kommt es bei Vorliegen einer Spätmanifestationsform der AMD zu einer weiteren Verschlechterung durch die Kataraktoperation?

Die vorliegenden Studien sollen hinsichtlich ihres Designs, ihrer methodischen Transparenz und Qualität überprüft werden, inwiefern sie den für die Beantwortung der Fragestellung geforderten Anforderungen genügen.

6.3.2 Forschungsfragen ökonomischer Teil

Vor dem Hintergrund knapper finanzieller Mittel, steigender Kosten in der gesetzlichen Krankenversicherung sowie zunehmender erwarteter Anzahl von Erkrankten, ist neben der medizinischen

Effektivität die ökonomische Effizienz des Ressourceneinsatzes von großer Bedeutung für die politischen Entscheidungsträger. Aus gesundheitsökonomischer Sicht stehen folgende Fragen im Mittelpunkt der Effizienzbetrachtung:

- Wird die Kosteneffektivität von Kataraktoperationen durch die Möglichkeit des Entstehens oder des Fortschreitens einer AMD beeinflusst?
- Wird die Kosteneffektivität einer AMD-Behandlung durch Kataraktoperationen beeinflusst?
- Welche ökonomischen und gesundheitspolitischen Konsequenzen ergeben sich durch mögliche Auswirkungen von Kataraktoperationen auf das Entstehen oder das Fortschreiten von AMD für das deutsche Gesundheitssystem?

In diesem Zusammenhang muss zunächst untersucht werden, ob anhand der bislang vorliegenden ökonomischen Studienevidenz eine eindeutige Beantwortung dieser Fragen möglich ist. Dabei ist insbesondere die methodische Transparenz und Qualität der einzelnen Publikationen kritisch zu bewerten. Außerdem muss hinterfragt werden, ob die Übertragbarkeit relevanter internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem gegeben ist. Erst danach kann geklärt werden, inwieweit die bisher vorliegenden Informationen eine Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen liefern können und wo weiterer gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf besteht.

6.4 Methodik

6.4.1 Literaturrecherche

Um den Zusammenhang zwischen Kataraktoperationen und der Entstehung oder dem Fortschreiten einer altersabhängigen Makuladegeneration beurteilen zu können, wurde vom DIMDI am 24. Januar 2006 eine ausführliche Literaturrecherche in folgenden Datenquellen durchgeführt:

- Suche nach HTA-Berichten von bekannten Institutionen (DIMDI, National Health System NHS, Cochrane Library) zum Thema Katarakt und AMD.
- Elektronische Literaturdatenbankrecherche über die Datenbanken: MEDLINE (ME83), EMBASE (EM83), AMED (CB85); BIOSIS Previews (BA90); MEDIKAT (MK77); Cochrane Library Central (CCTR93), German Medical Science (GA03), SOMED (SM78), CAB Abstracts (CV72), Index to Scientific and Technical Proceedings (II78), ETHMED (ED93), GLOBAL Health (AZ72), Deutsches Ärzteblatt (AR96), MEDLINE Alert (ME0A), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS90), CCMed (CC00), Social SciSearch (IN73), Karger Verlagsdatenbank (KR03), Kluwer Verlagsdatenbank (KL97), Springer Verlagsdatenbank (SP97), Springer Verlagsdatenbank PrePrint (SPPP), Thieme Verlagsdatenbank (TV01).

Die Literaturrecherche bezog sich dabei auf Literatur in deutscher und englischer Sprache ab dem Jahre 1983. Eine vollständige Auflistung aller Suchbegriffe findet sich in Anhang 8.1. Es wurden vier Einzelsuchen zu medizinischen, gesundheitsökonomischen, ethischen und juristischen Themen durchgeführt. Für Angaben zur exakten Recherchestrategie siehe Anhang 8.2.

Bezüglich unveröffentlichter klinischer oder ökonomischer Studien wurden zusätzlich die folgenden Institutionen angeschrieben:

- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands

Hinweise auf relevante Literatur lagen bis zum Abgabetermin dieses Berichts noch nicht vor.

6.4.2 Erstselektion der Rechercheergebnisse

Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurden von jeweils zwei unabhängigen Gutachtern systematisch auf ihren Bezug zur Themenstellung durchgesehen. Die Selektion wurde nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) durchgeführt. Anhand von Titel und / oder Abstract wurden dadurch Publikationen zur weiteren Analyse als Volltext ausgewählt.

Dabei wurden grundsätzlich folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Publikationen, die auf andere Thematik fokussieren
- Publikationen, die nicht in englischer oder deutscher Sprache vorhanden waren
- Doppelt gefundene Publikationen
- Fallbeschreibungen (case reports) zu einzelnen medizinischen Fällen

Zusätzlich wurde ein weiteres Ausschlusskriterium für gesundheitsökonomische Studien definiert:

- Studien mit einer geringen oder keiner ökonomischen Evidenz

6.4.3 Zielpopulation

Aufgrund der Tatsache, dass es sich sowohl bei der senilen Katarakt als auch bei der AMD um Erkrankungen handelt, die definitionsgemäß ausschließlich im höheren Erwachsenenalter auftreten, wurden nur Studien an Erwachsenen eingeschlossen. Weitere Einschränkungen der Zielpopulation wurden nicht vorgenommen.

6.4.4 Zweitselektion der Volltexte

6.4.4.1 Auswahl und Bewertung der medizinischen Studien

Zur Beurteilung des Einflusses von Kataraktoperationen auf das Entstehen oder Fortschreiten einer AMD wurden grundsätzlich sowohl klinische als auch epidemiologische Studien, wie Kohorten- und Fallkontrollstudien eingeschlossen. Für klinische Studien wurde weder eine Randomisierung noch Verblindung gefordert, allerdings war ein kontrolliertes Studiendesign unabdingbar, so dass reine Fallserien ausgeschlossen wurden. Aus allen Studien musste eine eindeutige zeitliche Sequenz von Kataraktoperation und nachfolgender AMD-Entstehung oder Veränderung erkennbar sein. Ferner wurden nicht-systematische Übersichtsarbeiten ausgeschlossen.

Zur Bewertung der methodischen Qualität der Studien wurden Checklisten der German Scientific Work Group Technology Assessment for Health Care⁸³ verwendet. Dabei kamen die im Anhang gelisteten Checkliste 1b für systematischen Reviews und Metaanalysen, sowie Publikationen, die Informationssynthesen enthalten und Checkliste 2a für Primärstudien zur Anwendung. Aus diesen Checklisten ergaben sich zu berücksichtigende Mindestanforderungen an die methodische Qualität nach folgenden Kriterien:

Kriterien bei der Beurteilung von Reviews (qualitative / quantitative Informationssynthese):

- Fragestellung: Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?
- Informationsgewinnung: Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?
- Bewertung der Information: Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?
- Quantitative Informationssynthese: Wurde das Metaanalyseverfahren angegeben?
- Qualitative Informationssynthese: Wurde die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?
- Schlussfolgerungen: Wurden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?

Kriterien bei der Beurteilung von Primärstudien:

- Auswahl der Studienteilnehmer: Wurden die Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert? Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?
- Zuordnung und Studienteilnahme: Waren Interventions- und Kontrollgruppe(n) zu Studienbeginn vergleichbar?
- Intervention: Wurde die Intervention valide, reliabel und gleichartig erfasst?
- Studienadministration: Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen den Gruppen wechselten?
- Outcome Messung: Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?
- Dropouts: Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?
- Statistische Analyse: Wurden die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und ausreichend dokumentiert?

Ausgeschlossen von der weiteren Beurteilung wurden Studien, die die oben genannten methodischen und inhaltlichen Kriterien nicht erfüllten. Die Ergebnisdarstellung erfolgte gesondert für jede einzelne Publikation. Im Diskussionsteil wurden die Einzelergebnisse zusammengeführt und im Kontext zu den Forschungsfragen behandelt.

6.4.4.2 Auswahl und Bewertung der gesundheitsökonomischen Studien

Bei gesundheitsökonomischen Studien wurde geprüft, ob die Fragestellung und der Evaluationsrahmen den medizinischen und ökonomischen Problemkontext ausreichend darstellten, sowie relevante Technologien miteinander verglichen wurden.

Betrachtet wurden im Besonderen die Analysemethoden und die Güte der Modellierung. Ein weiteres Einschlusskriterium stellten die zu erwartenden Gesundheitseffekte dar. Die Kosten mussten gründlich ermittelt und beschrieben worden sein. Zusätzlich wurde die Diskontierung überprüft. Eine ökonomische Studie musste des Weiteren bei der Behandlung von Unsicherheiten über Sensitivitätsanalysen Parameter evaluieren. Weiterere Beobachtungsschwerpunkte lagen auf der Ergebnispräsentation und dem Diskussionsteil der einzuschließenden Studie. Letztlich mussten die Schlussfolgerungen einer Überprüfung standhalten und dem vorangehenden entsprechen.

Die Dokumentation der methodischen Qualität der ökonomischen Studien erfolgte unter Berücksichtigung der Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren und der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care.⁸³

6.5 Ergebnisse

6.5.1 Quantitative Ergebnisse

Ergebnis der Recherche: Anzahl der gefundenen Literatur

Insgesamt umfasste das Rechercheergebnis 2769 Treffer.

Ergebnis der Erstselektion: Anzahl der eingeschlossenen Literatur

Die Sichtung dieser Treffer nach Titel und / oder Abstract ergab insgesamt 183 Publikationen, die zur weiteren Analyse als Volltext ausgewählt wurden.

- Der medizinische Teil umfasst 143 Einträge für die Volltextbestellung.
- Im ökonomischen Teil konnten 33 Einträge eingegrenzt werden.
- Aus dem Bereich Ethik wurden sieben Einträge eingeschlossen.
- Es konnten keine juristischen Publikationen identifiziert werden.

Ergebnis der Zweitselektion: Anzahl der eingeschlossenen Literatur

Aufgrund der Relevanz für die vorliegende medizinische Fragestellung sowie der methodischen Qualität wurden insgesamt acht Publikationen mit Ergebnissen zu fünf Studien eingeschlossen und 135 Publikationen ausgeschlossen. Die Recherche ergab, dass zur Beurteilung des Einflusses der Kataraktextraktion auf den Verlauf einer AMD bislang keine relevanten HTA-Berichte oder systematischen Reviews in englischer oder deutscher Sprache vorlagen. Unter den eingeschlossenen Publikationen befanden sich drei epidemiologische Kohortenstudien und zwei nicht-randomisierte klinische Studien.

Es konnten keine relevanten ökonomischen Studien identifiziert werden. Aus diesem Grund wurde nochmals eine Handsuche durchgeführt und die Volltexte nach ökonomischen Inhalten erneut untersucht. Hier wurden weniger strenge Anforderungen an die ökonomische Evaluationstechnik gestellt. Das Ausschlusskriterium „Studien mit einer geringen oder keiner ökonomischen Evidenz“ wurde aufgeweicht. Es konnten dennoch keine Studien mit einem ökonomischen Bezug identifiziert werden.

Relevante Artikel zu ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten des Themas konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Für eine Zusammenfassung der quantitativen Rechercheergebnisse siehe Abbildung 2.

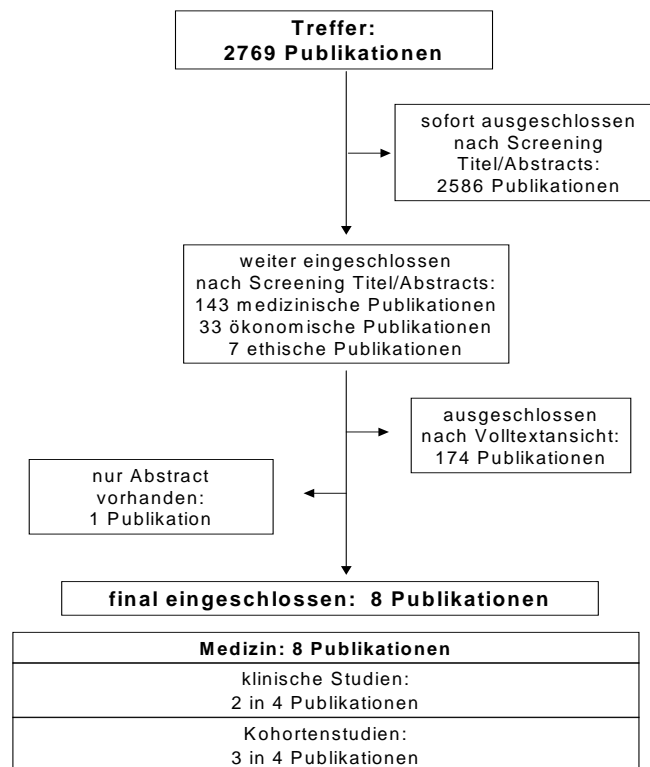


Abbildung 2: Quantitative Ergebnisse der Zweitselektion.

6.5.2 Qualitative Ergebnisse

6.5.2.1 Eingeschlossene Literatur

6.5.2.1.1 Epidemiologische Studien

Bei vier der endgültig eingeschlossenen Publikationen handelte es sich um Publikationen zu epidemiologischen Studien. Zwei Publikationen präsentierten Daten zur 5- bzw. 10-Jahresinzidenz der AMD aus der amerikanischen „Beaver Dam Eye“-Kohortenstudie^{113, 116}, eine Publikation berichtete die 5-Jahresinzidenz der AMD aus den gepoolten Daten der „Beaver Dam Eye“- und der australischen „Blue Mountains Eye“-Studie²²⁴ und eine weitere Publikation berichtete die 14-Jahresinzidenz der AMD aus der dänischen „Copenhagen City Eye“-Studie³⁰. Als ergänzende Information wurde noch die amerikanische „Age-Related Eye Disease“-Studie berücksichtigt, zu der nur ein Abstract vorlag¹⁴⁸. Reine Prävalenzdaten wurden für die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts nicht berücksichtigt, da ohne Angaben zur zeitlichen Sequenz von Kataraktextraktion und AMD auch keine Kausalität angenommen werden kann.

6.5.2.1.1.1 Klein et al.: Beaver Dam Eye Study

Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ: The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. In: Archives of ophthalmology 116 (1998) Nr. 4: S. 506-513.¹¹³

Klein R, Klein BE, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ: The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. In: Archives of ophthalmology 120 (2002) Nr. 11: S. 1551-1558.¹¹⁶

Tabelle 2: Beaver Dam Eye Study.^{113, 116}

Studienname	Beaver Dam Eye Study
Setting	Beaver Dam, Wisconsin, USA
Zeitraum	1988 bis 1990 (Rekrutierung und „Baseline“-Untersuchung)
Studientyp	Bevölkerungsbezogene Kohortenstudie
Fragestellung	Untersuchung der Assoziation zwischen verschiedenen augenspezifischen Variablen, speziell Katarakt und Kataraktextraktion, und der 5- und 10-Jahresinzidenz der AMD
Hauptzielgröße(n)	Früh- und Spätformen der AMD
Studienpopulation	N = 4926 Personen zwischen 43 und 84 Jahren zu „Baseline“; für Inzidenzberechnung der späten AMD nur Personen über 65 mit früher Form zu „Baseline“ berücksichtigt
„Follow-Up“	5-Jahres-„Follow-Up“-Untersuchung zwischen März 1993 und Juni 1995 mit 3684 Teilnehmern, 10 Jahre- „Follow-Up“ zwischen März 1998 und Juni 2000 mit 2764 Teilnehmern; 2663 Personen für die Auswertung mit mindestens einem beurteilbaren Auge zu allen drei Untersuchungen
Dropoutrate	Vor dem Beginn der 5-Jahres-„Follow-Up“-Untersuchung verstorben: 385; nicht auffindbar: 4, nur Interview: 260, Verweigerungen: 377, verzogen: 43, verstorben während des Nachuntersuchungszeitraums: 171; vor dem Beginn der 10-Jahres-„Follow-Up“-Untersuchung verstorben: 350; nicht auffindbar: 1, nur Interview: 42, Verweigerungen: 337, verzogen: 38, verstorben während des Nachuntersuchungszeitraums: 152.
Ergebnisse	Signifikant höheres Risiko für Spätformen der AMD nach Kataraktoperation bei prävalenter Frühform. Numerisch höheres Risiko für die Erstmanifestation einer AMD nach Kataraktextraktion, aber Unterschied nicht signifikant.
Bewertung	Betrachtet wurden jeweils rechte und linke Augen getrennt; Schweregrad der AMD wurde auf einer 6-stufigen Skala nach dem Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System gemessen; Stufen 1 bis 4 wurden zur frühen AMD zusammengefasst und Stufen 5 (geographische Atrophie) und 6 (exudative Makuladegeneration) zur späten AMD. Logistische Regressionen zum Einfluss von Katarakt und Kataraktoperation auf die AMD wurden für Alter und Geschlecht adjustiert. Andere Einflussfaktoren wurden einzeln in das Modell aufgenommen um auf mögliches Confounding zu überprüfen. Um multivariate Zusammenhänge für Daten beider Augen zu überprüfen, wurden Liang-Zeger-Modelle verwendet, die für die Korrelation zwischen beiden Augen adjustieren.

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. USA= Vereinigte Staaten von Amerika.

In der „Beaver Dam Eye“-Studie (siehe Tabelle 2) wurde neben anderen Faktoren der Einfluss der Kataraktextraktion auf die 5- und 10-Jahresinzidenz von Früh- und Spätformen der AMD untersucht. Die Darstellung der 5- und 10-Jahresinzidenzen von Frühformen findet sich in Tabellen 3 und 4, von Spätformen in Tabellen 5 und 6. Berücksichtigt wurden Kataraktextraktionen vor der „Baseline“-Untersuchung. Die Beurteilung sowohl des Linsenstatus als auch der Netzhaut fand im Rahmen der „Beaver Dam Eye“-Studie mit standardisierten Verfahren statt. Für Inzidenzberechnung von Spätformen der AMD nach fünf Jahren wurden nur Personen berücksichtigt, die bereits zu „Baseline“ Zeichen einer Frühform aufwiesen, somit eignete sich diese Studie für eine Beantwortung der Frage nach dem Beitrag der Kataraktoperation zu einer Erstmanifestation der AMD und nach dem Einfluss auf die Progression einer Frühform. Eine Aussage zur Verschlechterung einer Spätmanifestationsform der AMD war nicht möglich. Der ebenfalls ausgewertete Zusammenhang von Kataraktextraktionen zwischen „Baseline“ und „Follow-Up“ und der Entstehung der verschiedenen AMD-Formen wurde im Rahmen des hier vorliegenden HTA-Berichts nicht mit einbezogen, da die für die Annahme eines Kausalzusammenhangs notwendige zeitliche Sequenz hieraus nicht hervorging.

Tabelle 3: 5-Jahresinzidenz von Frühformen der AMD aus der Beaver Dam Eye Study¹¹³.

	OP vs. keine OP	Gruppenunterschied OR (95 % CI)
5-Jahresinzidenz beidseits	-	1,73 (0,93; 3,21)*
Rechtes Auge	16,4 % vs. 5,4 %	1,51 (0,85; 2,68)*
Linkes Auge	11,7 % vs. 6,2 %	1,05 (0,51; 2,54)*

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CI = Konfidenzintervall. OP = Operation. OR = Odds Ratio.

* OR adjustiert für Alter.

Tabelle 4: 10-Jahresinzidenz von Frühformen der AMD aus der Beaver Dam Eye Study¹¹⁶.

	OP vs. keine OP	Gruppenunterschied OR (95 % CI)
10-Jahresinzidenz beidseits	-	1,36 (0,82; 2,23)#
Rechtes Auge	21,1 % vs. 8,7 %	-

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CI = Konfidenzintervall. OP = Operation. OR = Odds Ratio.
OR adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen, Alkoholkonsum, Vitaminsubstitution, systolischen Blutdruck.

Tabelle 5: 5-Jahresinzidenz von Spätformen der AMD aus der Beaver Dam Eye Study¹¹³.

	OP vs. keine OP	Gruppenunterschied OR (95 % CI)
5-Jahresinzidenz beidseits	-	2,80 (1,03; 7,63)*
Rechtes Auge	14,3 % vs. 5,9 %	1,94 (0,54; 6,94)*
Linkes Auge	29,2 % vs. 6,8 %	2,99 (1,36; 6,54)*

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CI = Konfidenzintervall. OP = Operation. OR = Odds Ratio.
* OR adjustiert für Alter.

Tabelle 6: 10-Jahresinzidenz von Spätformen der AMD aus der Beaver Dam Eye Study¹¹⁶.

	OP vs. keine OP	Gruppenunterschied OR (95 % CI)
10-Jahresinzidenz beidseits	-	3,81 (1,89; 7,69)#
Rechtes Auge	6,4 % vs. 1,3 %	-

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CI = Konfidenzintervall. OP = Operation. OR = Odds Ratio.
OR adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen, Alkoholkonsum, Vitaminsubstitution, systolischen Blutdruck.

Kommentar

Es handelte sich um die größte Kohortenstudie mit ophthalmologischen Fragestellungen. Der Bevölkerungsbezug und die Repräsentativität schienen gegeben zu sein, die Methodik wurde ausführlich beschrieben, der Verbleib der Kohorte wurde dargelegt und gesundheitliche Outcomes wurden über standardisiertes Verfahren erhoben. Die Beobachtungsdauer war ausreichend um valide Aussagen treffen zu können. Bekannte oder vermutete Einflussfaktoren wurden angemessen berücksichtigt. Wie bei allen epidemiologischen Studien war die Informationsgüte aus Eigenangaben der Probanden abhängig vom Erinnerungsvermögen. Der Einfluss von unbekanntem Confoundern konnte nicht abgeschätzt werden.

6.5.2.1.1.2 Wang et al.: Beaver Dam Eye Study und Blue Mountains Eye Study

Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P: Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. In: Ophthalmology 110 (2003) Nr. 10: S. 1960-1967.²²⁴

Tabelle 7: Gepoolte Untersuchung der „Beaver Dam“- und „Blue Mountains Eye“-Studien²²⁴.

Studienname	Beaver Dam Eye Study, Blue Mountains Eye Study
Setting	Beaver Dam, Wisconsin, USA und Blue Mountains Area, Australien
Zeitraum	1988 bis 1990 und 1992 bis 1994 (Rekrutierung und „Baseline“-Untersuchung)
Studientyp	Gepoolte Daten aus zwei bevölkerungsbezogenen Kohortenstudien
Fragestellung	Vergleich der 5-Jahresinzidenz für Spätformen der AMD zwischen phakischen und aphakischen Personen
Hauptzielgröße(n)	Progression und Spätformen der AMD
Studienpopulation	Insgesamt N = 6019 Personen ab 43 bzw. 49 Jahren zu „Baseline“, die sowohl an der „Baseline“-Untersuchung als auch an der 5-Jahres-Nachuntersuchung in Beaver Dam (N = 3684) oder Blue Mountains (N = 2335) teilgenommen und beurteilbare Fundusfotografien hatten
„Follow-Up“	5-Jahres-„Follow-Up“-Untersuchung 1993 bis 1995 und 1997 bis 1999; insgesamt 11393 Augen betrachtet, davon 5673 rechte und 5720 linke, die unter Risiko für die Entwicklung einer AMD standen; davon waren 11076 Augen phakisch und 315 aphakisch.
Ergebnisse	Signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von Spätformen der AMD nach Kataraktoperation
Bewertung	Methodik beider Studien sehr ähnlich; späte AMD wurde definiert als geographische Atrophie ≥ 175 Mikrometer und neovaskuläre AMD. Zusammenhang zwischen Katarakt und Kataraktoperation mit AMD-Inzidenz und -Progression wurde berechnet für Personen mit beurteilbaren Retinafotografien von beiden Untersuchungen. Homogenität der Studien wurde über den Breslow-Day-Test untersucht. Altersadjustierte relative Risiken wurden getrennt für rechte und linke Augen berechnet für 10-Jahres-Altersgruppen. Für Alter, Geschlecht und mögliche Confounder adjustierte GEE-Modelle wurden verwendet um den Einfluss von Katarakt und Kataraktoperation auf die AMD an beiden Augen in Kombination zu bestimmen.

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. GEE = Generalized Equation Estimates. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Sowohl in der „Beaver Dam“- als auch in der „Blue Mountains Eye“-Studie wurden mit sehr ähnlichen Methoden Kataraktoperationen vor „Baseline“ und die Inzidenz von verschiedenen Formen der AMD erfasst. Eine Beschreibung dieser gepoolten Untersuchung findet sich in Tabelle 7. In der hier berücksichtigten Publikation wurde das 5-Jahresrisiko für Spätformen der AMD (siehe Tabelle 8) berechnet, ohne hierbei zu differenzieren zwischen Probanden mit Erstmanifestation und solchen mit Progression einer bereits vorbestehenden AMD. Zur Beantwortung einer einzelnen Forschungsfrage eignete sich diese Publikation folglich nicht, sondern nur zur allgemeineren Beurteilung des Risikos für Spätformen der AMD nach Kataraktextraktion.

Tabelle 8: 5-Jahresinzidenz von Spätformen der AMD aus den „Beaver Dam“- und „Blue Mountains Eye“-Studien²²⁴.

	OP vs. keine OP	Gruppenunterschied OR (95 % CI)
Gesamtdatensatz		
5-Jahresinzidenz beidseits	-	3,1 (1,6 ; 5,9)* / 5,7 (2,4 ; 13,6)#
Rechtes Auge	6,0 % vs. 0,7 %	2,8 (1,6 ; 5,1)*
Linkes Auge	7,5 % vs. 0,7 %	3,7 (2,1 ; 6,4)*
Beaver Dam		
5-Jahresinzidenz beidseits	-	4,2 (1,8 ; 9,9)* / 7,3 (2,6 ; 20,4)#
Rechtes Auge	4,4 % vs. 0,5 %	2,4 (0,9 ; 5,9)*
Linkes Auge	10,3 % vs. 0,5 %	5,3 (2,9 ; 9,6)*
Blue Mountains		
5-Jahresinzidenz beidseits	-	2,2 (0,8 ; 6,1)* / 4,2 (1,0 ; 17,5)#
Rechtes Auge	7,8 % vs. 1,1 %	3,3 (1,5 ; 7,1)*
Linkes Auge	3,3 % vs. 0,9 %	1,6 (0,4 ; 6,0)*

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CI = Konfidenzintervall. OP = Operation. OR = Odds Ratio.

* OR adjustiert für Alter, Geschlecht, (Studienort).

OR adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen, frühe AMD zu „Baseline“ (Studienort).

Kommentar

Für diese Publikation wurden die Daten von zwei der größten bevölkerungsbezogenen Studien mit ophthalmologischer Fragestellung gepoolt. Aufgrund der sehr ähnlichen Methodik und Definitionen beider Studien erschien das Pooling gerechtfertigt. Die Ergebnisse wurden sowohl für beide Einzelstudien als auch für den Gesamtdatensatz präsentiert, wobei hier für die Studienzugehörigkeit adjustiert wurde. Auch weitere mögliche Confounder wurden angemessen berücksichtigt und die Methodik der Auswertung wurde ausführlich dargelegt. Leider wurde nur die Inzidenz von Spätformen der AMD betrachtet und hierbei nicht nach Erstmanifestation oder Progression von Frühformen differenziert. Die in dieser Studie präsentierten Daten aus der „Beaver Dam Eye“-Studie weisen tendenziell in die gleiche Richtung wie die Ergebnisse von Klein et al.¹¹³, wobei dort ausschließlich die Entwicklung von Spätformen der AMD aus zu „Baseline“ prävalenten Frühformen betrachtet wurde.

6.5.2.1.1.3 Buch et al.: Copenhagen City Eye Study

Buch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV: Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. In: Acta ophthalmologica Scandinavica 83 (2005) Nr. 4: S. 409-418.³⁰

Tabelle 9: Copenhagen City Eye Study³⁰.

Studiename	Copenhagen City Eye Study
Setting	Kopenhagen, Dänemark
Zeitraum	1986 bis 1988 (Rekrutierung und „Baseline“-Untersuchung)
Studientyp	Bevölkerungsbezogene Kohortenstudie
Fragestellung	Untersuchung der Assoziation zwischen verschiedenen möglichen Risikofaktoren und der 14-Jahresinzidenz der AMD
Hauptzielgröße(n)	Inzidenz von Früh- und Spätformen der AMD
Studienpopulation	N = 976 teilnahmeberechtigte Personen aus einer Alters- und Geschlechtsstratifizierten Stichprobe von 1000 Personen aus der Copenhagen City Heart Study, davon N = 946 untersucht
„Follow-Up“	Mittlere Dauer bis zur „Follow-Up“-Untersuchung war 14,5 Jahre (12,6 bis 16,1 Jahre), Teilnehmer insgesamt 359, davon 138 ohne AMD, 111 mit inzidenter AMD (ohne Einteilung nach schwere Grad) und 52 mit inzidenter später AMD
Dropoutrate	Während des „Follow-Up“ 577 (61,0 %) Personen verstorben; von den 369 verbliebenen 359 tatsächlich untersucht; brauchbare Fundusfotografien von 313 Personen für Inzidenzanalyse; 301 Personen für Risikoanalyse mit Fundusfotografie, das ermöglichte keine, früh oder späte AMD zu differenzieren
Ergebnisse	Keine signifikante Assoziation zwischen Kataraktoperation und Inzidenz der frühen oder späten Form der AMD, aber numerisch höhere Anzahl von Kataraktextraktionen in den Gruppen mit inzidenter AMD
Bewertung	Gruppe „keine AMD“: in beiden Augen weder zu „Baseline“ noch zum „Follow-Up“ Zeichen einer AMD Gruppe „inzidente AMD“: Zeichen einer AMD zum „Follow-Up“, aber nicht zu „Baseline“ in mindestens einem Auge; sowohl Fälle von früher als auch später AMD Gruppe „inzidente späte AMD“: Zeichen einer fortgeschrittenen AMD zum „Follow-Up“, noch keine Zeichen einer späten AMD zu „Baseline“ Betrachtet wurde für die augenspezifischen Variablen jeweils das Auge mit dem schlechteren AMD-Status bzw. das rechte Auge; Kataraktoperation wurde zum „Follow-Up“ erhoben Gruppenvergleiche hinsichtlich „Baseline“-Charakteristika

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration.

In der „Copenhagen City Eye“-Studie (siehe Tabelle 9) wurden Probanden mit nach 14 Jahren inzidenter Früh- und Spätform der AMD verglichen mit Probanden ohne AMD. Hierbei wurde neben anderen zu „Baseline“ erhobenen Faktoren, der Zusammenhang von Kataraktextraktionen und der 14-Jahresinzidenz der AMD untersucht, wie in Tabelle 10 dargestellt. Informationen zu Kataraktextraktionen wurden erst bei der „Follow-Up“-Untersuchung erhoben. Die Beurteilung der Netzhaut fand im Rahmen der Studie mit standardisierten Verfahren statt. Die in dieser Studie gebildete Gruppe der „inzidenten AMD“ umfasste alle Personen mit AMD beim „Follow-Up“, die zu „Baseline“ noch keine Krankheitszeichen aufwiesen, und eignete sich daher für eine Beantwortung der Frage nach dem Beitrag der Kataraktoperation zu einer Erstmanifestation der AMD. Die Gruppe der „späten AMD“ wurde nicht differenziert nach Probanden mit Erstmanifestation und solchen mit Progression einer

bereits vorbestehenden AMD, womit sich auch diese Publikation nicht eignete, den Einfluss der Kataraktoperation auf die Progression einer Frühform zu beurteilen. Eine Aussage zur Verschlechterung einer Spätmanifestationsform der AMD war ebenfalls nicht möglich.

Tabelle 10: 14-Jahresinzidenz der AMD aus der Copenhagen City Eye Study³⁰.

	Kataraktoperation	Gruppenunterschied OR (95 % CI)
Keine AMD	18,1 %	-
Inzidente AMD	23,4 %	1,3 (0,7; 2,4)*
Inzidente Spätform der AMD	34,6 %	1,6 (0,8; 2,7)*

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CI = Konfidenzintervall. OR = Odds Ratio.

*OR adjustiert für Alter, Geschlecht.

Kommentar

Der Bevölkerungsbezug und die Repräsentativität schienen gegeben zu sein, die Methodik wurde ausführlich beschrieben, der Verbleib der Kohorte dargelegt und gesundheitliche Outcomes über standardisiertes Verfahren erhoben. Trotz der sehr langen Beobachtungsdauer mussten die Angaben zur Kataraktextraktion mit Vorsicht betrachtet werden, da sie erst bei der Nachuntersuchung erhoben worden waren und somit abhängig vom Erinnerungsvermögen der Probanden waren und ein großes Potential für Bias bargen. Auch ging aus der Beschreibung der Studienmethodik nicht hervor, für welchen Zeitraum die Kataraktextraktionen erhoben worden waren. Ebenso blieb unklar ob zwischen Operationen vor Studienbeginn sowie solchen zwischen „Baseline“ und „Follow-Up“ unterschieden worden ist. Für diese wäre eine zeitliche Sequenz nicht mehr beurteilbar. Eine weitere Limitation dieser Studie stellte die hohe Sterberate der ursprünglichen Kohorte dar, so dass über mehr als 2 / 3 der Probanden keinerlei Aussage getroffen werden konnte.

6.5.2.1.1.4 Ergänzende Informationen aus Abstracts

Martin DF, Gensler G, Klein BEK, Klein R, Chew EY: The Effect of Cataract Surgery on Progression to Advanced AMD. In: ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner 2002 (2002): S. Abstract.¹⁴⁸

In der Age-Related Eye Disease Study (AREDS) wurden die Teilnehmer zu „Baseline“ entweder in eine der Interventionsgruppen mit Zink- und / oder Antioxidantiengabe oder in die Kontrollgruppe mit Placebogabe randomisiert. Für die hier vorliegende Auswertung wurde jeweils ein Auge der 2556 Probanden mit mindestens moderater AMD zu „Baseline“ betrachtet. Primäre Zielgröße war die Progression zur fortgeschrittenen AMD, wobei für die Auswertung ein Cox-Modell verwendet wurde, in das die Kataraktextraktion als zeitabhängige Einflussvariable einging. Die mittlere Nachbeobachtungzeit betrug 6,15 Jahre. Innerhalb der Beobachtungszeit hatten 5 % der Augen (n = 130) sowohl eine Kataraktextraktion als auch eine Progression der vorbestehenden AMD. Die Cox-Regression mit Adjustierung für Alter, Studienintervention und AMD-Schwere zu „Baseline“ zeigte kein signifikant erhöhtes Risiko für die Progression der AMD nach Kataraktextraktion (RR = 1,06, 95 % CI 0,85; 1,32). Der vorliegende Abstract lieferte einen zusätzlichen Beitrag zur Beantwortung der Frage nach dem Einfluss der Kataraktoperation auf die Progression einer Frühform der AMD. Aussagen zum Beitrag der Kataraktoperation zu einer Erstmanifestation der AMD und zur Verschlechterung einer Spätmanifestationsform der AMD waren nicht möglich.

Kommentar

Bei der AREDS-Studie handelte es sich um eine große, amerikanische Kohortenstudie. Obwohl aus dieser Studie viele Artikel publiziert wurden, konnte kein weiterer Hinweis auf eine Beschäftigung mit dem Einfluss der Kataraktextraktion auf die Progression einer AMD gefunden werden. Leider ließ sich aus dem Abstract nur wenig Erkenntnis über die Methodik der Studie, v. a. die Erhebung und Klassifikation von Einfluss- und Zielgröße, gewinnen, so dass das Risiko für Bias und damit die Qualität der Studie nur eingeschränkt beurteilbar waren. Aus diesem Grund konnten die hier präsentierten Ergebnisse nur ergänzend berücksichtigt werden.

6.5.2.1.2 Klinische Studien

Für die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts konnten zwei relevante klinische Studien aus Großbritannien (Armbrecht⁹, Armbrecht⁸) und aus Israel (Pollack¹⁷⁷, Pollack¹⁷⁶) mit jeweils zwei

Publikationen identifiziert werden. Randomisierte klinische Studien lagen zu unserem Thema nicht vor.

6.5.2.1.2.1 Armbrecht et al.

Armbrecht AM, Findlay C, Kaushal S, Aspinall P, Hill AR, Dhillon B: Is cataract surgery justified in patients with age related macular degeneration? A visual function and quality of life assessment. The British journal of ophthalmology 84 (2000) Nr. 12: S. 1343-1348.⁹

Armbrecht AM, Findlay C, Aspinall PA, Hill AR, Dhillon B: Cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: one-year outcomes. Journal of cataract and refractive surgery 29 (2003) Nr. 4: S. 686-693.⁸

Tabelle 11: Klinische Studie – Armbrecht et al.^{9,8}

Studienname	-
Setting	Zwei augenärztliche Kliniken in Oxford und Edinburgh
Zeitraum	In Oxford September 1996 bis September 1998, in Edinburgh Januar 1998 bis Dezember 1999
Studientyp	Offene, nicht-randomisierte, prospektive Studie im klinischen Setting
Fragestellung	Den Einfluss der Kataraktoperation bei Patienten mit AMD hinsichtlich visueller Funktionen und Lebensqualität zu untersuchen
Hauptzielgröße(n)	Verschiedene Aspekte der visuellen Funktion und Lebensqualität; Fortschreiten der AMD nicht als Zielkriterium genannt, nur in den Ergebnissen aufgeführt
Studienpopulation	Insgesamt 210 Patienten eingeschlossen, davon in Edinburgh 103; 187 Probanden ausgewertet in drei Gruppen: AMD ohne Katarakt-OP: Patienten mit diagnostizierter AMD, mit oder ohne Katarakt, bei denen keine OP geplant war; Fundus musste beurteilbar sein (N = 41) AMD mit Katarakt-OP: Patienten mit AMD und angesetzter Katarakt-OP an einem betroffenen Auge (N = 90) Nur Katarakt-OP: Patienten mit angesetzter Katarakt-OP, ohne begleitende Augenerkrankungen (N = 56)
„Follow-Up“	„Follow-Up“-Untersuchung nach drei bis fünf Monaten für die Gesamtpopulation, zusätzlich für die Probanden aus Edinburgh nach einem Jahr; hierfür Auswertung nach zwei Gruppen: AMD ohne Katarakt-OP (N = 43), AMD mit Katarakt-OP (N = 40)
Dropoutrate	Gesamtpopulation bis zu fünf Monaten: zwei verstorben, elf ausgeschieden ohne nähere Angaben, zehn unvollständige Daten Teilpopulation aus Edinburgh bis ein Jahr: zwei verstorben, zwölf Abbrüche wegen schlechte Gesundheit oder mangelndem Interesse (fünf Kontrollgruppe, sieben OP-Gruppe), zwei unvollständige Daten, vier ausgeschlossen
Ergebnisse	Keine höhere Rate an Progressionen der AMD in der OP-Gruppe
Bewertung	Makulabeurteilung im „Follow-Up“ war verblindet gegenüber der ersten Untersuchung. Vergleich der Gruppen zu „Baseline“ nur hinsichtlich Alter, Geschlecht und Schwere von Katarakt und AMD, in allen Kriterien deutliche Unterschiede

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. OP = Operation.

Diese britische Studie (siehe Tabelle 11) verglich Patienten mit AMD und Kataraktoperation mit einer Gruppe von Patienten ebenfalls mit AMD, bei denen eine Katarakt vorhanden sein konnte oder nicht, allerdings keine Operation geplant war. Die Gesamtgruppe wurde über ungefähr vier Monate und die Probanden aus einem Zentrum über ein Jahr beobachtet. Neben Aspekten der Lebensqualität erfasste diese Studie die Häufigkeit einer Progression der AMD, allerdings ohne Durchführung statistischer Gruppenvergleiche (siehe Tabelle 12). Es waren insgesamt nur wenig Patienten in der Studie, die Spätformen der AMD aufwiesen und eine Untersuchung objektivierbarer Veränderungen fand nur für die Teilpopulation aus Edinburgh statt, die über ein Jahr nachbeobachtet wurde (siehe Tabelle 13). Somit konnte diese Studie zur Beurteilung des Einflusses der Kataraktoperation auf die Progression der Frühform der AMD und auf die Verschlechterung von Spätformen herangezogen werden. Aussagen zur Erstmanifestation waren nicht möglich.

Tabelle 12: Progression von prävalenten Frühformen der AMD aus Armbrecht et al.^{9,8}.

	AMD und OP	AMD ohne OP
Progression nach drei bis fünf Monaten	13 / 82	6 / 27
Progression nach zwölf Monaten	1 / 32	4 / 28

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. OP = Operation.

Tabelle 13: Verschlechterung von prävalenten Spätformen der AMD aus Armbrecht et al.⁸.

	AMD und OP	AMD ohne OP
Verschlechterung nach zwölf Monaten	0 / 8	1 / 15

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. OP = Operation.

Kommentar

Es handelte sich um die größte klinische Studie, die versuchte den Zusammenhang von Kataraktextraktionen und AMD zu untersuchen. Trotz eines einheitlichen Studienprotokolls schien es große Unterschiede zwischen beiden Zentren gegeben zu haben. So diskutierten die Autoren selbst, dass die relativ hohe Inzidenz von Progressionen in einem Zentrum auf eine Unterschätzung der Krankheitsschwere vor der Operation zurückzuführen sein könnte. Für die längere Beobachtungszeit wurden dann auch nur noch die Patienten aus einem Zentrum berücksichtigt, mit insgesamt sehr wenig Progressionen, wobei die Gruppengröße der Kontrollgruppe nahe legte, dass es sich nicht um die gleichen Patienten handelte wie in der kürzeren Studie mit beiden Zentren. Operations- und Kontrollgruppe wurden nur hinsichtlich Alter, Geschlecht, AMD- und Kataraktschwere charakterisiert, wobei für alle Variablen deutliche Unterschiede bestanden, die für die weiteren Auswertungen allerdings nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt war die Gefahr von Confounding in dieser Studie sehr hoch, damit der Evidenzgrad gering.

6.5.2.1.2.2 Pollack et al.

Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M: Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. In: Ophthalmology 103 (1996) Nr. 10: S. 1546-1554.¹⁷⁷

Pollack A, Bukelman A, Zalish M, Leiba H, Oliver M: The course of age-related macular degeneration following bilateral cataract surgery. In: Ophthalmic surgery and lasers 29 (1998) Nr. 4: S. 286-294.¹⁷⁶

Tabelle 14: Klinische Studie – Pollack et al.^{177, 176}.

Studienname	-
Setting	Augenärztliche Klinik in Rehovot, Israel
Zeitraum	Januar 1990 bis Dezember 1994
Studientyp	Offene, nicht-randomisierte, prospektive Studie im klinischen Setting
Fragestellung	Den Zusammenhang der Kataraktoperation mit dem postoperativen Verlauf einer gleichzeitig bestehenden AMD im ersten Jahr zu untersuchen, zusätzlich Vergleich des zuerst operierten mit dem als zweites operierten Auge
Hauptzielgröße(n)	Häufigkeit einer Progression der AMD im ersten postoperativen Jahr am entsprechenden Auge
Studienpopulation	Für die Auswertung am ersten Auge insgesamt 47 Patienten eingeschlossen, davon elf retrospektiv und 36 prospektiv; beide Augen mussten von einer AMD ähnlicher Schwere betroffen sein; Von den Patienten ohne Progress im ersten postoperativen Jahr 33 eingeschlossen nach gleicher Operation am zweiten Auge
„Follow-Up“	Postoperatives „Follow-Up“ von jeweils mindestens einem Jahr
Dropoutrate	Einschlusskriterien fordern postoperatives „Follow-Up“ von jeweils mind. einem Jahr, Fundusuntersuchung, Fundusfotografie und Angiographie vor oder innerhalb einer Woche nach jeder Operation als Referenz für Retinastatus und zusätzliche Fundusuntersuchungen während des „Follow-Up“
Ergebnisse	Nach erster Operation Progression bei neun von 47 (19,1 %) operierten und zwei von 47 (4,3 %) nicht operierten Augen, nach zweiter Operation Progression bei acht von 33 (24,2 %) zweiten und bei zwei von 33 (6,1 %) ersten Augen, sowie zusätzlich bei einem Patienten beidseitig.
Bewertung	Einerseits Gruppenvergleich zwischen den beiden Augen eines Patienten mit definitionsgemäß ähnlich schwerer AMD, und andererseits Vergleich der Gruppe von Patienten mit Progress zu der Gruppe ohne Progress und zusätzlich Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen und ihren Verläufen nach erster und nach zweiter Operation. Darüber hinaus keine Angabe zu Kataraktschwere.

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration.

In dieser israelischen Studie (siehe Tabelle 14) wurden Patienten mit AMD und Kataraktoperation über mindestens ein Jahr postoperativ beobachtet. Verglichen wurde das operierte mit dem nicht-operierten Auge eines Patienten. Für einen Teil der Patienten ohne Progress im ersten Auge fand anschließend am zweiten Auge auch eine Operation statt mit nachfolgender Beobachtungszeit von wiederum mindestens einem Jahr. Neben den beiden Augen eines Patienten wurden auch Patienten mit und ohne Fortschritt verglichen. In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit Frühformen der AMD, geographische Atrophie war ein Ausschlusskriterium, somit konnte sie zur Beurteilung des Einflusses der Kataraktoperation auf die Progression der Frühform der AMD herangezogen werden, wie in Tabelle 15 abgebildet. Aussagen zur Erstmanifestation und zur Verschlechterung von Spätformen waren nicht möglich.

Tabelle 15: Progression von Frühformen der AMD aus Pollack et al.^{177, 176}

	Studienauge	Kontrollauge
Progression nach erster OP	9 / 47 (19,1 %)	2 / 47 (4,3 %)
Progression nach zweiter OP	8 / 33 (24,2 %)	2 / 33 (6,1 %)

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. OP = Operation.

Kommentar

Es handelte sich um eine Studie, bei der versucht wurde, die Vergleichbarkeit der Gruppen über die Einschlusskriterien zu erreichen. So wurde eine ähnliche AMD-Schwere für beide Augen gefordert, neben anderen Einschluss- und Ausschlusskriterien, die die Repräsentativität der Studienpopulation deutlich einschränkten. Die Kataraktschwere wurde zwar erhoben, aber für die Auswertung nicht weiter berücksichtigt, so dass ein möglicher Einfluss nicht beurteilt werden konnte. Bei allen beobachteten Progressionen handelte es sich um Entwicklungen einer feuchten AMD, während kein Fall einer Entwicklung von geographischer Atrophie beobachtet wurde. Die Beobachtungszeit von einem Jahr bis zur zweiten Operation erschien ziemlich willkürlich, umso mehr als die Autoren selbst eine erhöhte

Rate an Progressionen gegen Ende feststellten. Insgesamt barg auch diese Studie ein großes Risiko für Confounding und hatte damit einen geringen Evidenzgrad.

6.5.2.1.3 Zusammenfassung der medizinischen Ergebnisse

Bei allen identifizierten epidemiologischen Studien handelte es sich um longitudinale Kohortenstudien. Die „Beaver Dam Eye“- und die „Blue Mountains Eye“-Studie waren sich darüber hinaus in ihrer Methodik sehr ähnlich und daher gut vergleichbar.²²⁴ In beiden Publikationen von Klein et al.^{113, 116} zu den Ergebnissen der „Beaver Dam Eye“-Studie wurde bei Zustand nach Kataraktextraktion sowohl nach fünf als auch nach zehn Jahren Beobachtungszeit ein höheres Risiko für die Erstmanifestation einer frühen AMD ebenso wie für die Progression zu einer Spätform bei vorbestehender Frühform beschrieben. Diese Veränderungen waren allerdings nur für Progressionen zur Spätform statistisch signifikant. In der gemeinsamen Auswertung der Daten von Beaver Dam und Blue Mountains durch Wang et al.²²⁴ zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Spätformen der AMD nach Kataraktoperation, wobei hier der Erkrankungsstatus zu „Baseline“ nicht berücksichtigt wurde. Die Risikoerhöhung war für den Gesamtdatensatz signifikant, für die Einzelstudien allerdings nur für jeweils ein Auge. Die Copenhagen City Eye Study³⁰ unterschied sich von den beiden zuerst genannten Studien in ihrer Methodik, v. a. auch durch die retrospektive Erhebung von Kataraktoperationen. In dieser Studie fand sich eine erhöhte Rate von Kataraktextraktionen in der Gruppe mit Erstmanifestation einer AMD innerhalb der 14-jährigen Beobachtungszeit. Eine ebenso erhöhte Rate von Kataraktextraktionen fand sich in der Gruppe mit Entwicklung einer Spätform der AMD, ungeachtet des „Baseline“-Erkrankungsstatus. Diese Ergebnisse erreichten allerdings jeweils keine statistische Signifikanz. Die von Martin et al.¹⁴⁸ präsentierten Ergebnisse aus der AREDS-Studie hingegen zeigten für Probanden mit und ohne Kataraktextraktion ein sehr ähnliches Risiko für die Progression einer vorbestehenden AMD. Der mögliche Einfluss einer Kataraktextraktion auf prävalente Spätformen der AMD wurde in keiner der epidemiologischen Studien untersucht.

Die beiden eingeschlossenen klinischen Studien zeigten deutlichen Mängeln, die ihre Aussagekraft einschränkten, und waren hinsichtlich ihrer Methodik kaum zu vergleichen. Einmal wurde ein Vergleich zu einer nicht-operierten Patientengruppe und im anderen Fall zum zweiten Auge des gleichen Patienten durchgeführt. Als Zielgröße hatten beide Studien die Progression von prävalenten Frühformen der AMD nach Kataraktextraktion. Statistische Testung wurde in beiden Studien nicht durchgeführt, aber numerisch kamen sie zu entgegengesetzten Ergebnissen. Armbrecht et al.^{9, 8} konnten keine Unterschiede zwischen der operierten und der nicht-operierten Patientengruppe beobachten. Pollack et al.^{177, 176} hingegen berichteten eine erhöhte Rate an Progressionen an den operierten Auge im Vergleich zu den nicht-operierten Augen, wobei es sich hier ausschließlich um die Entwicklung von feuchten Formen der AMD handelte. Armbrecht et al.⁸ sahen darüber hinaus auch keine Unterschiede in der Häufigkeit von Progressionen nach Kataraktextraktion bei prävalenten Spätformen der AMD. Das Risiko von Erstmanifestationen einer AMD wurde in beiden Studien nicht behandelt.

6.5.2.2 Ausgeschlossene Literatur

6.5.2.2.1 Ausgeschlossene medizinische und ethische Publikationen

Autor / Quelle	Titel	Ausschlussgrund
N. N. ¹⁵⁹	The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1.	Anderer Thematik
N. N. ⁴	Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3.	Anderer Thematik
N. N. ¹⁶²	Wet age-related macular degeneration.	Anderer Thematik
N. N. ¹⁶³	Cataract surgical problem.	Anderer Thematik
N. N. ¹⁶⁴	15th Annual Congress of the Ophthalmological-Society-of-the-West-Indies, BARBADOS, July 07 -10, 2004.	Anderer Thematik
N. N. ¹⁶⁵	The age-related eye disease study severity scale for age-related macular degeneration - AREDS report no. 17	Anderer Thematik

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische und ethische Publikationen

Autor / Quelle	Titel	Ausschlussgrund
Abitbol O, Nghiem-Buffet MH, Fajnkuchen F, Chaine G. ¹	Cataract and age-related macular degeneration: A retrospective study	Abstract, keine zeitliche Sequenz
Age-Related Eye Disease Study Research Group. ³	The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1.	Andere Thematik
Age-Related Eye Disease Study Research Group. ⁴	Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3.	Andere Thematik
Alio JL, Artola A, Ruiz-Moreno JM, Ismail MM, Ayala MJ. ⁵	Accuracy of the potential acuity meter in predicting the visual outcome in cases of cataract associated with macular degeneration.	Andere Thematik
Alió JL, Mulet EM, Ruiz-Moreno JM, Sanchez MJ, Galal A. ⁶	Intraocular telescopic lens evaluation in patients with age-related macular degeneration.	Andere Thematik
Amato MM, Stoll SB, Adi MA. ⁷	Potential acuity pinhole (PAP) to predict visual outcome after cataract surgery in patients with co-existing ocular disease.	Andere Thematik
Armbrecht AM, Findlay C, Kaushal S, Aspinall P, Hill AR, Dhillon B, Chew EY. ¹⁰	Is cataract surgery justified in patients with age-related macular degeneration?	Doppelpublikation
Arnarsson AM, Jonasson F, Sverrisson T, Sigurdsson H, Stefansson E, Gislason I, Sasaki K, Sasaki H, Reykjavik Eye Study Group. ¹²	Risk factors for age-related maculopathy – The Reykjavik Eye Study.	Abstract, keine zeitliche Sequenz
Bergman B, Nilsson-Ehle H, Sjöstrand J. ¹⁴	Ocular changes, risk markers for eye disorders and effects of cataract surgery in elderly people: A study of an urban Swedish population followed from 70 to 97 years of age.	Andere Thematik
Bernt-Petersen P, Ehlers N. ¹⁵	Cataract extraction in the 'nineties'.	Andere Thematik
Braunstein RE, Sparrow JR. ¹⁹	A blue-blocking intraocular lens should be used in cataract surgery.	Andere Thematik
Brown GC, Brown MM. ²⁰	Cost-utility analysis: The foundation of value-based medicine – The dramatic effect of discounting: The value component of evidence-based medicine.	Andere Thematik
Brunner S, Stolba U, Abri A, Falkner C, Manivannan A, Bauer P, Binder S. ²⁹	„Beeinflusst eine extrakapsuläre Kataraktextraktion den Verlauf der altersabhängigen Makuladegeneration (EKAM)?“ – Darstellung einer anlaufenden Studie.	Andere Thematik
Brunner S, Falkner CI, Krebs I., Abri A, Binder S. ²⁶	Cataract extraction in age-related macular degeneration: The ECAM-study – an ongoing trial.	Andere Thematik
Brunner S, Krebs I, Stolba U, Falkner CJ, Binder S, Bauer P. ²⁸	Cataract surgery in nonexsudative age-related macular – First results of a prospective, randomized, multicenter trial (ECAM-1).	Andere Thematik
Brunner S, Krebs I, Stolba U, Falkner CI, Binder S, Bauer P. ²⁷	Cataract surgery in nonexsudative age-related macular – First results of a prospective, randomized, multicenter trial (ECAM-1).	Abstract
Chaine G, Hullo A, Sahel J, Soubrane G, Espinasse-Berrod MA, Schutz D, Bourguignon C, Harpey C, Brault Y, Coste M, Moccatti D, Bourgeois H. ³⁴	Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration.	Keine zeitliche Sequenz

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische und ethische Publikationen

Autor / Quelle	Titel	Ausschlussgrund
Chan CW, Billson FA. ³⁵	Visual disability and major causes of blindness in NSW: a study of people aged 50 and over attending the Royal Blind Society 1984 to 1989.	Andere Thematik
Chang A, Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ. ³⁶	Prevalence and associations of epiretinal membranes: Blue Mountains Eye Study.	Andere Thematik
Chew E. ³⁷	Results of the age-related eye disease study (AREDS).	Andere Thematik
Chia EM, Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, Cumming RR, Mitchell P. ⁴⁰	Impact of Bilateral Visual Impairment on Health-Related Quality of Life: The Blue Mountains Eye Study	Andere Thematik
Chia EM, Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, Ojaimi E, Wang JJ. ³⁸	Prevalence and causes of 10-year incident visual impairment in an older population: The Blue Mountains Eye Study.	Andere Thematik
Chia EM, Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, Ojaimi E, Wang JJ. ³⁹	Prevalence and causes of 10-year incident visual impairment in an older population: The blue mountains eye study.	Andere Thematik
Ciulla TA, Hammond BR, Jr. ⁴³	Macular pigment density and aging, assessed in the normal elderly and those with cataracts and age-related macular degeneration.	Andere Thematik
Clemons TE, Chew EY, Bressler SB, McBee W, Sharma S. ⁴⁵	National Eye Institute visual function questionnaire in the age-related eye disease study (AREDS).	Andere Thematik
Cohen MM, Constable IJ. ⁴⁶	Age-related macular degeneration and its possible prevention	Andere Thematik
Constable IJ. ⁴⁹	Age-related macular degeneration and its possible prevention.	Andere Thematik
Cotter SA, Torres M, Lai M, Hahn S, Varma R. ⁵⁰	Causes of visual impairment in a population - based sample of adult latinos. The los angeles latino eye study (LALES).	Andere Thematik
Davison JA, Patel AS. ⁵⁷	Light normalizing intraocular lenses.	Andere Thematik
Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH. ⁵⁸	Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study.	Andere Thematik
Dholakia SA, Vasavada AR. ⁶⁵	Intraoperative performance and longterm outcome of phacoemulsification in age-related cataract.	Andere Thematik
El Mallah MK, Hart PM, McClure M, Stevenson MR, Silvestri G, White ST, Chakravarthy U. ⁶⁸	Improvements in measures of vision and self-reported visual function after cataract extraction in patients with late-stage age-related maculopathy.	Andere Thematik
Eter N, Holz FG. ⁷⁰	Kataraktoperation bei altersabhängiger Makuladegeneration.	Nicht systematisch
Evans J, Wormald R. ⁷¹	Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing?	Andere Thematik
Evans JR, Henning A, Pradhan D, Foster A, Lagnado R, Poulson A, Johnson GJ, Wormald RP. ⁷²	Randomized controlled trial of anterior-chamber intraocular lenses in Nepal: long-term follow-up.	Andere Thematik
Fiotti N, Pedio M, Parodi MB, Altamura N, Uxa L, Guarnieri G, Giansante C, Ravalico G. ⁷³	MMP-9 microsatellite polymorphism and susceptibility to exudative form of age-related macular degeneration.	Andere Thematik

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische und ethische Publikationen

Autor / Quelle	Titel	Ausschlussgrund
Fiotti N, Pedio M, Parodi MB, Altamura N, Uxa L, Guarnieri G, Giansante C, Ravalico G. ⁷⁴	MMP-9 microsatellite polymorphism and susceptibility to exudative form of age-related macular degeneration.	Andere Thematik
Flood V, Smith W, Wang JJ, Manzi F, Webb K, Mitchell P. ⁷⁵	Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy - The Blue Mountains Eye Study.	Andere Thematik
Foran S, Wang JJ, Mitchell P. ⁷⁷	Causes of incident visual impairment: The blue mountains eye study.	Andere Thematik
Foran S, Mitchell P, Wang J, Eye Study Blue Mountains. ⁷⁶	Causes and Socio-Economic Predictors of 5-year Incident Visual Impairment and Blindness: The Blue Mountains Eye Study.	Andere Thematik
Foran S, Wang JJ, Mitchell P. ⁷⁸	Causes of visual impairment in two older population cross-sections: the Blue Mountains Eye Study.	Andere Thematik
Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. ⁷⁹	Five-year Incidence and Progression of Epiretinal Membranes: the Blue Mountains Eye Study.	Andere Thematik
Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. ⁸⁰	Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: the Blue Mountains Eye Study.	Andere Thematik
Freeman EE, Munoz B, West SK, Tielsch JM, Schein OD. ⁸¹	Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies.	Keine zeitliche Sequenz
Friedman DS, West SK, Munoz B, Park W, Deremeik J, Massof R, Frick K, Broman A, McGill W, Gilbert D, German P, Pizzarello L. ⁸²	Racial variations in causes of vision loss in nursing homes: The Salisbury Eye Evaluation in Nursing Home Groups (SEEING) study.	Andere Thematik
Gibson JM, Shaw DE, Rosenthal AR. ⁸⁴	Senile cataract and senile macular degeneration: an investigation into possible risk factors.	Andere Thematik
Glynn RJ, Rosner B. ⁸⁵	Multiple imputation to estimate the association between eyes in disease progression with interval-censored data.	Andere Thematik
Goodman DF, Stark WJ, Gottsch JD. ⁸⁶	Complications of cataract extraction with intraocular lens implantation.	Andere Thematik
H. M. Hammer HM, M. Yap M, and J. R. Weatherill JR. ⁸⁹	Visual performance in pseudophakia with standard and ultraviolet-absorbing intraocular lenses: a preliminary report.	Andere Thematik
Hammond BR, Johnson MA. ⁹⁰	The Age-related Eye Disease Study (AREDS).	Andere Thematik
Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. ⁹¹	Outcomes of surgery for posterior polar cataract.	Andere Thematik
Hirvelä H, Luukinen H, Läärä E, Sc L, Laatikainen L. ⁹³	Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older.	Andere Thematik
Hyman L. ⁹⁶	Epidemiology of eye disease in the elderly.	Andere Thematik
Hyman L, Schachat AP, He QM, Leske MC. ⁹⁷	Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration.	Andere Thematik
Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Attebo K. ⁹⁸	Visual impairment and falls in older adults: the Blue Mountains Eye Study.	Andere Thematik
Kassoff A, Kieval S, Mehu M, Buehler J, Eglow M et al. ¹⁰¹	The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design implications AREDS report no. 1.	Andere Thematik
Kirchhof B. ¹⁰³	Die altersabhängige Makuladegeneration.	Andere Thematik

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische und ethische Publikationen

Autor / Quelle	Titel	Ausschlussgrund
Klein BEK, Klein R, Tomany SC. ¹¹¹	Relationships of Incident Late Age-Related Maculopathy to Cataract and Cataract Surgery 10 Years Earlier in the Beaver Dam Eye Study.	Abstract, Doppelpublikation
Klein BE, Klein R, Lee KE. ¹⁰⁹	Reproductive exposures, incident age-related cataracts, and age-related maculopathy in women: the beaver dam eye study.	Andere Thematik
Klein BE, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L. ¹¹⁰	Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling: The Beaver Dam Eye Study.	Andere Thematik
Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. ¹¹⁵	Is age-related maculopathy associated with cataracts?	Keine zeitliche Sequenz
Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. ¹²²	The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity.	Andere Thematik
Klein R, Klein BE, Moss SE. ¹¹⁴	Age-related eye disease and survival. The Beaver Dam Eye Study.	Andere Thematik
Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. ¹¹⁷	The 5-year incidence and progression of age-related maculopathy - the beaver dam eye study.	Andere Thematik
Klein R, . Klein BEK, Lee KE, Cruickshanks KJ. ¹¹⁸	The ten-year incidence of loss of vision in the Beaver Dam Eye Study: Preliminary findings.	Andere Thematik
Klein R, Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein BEK. ¹²¹	Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy. The beaver dam eye study.	Andere Thematik
Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Wong TY. ¹¹⁹	The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: The Beaver Dam eye study.	Andere Thematik
Klein R, Peto T, Bird A, VanNewkirk MR. ¹²⁰	The epidemiology of age-related macular degeneration.	Nicht systematisch
Knudtson D, Klein R, Klein BEK. ¹²³	Age-related eye disease, visual impairment and survival: The beaver dam eye study.	Abstract
Koch DD. ¹²⁵	Refractive lens exchange: Ethical considerations in the informed consent process.	Andere Thematik
Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Nutheti R, Shamanna BR, Rao GN, Thomas R. ¹²⁶	Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh eye disease study in South India.	Keine zeitliche Sequenz
Laatikainen L. ¹²⁸	Litigation in ophthalmology.	Andere Thematik
Lambert SR, Drack AV. ¹³⁰	Infantile cataracts.	Andere Thematik
Larsson J, Gillies MC. ¹³²	Severe loss of vision after removal of cataract caused by intravitreal triamcinolone in combination with photodynamic therapy for exudative age-related macular degeneration.	Andere Thematik
Lindblad AS, Kassoff A, Kieval S, Mehu M, Buehler J et al. ¹³⁵	The age-related eye disease study (AREDS): Design implications AREDS report no. 1.	Andere Thematik
Linton KL, Klein BE, Klein R. ¹³⁶	The validity of self-reported and surrogate-reported cataract and age-related macular degeneration in the Beaver Dam Eye Study.	Andere Thematik
Liu IY, White L, LaCroix AZ. ¹³⁸	The association of age-related macular degeneration and lens opacities in the aged.	Andere Thematik
Lumme P, Laatikainen LT. ¹³⁹	Factors affecting the visual outcome after cataract surgery	Andere Thematik

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische und ethische Publikationen

Autor / Quelle	Titel	Ausschlussgrund
Lundström M, Brege KG, Florén I, Lundh B, Stenevi U, Thorburn W. ¹⁴¹	Cataract surgery and quality of life in patients with age related macular degeneration.	Andere Thematik
Lundström M, Brege KG, Floren I, Kertes PJ. ¹⁴⁰	Cataract surgery and quality of life in patients with age-related macular degeneration.	Andere Thematik
Mallah MK, Hart PM, McClure M, Stevenson MR, Silvestri G, White ST, Chakravarthy U. ¹⁴³	Improvements in measures of vision and self-reported visual function after cataract extraction in patients with late-stage age-related maculopathy.	Andere Thematik
Mangione CM, Orav EJ, Lawrence MG, Phillips RS, Seddon JM, Goldman L. ¹⁴⁴	Prediction of visual function after cataract surgery. A prospectively validated model.	Andere Thematik
Manocha M, Sheils C, Bruch S, Green K, Johnson M, Bates D, Marcus D. ¹⁴⁵	Cataract development and lens dose measurements in the radiation of age-related macular degeneration (ROARMD) study	Andere Thematik
Margrain TH, Boulton M, Marshall J, Sliney DH. ¹⁴⁷	Do blue light filters confer protection against age-related macular degeneration?	Andere Thematik
McDonnell PJ, Patel A, Green WR. ¹⁴⁹	Comparison of intracapsular and extracapsular cataract surgery. Histopathologic study of eyes obtained postmortem.	Andere Thematik
Meyers SM, Ostrovsky MA, Bonner RF. ¹⁵⁰	A model of spectral filtering to reduce photochemical damage in age-related macular degeneration.	Keine Studie sondern Modell
Milton RC, Clemons TE, Kurinij N, Sperduto RD. ¹⁵¹	Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the age-related eye disease study (AREDS) - AREDS report no.19.	Andere Thematik
Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A. ¹⁵⁴	Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia.	Andere Thematik
Mitchell P, Hayes P, Wang JJ. ¹⁵³	Visual impairment in nursing home residents: the Blue Mountains Eye Study.	Andere Thematik
Mitchell P, Wang JJ. ¹⁵⁵	Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study.	Andere Thematik
Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, Kiyohara Y, Oshima Y, Ishibashi T, Nose Y. ¹⁵⁶	Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study.	Andere Thematik
Munoz BE, West SK, Klein R. ¹⁵⁸	Prevalence and risk factors for age related macular degeneration in a population based sample of us hispanics: proyecto ver.	Abstract, keine zeitliche Sequenz
Oday DM, Dams AJ, Cassem EH, Donlon JV, Doughman DJ, Friedman DB, Glynnmilley C, Knopf HL, Whitaker B, Mazzaferri EL, Obstbaum SA, Pappas CJ, Skinner EN, Sommer A, Terry AC, Vader LA, Weber JR, Wong IG. ¹⁶⁷	Management of functional impairment due to cataract in adults.	Andere Thematik
Panchapakesan J, Rochtchina E, Mitchell P. ¹⁶⁸	Five-year change in visual acuity following cataract surgery in an older community: The Blue Mountains Eye Study.	Andere Thematik
Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, Pararajasegaram R, Etya'ale D, Négrel AD, Resnikoff S. ¹⁶⁹	2002 Global update of available data on visual impairment: A compilation of population-based prevalence studies.	Andere Thematik

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische und ethische Publikationen

Autor / Quelle	Titel	Ausschlussgrund
Pauleikhoff D, Koch JM. ¹⁷¹	Prevalence of age-related macular degeneration.	Andere Thematik
Pham TQ, Wang JJ, Maloof A, Mitchell P. ¹⁷³	Cataract surgery in patients with age-related maculopathy: preoperative diagnosis and postoperative visual acuity.	Andere Thematik
Pham TQ, Wang JJ, Maloof A, Mitchell P. ¹⁷²	Diagnostic agreement in ophthalmology resident assessment of age-related maculopathy lesions in eyes before and after cataract surgery	Andere Thematik
Phillips KA, Cockrum PC, Kennedy RH. ¹⁷⁴	Worldwide blindness and prevention guidelines for front-line practitioners.	Andere Thematik
Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Zalish M, Oliver M. ¹⁷⁸	Development of exudative age-related macular degeneration after cataract surgery.	Nicht systematisch
Puent BD, Klein BEK, Klein R, Cruickshanks KJ, Nondahl DM. ¹⁸⁰	Eye care utilization in the Beaver Dam Eye Study.	Andere Thematik
Rahman I, Jones NP. ¹⁸¹	Long-term results of cataract extraction with intraocular lens implantation in patients with uveitis.	Andere Thematik
Robman L, McNeil J, Dimitrov P, Dowrick A, Tikellis G, Nicolas C, Cameron J, Guymer R, McGrath B, McCarty C. ¹⁸²	Methodology of the cardiovascular health and age-related maculopathy (CHARM) study.	Andere Thematik
Rodríguez AA, Olson MD, Miller KM. ¹⁸³	Bilateral blindness in a monocular patient after cataract surgery.	Andere Thematik
Sackett CS, Schenning S. ¹⁸⁷	The age-related eye disease study: the results of the clinical trial.	Andere Thematik
Seddon JM, Chen CA. ¹⁸⁹	The epidemiology of age-related macular degeneration.	Nicht systematisch
Shuttleworth GN, Luhishi EA, Harrad RA. ¹⁹⁰	Do patients with age related maculopathy and cataract benefit from cataract surgery?	Andere Thematik
Smith BT, Belani S, Ho AC. ¹⁹³	Light energy, cataract surgery, and progression of age-related macular degeneration	Nicht systematisch
Snow KK, Seddon JM. ¹⁹⁴	Age-related eye diseases: impact of hormone replacement therapy, and reproductive and other risk factors.	Andere Thematik
Spalton D, Koch D. ¹⁹⁵	The constant evolution of cataract surgery.	Andere Thematik
Sparrow JR, Miller AS, Zhou JL. ¹⁹⁶	Blue light-absorbing intraocular lens and retinal pigment epithelium protection in vitro.	Andere Thematik
Sperduto RD, Milton RC, Lindblad AS, Klein BEK, Ferris FL, Clemons TE. ¹⁹⁹	Risk factors associated with age-related nuclear and cortical cataract - A case-control study in the age-related eye disease study, AREDS Report No. 5.	Andere Thematik
Squirrell D, Bhola R, Bush J, Winder S, Talbot JF. ²⁰⁰	A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes.	Andere Thematik
Squirrell D, Bhola R, Bush J, Winder S, Talbot JF, Hykin PG. ²⁰¹	Prospective, case-controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes.	Andere Thematik

Fortsetzung: Ausgeschlossene medizinische und ethische Publikationen

Autor / Quelle	Titel	Ausschlussgrund
Stifter E, Sacu S, Weghaupt H. ²⁰³	Functional vision with cataracts of different morphologies: comparative study.	Andere Thematik
Stolba U, Velikay M, Binder S, Wedrich A. ²⁰⁴	Der Einfluss der Kataraktoperation auf exsudative Veränderungen der Makula.	Nicht systematisch
Taylor HR, Keeffe JE, Vu HT, Wang JJ, Rochtchina E, Pezzullo ML, Mitchell P. ²⁰⁶	Vision loss in Australia.	Andere Thematik
Tennant MT, Connolly BP. ²⁰⁷	Cataract surgery in patients with retinal disease.	Nicht systematisch
Thylefors B, Négrel AD, Pararajasegaram R. ²⁰⁸	Epidemiologic aspects of global blindness prevention.	Andere Thematik
Trotter WL, Miller KM. ²¹¹	Outcomes of cataract extraction in functionally monocular patients. Case-control study.	Andere Thematik
Tso MO. ²¹²	Pathogenetic factors of aging macular degeneration.	Andere Thematik
van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, Pameyer JH, de Jong PT. ²¹³	Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens.	Keine zeitliche Sequenz
van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. ²¹⁴	Epidemiology of age-related maculopathy: a review.	Nicht systematisch
Varez-Rivera G, Flores-Orta H, Flores-Orta R, Mozas-Davila D, Villar-Kuri J, de Regil M, Ambesi-Impiombato M, Ibarra-Ponce N, Quiroz-Mercado H. ²¹⁵	Visual results and follow up of patients with age related macular degeneration operated of phacoemulsification and intraocular lens implantation with and without triamcinolone acetonide.	Andere Thematik
Varma R, Paz SH, Azen SP, Klein R, Globe D, Torres M, Shufelt C, Preston-Martin S. ²¹⁷	The Los Angeles Latino Eye Study: Design, methods, and baseline data.	Andere Thematik
Varma R, Paz SH, Azen SP, Ganley JP. ²¹⁶	The Los Angeles Latino eye study: Design, methods, and baseline data.	Andere Thematik
Velez G, Weiter JJ. ²¹⁸	Cataract extraction and age-related macular degeneration: associations, diagnosis and management.	Nicht systematisch
Veraart C, Duret F, Brelén M, Oozeer M, Delbeke J. ²¹⁹	Vision rehabilitation in the case of blindness.	Andere Thematik
Vingerling JR, Klaver CCW, Hofman A, de Jong PTVM. ²²²	Cataract-extraction and age-related macular degeneration - The Rotterdam Study.	Abstract, keine zeitliche Sequenz
Vingerling JR, Klaver CCW, Hofman A, de Jong PTVM. ²²¹	Cataract extraction and age-related macular degeneration: The Rotterdam Study.	Abstract, keine zeitliche Sequenz
Wang JJ, Mitchell PG, Cumming RG, Lim R. ²²⁵	Cataract and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study.	Keine zeitliche Sequenz
West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Munoz B, Fine SL, Taylor HR. ²²⁶	Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration	Andere Thematik
Wong TY. ²²⁷	Regular review - Effect of increasing age on cataract surgery outcomes in very elderly patients.	Andere Thematik
Wu J, Fraser-Bell S, Klein R, Varma R. ²²⁸	Ocular risk factors for age-related macular degeneration. The Los Angeles Latino Eye Study (LALES).	Abstract, keine zeitliche Sequenz
Young RW. ²²⁹	Solar radiation and age-related macular degeneration.	Andere Thematik

6.5.2.2 Ausgeschlossene ökonomische Publikationen

Autor / Quelle	Titel	Ausschlussgrund
Afsar AJ, Woods RL, Patel S, Rogan F, Wykes W. ²	Economic costs of cataract surgery using a rigid and a foldable intraocular lens.	Anderer Thematik
Brown GC, Brown MM, Sharma S, Brown H, Tasman W. ²¹	Incremental cost effectiveness of laser photocoagulation for subfoveal choroidal Neovascularization	Anderer Thematik
Brown MM. ²²	Editorial: The negative study	Kein ökonomischer Bezug
Brown MM, Brown GC. ²³	How to interpret a healthcare economic analysis	Anderer Thematik
Brown MM, Brown GC, Sharma S. ²⁴	The value component of evidence-based medicine: Cost-effective analysis: Cataract surgery and sensitivity analysis.	Anderer Thematik
Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J. ²⁵	Health care economic analyses and value-based medicine.	Anderer Thematik
Busbee BG, Brown GC, Brown MM. ³¹	Cost-effectiveness of ocular interventions.	Anderer Thematik
Busbee BG, Brown MM, Brown GC, Sharma S. ³²	Cost-Utility Analysis of Cataract Surgery in the Second Eye.	Anderer Thematik
Clayton RM, Cuthbert J, Seth J, Phillips CI, Bartholomew RS, Reid JM. ⁴⁴	Epidemiological and other studies in the assessment of factors contributing to cataractogenesis.	Anderer Thematik
Cohen MM, Constable JI. ⁴⁶	Age-related macular degeneration and its possible prevention [6].	Kein ökonomischer Bezug
Coleman AL. ⁴⁷	Applying evidence-based medicine in ophthalmic practice.	Anderer Thematik
Comer GM, Ciulla TA, Heier JS, Criswell MH. ⁴⁸	Future pharmacological treatment options for nonexudative and exudative age-related macular degeneration.	Anderer Thematik
Dana MR, Tielsch JM, Enger C, Joyce E, Santoli JM, Taylor HR. ⁵⁶	Visual impairment in a rural Appalachian community. Prevalence and causes.	Anderer Thematik
Durrani OM, Meads CA, Murray PI. ⁶⁶	Uveitis: A potentially blinding disease.	Anderer Thematik
Espallargues M, Czoski-Murray CJ, Bansback NJ, Carlton J, Lewis GM, Hughes LA et al. ⁶⁹	The impact of age-related macular degeneration on health status utility values.	Anderer Thematik
Eter N, Holz FG ⁷⁰	Kataraktoperation bei altersabhängiger Makuladegeneration.	Kein ökonomischer Bezug
Evans JR, Henning A, Pradhan D, Foster A, Lagnado R, Poulson A et al. ⁷²	Randomized controlled trial of anterior-chamber intraocular lenses in Nepal: long-term follow-up.	Anderer Thematik
Foran S, Mitchell P, Wang J, Blue Mountains ES. ⁷⁶	Causes and Socio-Economic Predictors of 5-year Incident Visual Impairment and Blindness: The Blue Mountains Eye Study.	Kein ökonomischer Bezug
Hooper CY, Guymer RH. ⁹⁵	New treatments in age-related macular degeneration.	Anderer Thematik
Jacques PF. ¹⁰⁰	The potential preventive effects of vitamins for cataract and age-related macular degeneration.	Anderer Thematik
Kirchhof B. ¹⁰³	Die altersabhängige Makuladegeneration.	Anderer Thematik
Ko GJ, Brown MM, Brown GC. ¹²⁴	The macroeconomics of vitreoretinal diseases.	Anderer Thematik
Lundström M, Brege KG, Floren I, Kertes PJ. ¹⁴⁰	Cataract surgery and quality of life in patients with age-related macular degeneration.	Kein ökonomischer Bezug

Fortsetzung: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen

Autor / Quelle	Titel	Ausschlussgrund
Mainster MA, Sparrow JR. ¹⁴²	How much blue light should an IOL transmit?	Kein ökonomischer Bezug
Margrain TH, Boulton M, Marshall J, Sliney DH. ¹⁴⁷	Do blue light filters confer protection against age-related macular degeneration?	Kein ökonomischer Bezug
Puent BD, Klein BE, Klein R, Cruickshanks KJ, Nondahl DM. ¹⁷⁹	Factors related to vision care in an older adult cohort.	Andere Thematik
Ruit S, Robin AL, Pokhrel RP, Sharma A, DeFaller J. ¹⁸⁴	Extracapsular cataract extraction in Nepal: 2-Year outcome.	Andere Thematik
Ruit S, Robin AL, Pokhrel RP, Sharma A, DeFaller J, Maguire PT. ¹⁸⁵	Long-term results of extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens insertion in Nepal.	Andere Thematik
Russell R. ¹⁸⁶	Bioerodable Eye Implant May Help Treat Macular Edema.	Andere Thematik
Seddon JM, Chen CA. ¹⁸⁹	The epidemiology of age-related macular degeneration.	Andere Thematik
Shuttleworth GN, Luhishi EA, Harrad RA. ¹⁹⁰	Do patients with age related maculopathy and cataract benefit from cataract surgery?	Kein ökonomischer Bezug
Smith AF, Lafuma A, Berdeaux G, Berto P, Brueggenjuergen B, Magaz S et al. ¹⁹²	Cost-effectiveness analysis of PMMA, silicone, or acrylic intra-ocular lenses in cataract surgery in four European countries.	Andere Thematik
Taylor HR, Keeffe JE. ²⁰⁵	World blindness: a 21st century perspective.	Andere Thematik

6.6 Diskussion

6.6.1 Diskussion medizinischer Aspekte

Die senile Katarakt und die AMD sind weltweit verbreitete, wichtige Ursachen für Sehbehinderungen und Blindheit im höheren Erwachsenenalter. Aufgrund der weiterhin steigenden Lebenserwartung wird die Anzahl der Menschen, bei denen gleichzeitig eine Katarakt und eine AMD vorliegen, zunehmen. Besondere Relevanz kommt hierbei dem Zusammenhang zu, zwischen durchgeführter Kataraktextraktion und dem Risiko an einer AMD zu erkranken bzw. dem Risiko eines Fortschreitens der bereits bestehenden Erkrankung. Das Ziel des medizinischen Teil des vorliegenden HTA-Berichts war es, den Einfluss der Kataraktextraktion auf das Entstehen und das Fortschreiten einer AMD anhand der bewerteten Artikel zu überprüfen. An der Darstellung der ausgewerteten Artikel zeigte sich, dass es nur wenig Veröffentlichungen gab, die sich mit der Entwicklung von AMD infolge von Kataraktextraktionen befassten. Das wissenschaftliche Evidenzniveau dieser Artikel war insgesamt nicht sehr hoch. So konnten für den vorliegenden HTA-Bericht keine Studien vom höchsten Evidenzgrad, also randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien (RCT) oder systematische Übersichtsarbeiten (Reviews) zu RCT identifiziert werden. Ausschließlich nicht-randomisierte klinische Studien und longitudinale Beobachtungsstudien, d. h. hier Kohortenstudien, die nur als Evidenzgrad 2 in der fünfstufigen Hierarchie von Evidenzgraden für Studientypen eingestuft werden, konnten ausgewertet werden³³.

6.6.1.1 Qualität der Ergebnisse der Literaturrecherche

Klassifikation des Schweregrads einer AMD

Es wurden in den letzten Jahren einige Standards zur Klassifikation des Schweregrads einer AMD aufgesetzt und weiterentwickelt. Nicht alle in dem hier vorliegenden HTA-Bericht berücksichtigten Studien richteten sich nach diesen Standards. Nur in den drei epidemiologischen Studien wurde das gleiche standardisierte „Wisconsin Age-related maculopathy grading system“ verwendet, auch wenn es teilweise modifiziert worden war. Die klinischen Studien verwendeten ihre eigenen Definitionen und Schweregradklassifikationen, die allerdings ausführlich erläutert und definiert wurden. Alle Klassifikationssysteme beruhten auf der Anzahl harter und weicher Drusen sowie der Größe der betroffenen

Fläche. Sie unterschieden sich hauptsächlich bei der Anzahl der definierten Schweregrade, wobei dies für den vorliegenden HTA-Bericht von keiner großen Bedeutung war. Die hier gewählte Einteilung der AMD in zwei Klassen ließ sich auf alle berücksichtigten Studien anwenden und umfasste unter dem Begriff „Spätformen“ sowohl die feuchte Form der AMD als auch die geographische Atrophie und unter dem Begriff „Frühformen“ alle anderen, geringer ausgeprägten Formen, ungeachtet der möglicherweise vorhandenen Einteilung in leichte und moderate Formen in den ursprünglichen Publikationen. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien war damit möglich und sinnvoll. Auch das unterschiedliche Vorgehen bei Klassifikation, entweder anhand von Fundusfotos oder während der klinischen Untersuchung, wurde nicht als Beeinträchtigung der Vergleichbarkeit gewertet, da es keinen Einfluss auf die Validität gehabt haben sollte.

Erfassung von Katarakt und Kataraktextraktion

Die epidemiologischen Studien untersuchten neben dem Zusammenhang von Kataraktextraktion und AMD auch den Zusammenhang von Katarakten, ihren verschiedenen Subtypen und der Entwicklung einer AMD. Die Ergebnisse hierzu waren keinesfalls einheitlich. In der „Beaver Dam Eye“-Studie fand sich nach zehn Jahren ein deutlich positiver Zusammenhang zwischen prävalenten Katarakten, speziell nukleären Katarakten, zu „Baseline“ und der Inzidenz von Frühformen der AMD. Eine positive Assoziation bestand auch zu einzelnen Befunden, wie weichen Drusen und abnormer Pigmentierung¹¹⁶. Tendenziell zeigten sich bereits nach fünf Jahren ähnliche Zusammenhänge¹¹³, die allerdings in keinem Fall statistische Signifikanz aufwiesen. Auch in der „Copenhagen City“-Augenstudie wurde eine signifikant größere Häufigkeit von Katarakten in den Probandengruppen mit inzidenter AMD, besonders ausgeprägt in der Gruppe mit inzidenten Spätformen, beobachtet³⁰. Im Gegensatz dazu zeigte sich sowohl in der amerikanischen Framingham Augenstudie als auch in der australischen „Blue Mountains“-Augenstudie eine verringerte Häufigkeit von AMD bei nukleären Linsentrübungen^{198, 225}. Einzig Klein et al.¹¹⁶ diskutierten eine mögliche Wechselwirkung zwischen Katarakt und der daraus folgenden Extraktion, die allerdings aufgrund des unterschiedlichen Einflussmusters beider Faktoren als nicht relevant erachtet wurde. Da der Zusammenhang zwischen Katarakten und AMD aus den gesichteten Studien nicht klar hervorging, waren die Autoren des vorliegenden HTA-Berichts der Meinung, dass Confounding durch den vormaligen Kataraktstatus nicht ausgeschlossen werden konnte. Wang et al.²²⁴ präsentierten in ihrer Auswertung des gepoolten Datensatzes aus der „Beaver Dam“- und „Blue Mountains“-Augenstudie keine Häufigkeiten zu Katarakten und gingen auch nicht auf einen möglichen Zusammenhang mit der AMD ein.

In der klinischen Studie von Armbrecht et al.⁹ wurde die Kataraktschwere bei allen Probanden erhoben. Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Häufigkeit schwerer Ausprägungen zwischen den Gruppen, die allerdings im weiteren Verlauf nicht berücksichtigt wurden und deren möglicher Einfluss somit in den Ergebnissen nicht repräsentiert war. Pollack et al.¹⁷⁷ schlossen Patienten in ihre Studie ein, die eine komplikationslose Kataraktextraktion gehabt hatten, machten aber gar keine Angaben über die Schwere oder die Art der diagnostizierten Katarakt. Auch über den Linsenstatus des zweiten Auges, das in dieser Studie als Kontrolle diente, wurde keine Aussage getroffen. Erst im zweiten Teil der Studie¹⁷⁶, für den ein Teil der Patienten sich einer weiteren Kataraktextraktion am anderen Auge unterzog, war klar, dass als Kontrolle das aphakische erste Auge diente. Über die Kataraktschwere des zweiten Auges wurden allerdings auch hier keine Angaben gemacht, so dass auch in dieser Studie der mögliche Einfluss der Kataraktschwere oder des Katarakttyps nicht berücksichtigt werden konnte.

In keine der Studien ging eine Beschreibung der verwendeten Kunstlinsen ein, so dass im Rahmen dieses HTA-Berichts keine Aussage zu möglichen Unterschieden gemacht werden konnten. Speziell eine mögliche protektive Wirkung der modernen blaulichtfilternden Linsen konnte nicht beurteilt werden.

Zeitlicher Zusammenhang zwischen Kataraktextraktion und AMD-Entstehung bzw. -Progression

Ein häufiger Ausschlussgrund sowohl für epidemiologische als auch klinische Studien war die Erfassung reiner Prävalenzdaten. In den meisten Fällen handelte es sich hierbei um eine zeitgleiche Erfassung der Aphakie und der AMD. Eine zeitliche Sequenz aus Kataraktextraktion und nachfolgender AMD-Entstehung bzw. -Progression war hieraus nicht abzuleiten, weshalb diese Studien auch keinen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang liefern konnten und ausgeschlossen wurden.

Auffällig war weiterhin die sehr unterschiedliche Nachbeobachtungszeit der eingeschlossenen Studien, die sich weitestgehend an den gegebenen Möglichkeiten zu orientieren schien und in keinem Fall auf einer inhaltlichen Begründung basierte. Im Rahmen der epidemiologischen Studien wurden AMD-Inzidenzen nach fünf, zehn und 14 Jahren Nachbeobachtungszeit bestimmt, während die klinischen Studien eine Nachbeobachtungszeit von höchstens einem Jahr aufwiesen. In der klinischen Studie von Pollack et al.¹⁷⁶ diente zudem das zuerst operierte Auge im zweiten postoperativen Jahr bereits wieder als Kontrolle für das anschließend operierte zweite Auge. Es fand sich in keiner Publikation eine Angabe zur erwarteten Latenzzeit von Kataraktextraktion bis zum Entstehen oder dem Fortschreiten einer AMD, so dass es auch nicht möglich war zu beurteilen, welche Beobachtungszeit notwendig und sinnvoll erschien. Darüber hinaus machen diese unterschiedlichen Beobachtungszeiten eine Vergleichbarkeit der Studien schwierig und es blieb unklar, ob es sich um dieselben Pathomechanismen handelte, die den Erwartungen in den verschiedenen Studien zugrunde lagen.

Studiengröße (Fallzahl)

Ein großes Problem der beiden eingeschlossenen klinischen Studien waren die sehr geringen Fallzahlen. Eine plausible Fallzahlschätzung vor Beginn der Studien wäre sinnvoll und notwendig gewesen. Statistisch signifikante Ergebnisse zu entdecken wäre aufgrund der geringen Studiengröße sicherlich schwierig oder gar unmöglich gewesen. Wohl auch aus diesem Grund, wurde in beiden Studien keine statistische Testung durchgeführt, sondern die Ergebnisse rein deskriptiv präsentiert, womit auch im Rahmen dieses HTA-Berichts keinerlei Aussage über die Signifikanz der berichteten Unterschiede möglich war.

Randomisierung

Für den vorliegenden HTA-Bericht konnten keine randomisierten Studien identifiziert werden. Da die Kataraktextraktion die einzige Möglichkeit ist eine Katarakt zu therapieren, wurde auch im Rahmen der eingeschlossenen klinischen Studien die Indikation zur Therapie nach klinischen Gesichtspunkten gestellt. Einem Teil der Patienten die notwendige Operation vorzuenthalten wäre kaum durchführbar und ethisch nicht vertretbar gewesen, weshalb das Kriterium „fehlende Randomisierung“ kein Ausschlusskriterium war. Durch die fehlende Randomisierung ergaben sich in beiden eingeschlossenen klinischen Studien deutliche Unterschiede bereits zum Studienbeginn zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Probleme ergaben sich daraus, dass diese Unterschiede im weiteren Verlauf der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Zudem konnte der Einfluss von unbekanntem Confoundern nicht abgeschätzt werden.

Verblindung

Eine Verblindung ist v. a. bei Medikamentenstudien problemlos durchführbar und soll verhindern, dass das Wissen über die Art der durchgeführten Intervention die Studienteilnehmer oder -ärzte während der Beobachtungszeit beeinflussen kann. Für die Fragestellung der behandelten Studien des vorliegenden HTA-Berichts wäre eine Verblindung bezüglich der Intervention auch im Sinn einer Einfachverblindung, bei der nur der Proband uninformiert bleibt, sicher schwierig oder gar nicht durchzuführen gewesen, weshalb auch das Kriterium „fehlende Verblindung“ kein Ausschlusskriterium war. In der Studie von Armbrrecht et al.^{9, 8} war allerdings die Makulabeurteilung im „Follow-Up“ verblindet gegenüber der ersten Untersuchung, so dass hier eine Beeinflussung der Erhebung der Zielgröße durch mögliches Vorwissen weitestgehend ausgeschaltet wurde.

Confounder

Um valide Ergebnisse zu erhalten, muss in einer Studie der Einfluss von Confoundern möglichst ausgeschlossen werden. Die eingeschlossenen epidemiologischen Studien kontrollierten in adäquater Weise für verschiedene bekannte Confounder. Wie bereits oben diskutiert, wurde allerdings eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch den vormaligen Kataraktstatus nicht angemessen berücksichtigt. Darüber hinaus galt auch hier, wie für alle epidemiologischen Studien, dass der Einfluss von unbekanntem Confoundern nicht erfasst werden konnte. Auch die klinischen Studien waren durch die fehlende Randomisierung von dem Problem des möglichen Confoundings betroffen, wie bereits unter dem Punkt Randomisierung diskutiert wurde.

6.6.1.2 Beantwortung der Forschungsfragen

Trägt die Kataraktoperation zu einer Erstmanifestation einer AMD bei?

Nur die „Beaver Dam Eye“- und die „Copenhagen City Eye“-Studie untersuchten das Risiko einer Erstmanifestation einer AMD nach Kataraktextraktion. Beide fanden numerisch erhöhte Inzidenzen,

die allerdings trotz großer Fallzahlen keine statistische Signifikanz erreichten. Die vorhandene Evidenz war damit nicht ausreichend, um die Frage nach einem Beitrag der Kataraktoperation zur Erstmanifestation der AMD zu beantworten.

Führt die Kataraktoperation zu einer Progression der Frühform der AMD?

Alle eingeschlossenen Studien befassten sich mit dem Einfluss der Kataraktextraktion auf die Progression einer vorbestehenden AMD, wobei sich die genauen Fragestellungen unterschieden und deshalb die Vergleichbarkeit einschränkten. Die „Beaver Dam Eye“-Studie fand ein signifikant erhöhtes Risiko für die Progression zu einer Spätform bei vorbestehender Frühform der AMD sowohl nach fünf als auch nach zehn Jahren. In dem Abstract zur AREDS-Studie wurde zur gleichen Fragestellung ein vergleichbares Risiko für beide Gruppen berichtet. Die beiden anderen epidemiologischen Publikationen zur gepoolten Auswertung von „Beaver Dam“- und „Blue Mountains“- sowie zur „und zur „Copenhagen City“-Augenstudie berichteten die Inzidenz von Spätformen der AMD, ohne dabei explizit nur Probanden mit prävalenter Frühform zum Zeitpunkt der Kataraktoperation einzuschließen, wobei diese dennoch die Mehrheit aller Betroffenen ausmachten, weshalb diese Ergebnisse auch an dieser Stelle berücksichtigt werden sollten. Beide fanden numerische erhöhte Raten an Progressionen, wobei diese Unterschiede für keine der Einzelstudien signifikant waren. In den klinischen Studien wurde einmal ein erhöhtes Risiko für Progressionen und einmal ein gleich bleibendes Risiko nach Kataraktextraktion beobachtet. Statistische Testung fand jeweils nicht statt. Die Mehrheit der Studien zeigte eine Tendenz in die gleiche Richtung, so dass hier, trotz aller methodischer Mängel der Einzelstudien, ein Hinweis auf einen fördernden Einfluss der Kataraktextraktion auf die Progression einer Frühform der AMD angenommen werden konnte.

Kommt es bei Vorliegen einer Spätmanifestationsform der AMD zu einer weiteren Verschlechterung durch die Kataraktoperation?

Nur eine der beiden klinischen Studien untersuchte das Risiko einer Verschlechterung der AMD, wenn bereits eine Spätform vorlag. Diese Studie fand keinen Zusammenhang mit der Kataraktextraktion, wobei die Anzahl der Probanden mit prävalenter Spätform sehr gering war. Die vorhandene Evidenz war damit nicht ausreichend um die Frage nach einem Beitrag der Kataraktoperation zur Progression einer Spätform der AMD zu beantworten.

6.6.1.3 Weiterer Forschungsbedarf

Zur Auswirkung der Kataraktextraktion auf das Entstehen oder Fortschreiten einer AMD konnten aus den vorhandenen Studien keine eindeutigen medizinischen Aussagen gewonnen werden. Nur zur Frage nach den Auswirkungen der Kataraktoperation auf die Progression bereits bestehender Frühformen der AMD lagen mehrere Studien vor, die allerdings zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen und aufgrund von methodischen Limitationen nur eingeschränkte Evidenz liefern konnten. Um eine Aussage zum Einfluss der Kataraktextraktion auf das Entstehen einer AMD und auf das Fortschreiten bestehender Spätformen treffen zu können, lag insgesamt zu wenig Evidenz vor. Insofern besteht dringender Forschungsbedarf für die Durchführung vor allem von klinischen Studien, die sich gezielt mit diesen Fragestellungen als Haupthypothese befassen. Diese Studien sollten über eine ausreichende Fallzahl verfügen und zumindest gegenüber der Zielgröße verblindet sein. Ebenso sollte in angemessener Weise für mögliches Confounding kontrolliert und der Einfluss weiterer Faktoren mit geeigneter Methodik gründlich untersucht werden.

6.6.2 Diskussion ökonomischer Aspekte

Es konnten keine Publikationen mit einem ökonomischen Bezug identifiziert werden. Auf Grund der fehlenden gesundheitsökonomischen Publikationen, kann die Fragestellung nach Beeinflussung der Kosteneffektivität von Kataraktoperationen durch die Möglichkeit des Entstehens oder des Fortschreitens einer AMD bzw. der Kosteneffektivität einer AMD-Behandlung durch Kataraktoperationen nicht beantwortet werden. Die ökonomischen und gesundheitspolitischen Konsequenzen durch mögliche Auswirkungen von Kataraktoperationen auf die AMD konnten nicht identifiziert werden. Das Fehlen der validen medizinischen Ergebnisse macht eine tendenzielle Aussage zu ökonomischen Fragestellungen dieses HTA-Berichts nicht möglich.

Um die ökonomischen Fragen des untersuchten kausalen Zusammenhangs zwischen Kataraktoperationen und AMD zu beantworten, besteht weiterer Forschungsbedarf in Form von Kosten- und Kosteneffektivitätsstudien. Das Vorliegen von epidemiologischen und klinischen Studien mit hohem

Evidenzgrad sowie signifikanten Ergebnissen würde eine gesundheitsökonomische Modellierung zur Einschätzung der ökonomischen Auswirkungen für das deutsche Gesundheitssystem ermöglichen.

6.6.3 Diskussion ethischer, sozialer und juristischer Aspekte

Im Rahmen dieses HTA-Berichts konnten von den Autoren keine themenbezogenen Publikationen mit relevanten ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten identifiziert werden. Ethische Implikationen ergeben sich aus dem zunehmend häufigeren Zusammentreffen der beiden Diagnosen Katarakt und AMD und der Tatsache, dass aktuell zur Nutzen-Risiko-Relation von Kataraktextraktionen bei diesen Patienten Unsicherheit herrscht und zu wenig gesicherte Erkenntnisse bestehen. Die behandelnden Ärzte sind hier vollständig angewiesen auf ihre persönlichen Einschätzungen und Erfahrungen, weshalb die Forderung nach weiteren Studien umso mehr Dringlichkeit gewinnt. Insbesondere ist es unter ethischen Aspekten auch unumgänglich weitere patientenbezogene und rein subjektive Faktoren, wie Lebenszufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität, im Rahmen dieser Studien zu erfassen.

6.7 Schlussfolgerung / Empfehlung

Die Analyse der Datenlage zur Entwicklung und Progression einer AMD infolge einer Kataraktextraktion zeigte, dass die vorhandenen Informationen nicht ausreichend sind, um zu einer eindeutigen medizinischen Schlussfolgerung zu gelangen. Es werden dringend klinische Studien benötigt, die eine ausreichende Patientenzahl und Studiendauer aufweisen und adäquat für Störgrößen wie Alter und Kataraktstärke kontrollieren. Nach Klärung des medizinischen Sachverhalts können und sollen auch ökonomische, ethische, soziale und juristische Aspekte der Fragestellung untersucht werden. Aufgrund der genannten Argumente erscheint es den Autoren sinnvoll, dass ein HTA-Bericht zur Frage des Einflusses einer Kataraktextraktion auf die Entstehung und das Fortschreiten einer AMD zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt wird, wenn ausreichend wissenschaftliche Literatur zum Thema vorliegt.

7 Literaturverzeichnis

1. Abitbol O, Nghiem-Buffet MH, Fajnkuchen F, Chaine G. Cataract and age-related macular degeneration: A retrospective study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003; 44: U422.
2. Afsar AJ, Woods RL, Patel S, Rogan F, Wykes W. Economic costs of cataract surgery using a rigid and a foldable intraocular lens. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2001; 21(4): 262-267.
3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Controlled clinical trials* 1999; 20(6): 573-600.
4. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000; 107(12): 2224-2232.
5. Alio JL, Artola A, Ruiz-Moreno JM, Ismail MM, Ayala MJ. Accuracy of the potential acuity meter in predicting the visual outcome in cases of cataract associated with macular degeneration. *European journal of ophthalmology* 1993; 3(4): 189-192.
6. Alió JL, Mulet EM, Ruiz-Moreno JM, Sanchez MJ, Galal A. Intraocular telescopic lens evaluation in patients with age-related macular degeneration. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2004; 30(6): 1177-1189.
7. Amato MM, Stoll SB, Adi MA. Potential acuity pinhole (PAP) to predict visual outcome after cataract surgery in patients with co-existing ocular disease. *IOVS* 2000; 41(4): S6.
8. Armbrecht AM, Findlay C, Aspinall PA, Hill AR, Dhillon B. Cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: one-year outcomes. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2003; 29(4): 686-693.
9. Armbrecht AM, Findlay C, Kaushal S, Aspinall P, Hill AR, Dhillon B. Is cataract surgery justified in patients with age related macular degeneration? A visual function and quality of life assessment. *The British journal of ophthalmology* 2000; 84(12): 1343-1348.
10. Armbrecht AM, Findlay C, Kaushal S, Aspinall P, Hill AR, Dhillon B, Chew EY. Is cataract surgery justified in patients with age-related macular degeneration? *Evidence-Based Eye Care* 2001; 2(3): 136-137.
11. Arnarsson A, Jonasson F, Sasaki H, Ono M, Jonsson V, Kojima M, Katoh N, Sasaki K, Reykjavik Eye Study Group. Risk factors for nuclear lens opacification: the Reykjavik Eye Study. *Dev Ophthalmol* 2002; 35: 12-20.
12. Arnarsson AM, Jonasson F, Sverrisson T, Sigurdsson H, Stefansson E, Gislason I, Sasaki K, Sasaki H, Reykjavik Eye Study group. Risk factors for age-related maculopathy - The Reykjavik Eye Study. *ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner* 2002; 2002: Abstract.
13. Augustin AJ: *Augenheilkunde*, 2. Auflage ed. Berlin, Heidelberg, New York, 2001.
14. Bergman B, Nilsson-Ehle H, Sjöstrand J. Ocular changes, risk markers for eye disorders and effects of cataract surgery in elderly people: A study of an urban Swedish population followed from 70 to 97 years of age. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2004; 82(2): 166-174.
15. Bernth-Petersen P, Ehlers N. Cataract extraction in the 'nineties'. *Acta ophthalmologica* 1983; 61(3): 392-396.
16. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. Anti-Aging-Vorsorge kann das Augenlicht retten. (10.02.2006).
17. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. Statistische Datenbank: Augenkrankheiten. (10.04.2006).
18. BQS - Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung. (02.02.2006).
19. Braunstein RE, Sparrow JR. A blue-blocking intraocular lens should be used in cataract surgery. *Archives of ophthalmology* 2005; 123(4): 547-549.
20. Brown GC, Brown MM. Cost-utility analysis: The foundation of value-based medicine - The dramatic effect of discounting: The value component of evidence-based medicine. *Evidence-Based Eye Care* 2004; 5(3): 180-184.

21. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Brown H, Tasman W. Incremental cost effectiveness of laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2000; 107: 1374-1380.
22. Brown MM. Editorial: The negative study. *Evidence-Based Eye Care* 2001; 2(2): 71-73.
23. Brown MM, Brown GC. How to interpret a healthcare economic analysis. *Current opinion in ophthalmology* 2005; 16(3): 191-194.
24. Brown MM, Brown GC, Sharma S. The value component of evidence-based medicine: Cost-effective analysis: Cataract surgery and sensitivity analysis. *Evidence-Based Eye Care* 2001; 2(1): 55-59.
25. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J. Health care economic analyses and value-based medicine. *Survey of Ophthalmology* 2003; 48(N2): 204-223.
26. Brunner S, Falkner CI, Krebs I, Abri A, Binder S. Cataract extraction in age-related macular degeneration: The ECAM-study - an ongoing trial. In: *Macula: diagnosis, treatment and future trends* 2004: 123-131.
27. Brunner S, Krebs I, Stolba U, Falkner CI, Binder S, Bauer P. Cataract surgery in nonexsudative age-related macular - First results of a prospective, randomized, multicenter trial (ECAM-1). *IOVS* 2005; 46(Suppl. S): 195.
28. Brunner S, Krebs I, Stolba U, Falkner CJ, Binder S, Bauer P. Cataract surgery in nonexsudative age-related macular - First results of a prospective, randomized, multicenter trial (ECAM-1). *Investigative ophthalmology & visual science* 2005; 46: U35.
29. Brunner S, Stolba U, Abri A, Falkner C, Manivannan A, Bauer P, Binder S. „Beeinflusst eine extrakapsuläre Kataraktextraktion den Verlauf der altersabhängigen Makuladegeneration (EKAM)?“ - Darstellung einer anlaufenden Studie. *Spektrum der Augenheilkunde* 2001; 15(5): 178-180.
30. Buch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2005; 83(4): 409-418.
31. Busbee BG, Brown GC, Brown MM. Cost-effectiveness of ocular interventions. *Current opinion in ophthalmology* 2003; 14(3): 132-138.
32. Busbee BG, Brown MM, Brown GC, Sharma S. Cost-Utility Analysis of Cataract Surgery in the Second Eye. *Ophthalmology* 2003; 110(12): 2310-2317.
33. Centre of Evidence-based Medicine. Levels of Evidence. (10.07.2006).
34. Chaine G, Hullo A, Sahel J, Soubrane G, Espinasse-Berrod MA, Schutz D, Bourguignon C, Harpey C, Brault Y, Coste M, Moccatti D, Bourgeois H. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 1998; 82(9): 996-1002.
35. Chan CW, Billson FA. Visual disability and major causes of blindness in NSW: a study of people aged 50 and over attending the Royal Blind Society 1984 to 1989. *Australian and New Zealand journal of ophthalmology* 1991; 19(4): 321-325.
36. Chang A, Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ. Prevalence and associations of epiretinal membranes: Blue Mountains Eye Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1996; 37(3): S101.
37. Chew E. Results of the age-related eye disease study (AREDS). In: *American Academy of Optometry* 2001: 132.
38. Chia EM, Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, Ojaimi E, Wang JJ. Prevalence and causes of 10-year incident visual impairment in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *IOVS* 2004; 45(Suppl. 1): U411.
39. Chia EM, Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, Ojaimi E, Wang JJ. Prevalence and causes of 10-year incident visual impairment in an older population: The blue mountains eye study. *IOVS* 2005; 46(Suppl. S): 1127.
40. Chia EM, Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, Cumming RR, Mitchell P. Impact of Bilateral Visual Impairment on Health-Related Quality of Life: The Blue Mountains Eye Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2004; 45(1): 71-76.

41. Christen WG, Glynn RJ, Ajani UA, Schaumberg DA, Buring JE, Hennekens CH, Manson JE. Smoking Cessation and Risk of Age-Related Cataract in Men. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2000; 284(6): 713-716.
42. Christen WG, Liu S, Schaumberg DA, Buring JE. Fruit and vegetable intake and the risk of cataract in women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 81(6): 1417-1422.
43. Ciulla TA, Hammond BR, Jr. Macular pigment density and aging, assessed in the normal elderly and those with cataracts and age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2004; 138(4): 582-587.
44. Clayton RM, Cuthbert J, Seth J, Phillips CI, Bartholomew RS, Reid JM. Epidemiological and other studies in the assessment of factors contributing to cataractogenesis. *Ciba Foundation symposium* 1984; 106: 25-47.
45. Clemons TE, Chew EY, Bressler SB, McBee W, Sharma S. National Eye Institute visual function questionnaire in the age-related eye disease study (AREDS). *Evidence-Based Eye Care* 2003; 4(3): 174-175.
46. Cohen MM, Constable IJ. Age-related macular degeneration and its possible prevention [6]. *Medical Journal of Australia* 2005; 182(6): 310-311.
47. Coleman AL. Applying evidence-based medicine in ophthalmic practice. *American Journal of Ophthalmology* 2002; 134(4): 599-601.
48. Comer GM, Ciulla TA, Heier JS, Criswell MH. Future pharmacological treatment options for nonexudative and exudative age-related macular degeneration. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2005; 10(1): 119-135.
49. Constable IJ. Age-related macular degeneration and its possible prevention. *Medical Journal of Australia* 2004; 181(9): 471-472.
50. Cotter SA, Torres M, Lai M, Hahn S, Varma R. Causes of visual impairment in a population - based sample of adult latinos. The Los Angeles Latino Eye Study (LALES). *ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner* 2003, 2003: Abstract.
51. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE. Sunlight and age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 514-518.
52. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE et al. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 246-250.
53. Cumming RG, Mitchell P, Lim R. Iris color and cataract: The Blue Mountains Eye Study. *American journal of ophthalmology* 2000; 130(2): 237-238.
54. Cumming RG, Mitchell P, Smith W. Diet and cataract: The blue mountains eye study. *Ophthalmology* 2000; 107(3): 450-456.
55. Dalaney WV Jr, Oates RP. Senile macular degeneration: a preliminary study. *Ann Ophthalmol* 1982; (14): 21-24.
56. Dana MR, Tielsch JM, Enger C, Joyce E, Santoli JM, Taylor HR. Visual impairment in a rural Appalachian community. Prevalence and causes. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1990; 264(18): 2400-2405.
57. Davison JA, Patel AS. Light normalizing intraocular lenses. *International ophthalmology clinics* 2005; 45(1): 55-106.
58. Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic epidemiology* 2001; 8(4): 237-249.
59. Delcourt C, Carriere I, Ponton-Sanchez A, Lacroux A, Covacho MJ, Papoz L, and the POLA Study Group. Light Exposure and the Risk of Cortical, Nuclear, and Posterior Subcapsular Cataracts: The Pathologies Oculaires Liees a l'Age (POLA) Study. *Archives of ophthalmology* 2000; 118(3): 385-392.
60. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Leger CL, Michel F, Papoz L, the POLA Study Group. Risk Factors for Cortical, Nuclear, and Posterior Subcapsular Cataracts: The POLA Study. *American journal of epidemiology* 2000; 151(5): 497-504.

61. Delcourt C, Dupuy AM, Carriere I, Lacroux A, Cristol JP, for the Pathologies Oculaires Liees. Albumin and Transthyretin as Risk Factors for Cataract: The POLA Study. *Archives of ophthalmology* 2005; 123(2): 225-232.
62. Desai P, Minassian DC, Reidy A. National cataract surgery survey 1997-8: a report of the results of the clinical outcomes. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1336-1340.
63. Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (09.02.2006).
64. Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. Infothek.
65. Dholakia SA, Vasavada AR. Intraoperative performance and longterm outcome of phacoemulsification in age-related cataract. *Indian journal of ophthalmology* 2004; 52(4): 311-317.
66. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: A potentially blinding disease. *Ophthalmologica* 2004; 218(4): 223-236.
67. EDCCS Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for age-related neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701-1708.
68. El Mallah MK, Hart PM, McClure M, Stevenson MR, Silvestri G, White ST, Chakravarthy U. Improvements in measures of vision and self-reported visual function after cataract extraction in patients with late-stage age-related maculopathy. *Optometry and Vision Science* 2001; 78(9): 683-688.
69. Espallargues M, Czoski-Murray CJ, Bansback NJ, Carlton J, Lewis GM, Hughes LA, Brand CS, Brazier JE. The impact of age-related macular degeneration on health status utility values. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005, 46(N11): 4016-4023.
70. Eter N, Holz FG. Kataraktoperation bei altersabhängiger Makuladegeneration. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2005; 222(5): 409-412.
71. Evans J, Wormald R. Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing? *The British journal of ophthalmology* 1996; 80(1): 9-14.
72. Evans JR, Henning A, Pradhan D, Foster A, Lagnado R, Poulson A, Johnson GJ, Wormald RP. Randomized controlled trial of anterior-chamber intraocular lenses in Nepal: long-term follow-up. *Bulletin of the World Health Organization* 2000; 78(3): 372-378.
73. Fiotti N, Pedio M, Battaglia PM, Altamura N, Uxa L, Guarnieri G, Giansante C, Ravalico G. MMP-9 microsatellite polymorphism and susceptibility to exudative form of age-related macular degeneration. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 2005; 7(4): 272-277.
74. Fiotti N, Pedio M, Parodi MB, Altamura N, Uxa L, Guarnieri G, Giansante C, Ravalico G. MMP-9 microsatellite polymorphism and susceptibility to exudative form of age-related macular degeneration. *Genetics in Medicine* 2005; 7(4): 272-277.
75. Flood V, Smith W, Wang JJ, Manzi F, Webb K, Mitchell P. Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy - The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2002; 109(N12): 2272-2278.
76. Foran S, Mitchell P, Wang J, Blue Mountains ES. Causes and Socio-Economic Predictors of 5-year Incident Visual Impairment and Blindness: The Blue Mountains Eye Study. *ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner* 2002; 2002: Abstract.
77. Foran S, Wang JJ, Mitchell P. Causes of incident visual impairment: The blue mountains eye study. *Archives of ophthalmology* 2002; 120(5): 613-619.
78. Foran S, Wang JJ, Mitchell P. Causes of visual impairment in two older population cross-sections: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic epidemiology* 2003; 10(4): 215-225.
79. Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang J, Mitchell P. Five-year Incidence and Progression of Epiretinal Membranes: the Blue Mountains Eye Study. *ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner* 2002; 2002: Abstract.
80. Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2003; 110(1): 34-40.

81. Freeman EE, Munoz B, West SK, Tielsch JM, Schein OD. Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies. *American journal of ophthalmology* 2003; 135(6): 849-856.
82. Friedman DS, West SK, Munoz B, Park W, Deremeik J, Massof R, Frick K, Broman A, McGill W, Gilbert D, German P, Pizzarello L. Racial variations in causes of vision loss in nursing homes: The Salisbury Eye Evaluation in Nursing Home Groups (SEEING) study. *Evidence-Based Eye Care* 2005; 6(1): 46-47.
83. German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (Hrsg.). *Methodenmanual zur Erstellung von HTA-Berichten*. 2002.
84. Gibson JM, Shaw DE, Rosenthal AR. Senile cataract and senile macular degeneration: an investigation into possible risk factors. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom* 1986; 105 (Pt 4): 463-468.
85. Glynn RJ, Rosner B. Multiple imputation to estimate the association between eyes in disease progression with interval-censored data. *Statistics in Medicine* 2004; 23(21): 3307-3318.
86. Goodman DF, Stark WJ, Gottsch JD. Complications of cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmic surgery* 1989; 20(2): 132-140.
87. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(27): 2805-2816.
88. Grehn F: *Augenheilkunde*, 29. Auflage ed. Heidelberg, 2006.
89. Hammer HM, Yap M, Weatherill JR. Visual performance in pseudophakia with standard and ultraviolet-absorbing intraocular lenses: a preliminary report. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom* 1986; 105 (Pt 4): 441-446.
90. Hammond BR, Johnson MA. The Age-related Eye Disease Study (AREDS). In: *Nutrition reviews* 2002 60(N9): 283-288.
91. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Outcomes of surgery for posterior polar cataract. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2003; 29(1): 45-49.
92. Hiller R, Podgor MJ, Sperduto RD, Nowroozi L, Wilson PW, D'Agostino RB, Colton T. A longitudinal study of body mass index and lens opacities. *The Framingham Studies. Ophthalmology* 1998; 105(7): 1244-1250.
93. Hirvelä H, Luukinen H, Läärä E, Laatikainen L. Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology* 1996; 103(6): 871-877.
94. Holz F, Bindewald-Willich A, Schmitz-Valckenberg A, Eter N, Scholl H. Neue Entwicklungen in der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103(8): A482-A487.
95. Hooper CY, Guymer RH. New treatments in age-related macular degeneration. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2003; 31(5): 376-391.
96. Hyman L. Epidemiology of eye disease in the elderly. *Eye (London, England)* 1987; 1 (Pt 2): 330-341.
97. Hyman L, Schachat AP, He QM, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 2000; 118: 351-358.
98. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Attebo K. Visual impairment and falls in older adults: the Blue Mountains Eye Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 1998; 46(1): 58-64.
99. Iyengar SK, Klein BE, Klein R, Jun G, Schick JH, Millard C, Liptak R, Russo K, Lee KE, Elston RC. Identification of a major locus for age-related cortical cataract on chromosome 6p12-q12 in the Beaver Dam Eye Study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(40): 14485-14490.
100. Jacques PF. The potential preventive effects of vitamins for cataract and age-related macular degeneration. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition* 1999; 69(3): 198-205.

101. Kassoff A. et al. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design implications AREDS report no. 1. *Controlled clinical trials* 1999; 20(N6): 573-600.
102. Katoh N, Jonasson F, Sasaki H, Kojima M, Ono M, Takahashi N, Sasaki K. Cortical lens opacification in Iceland. Risk Factor Analysis - Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2001; 79(2): 154-159.
103. Kirchhof B. Die altersabhängige Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97(21): A-1458.
104. Klaver CC, Assink JJ, Wolfs RC, Vingerling JR, Stijnen T, Hofman A, de Jong PT. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 2001; 42(10): 2237-2241.
105. Klaver CC, Assink JJ, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Smoking is also associated with age-related macular degeneration in persons aged 85 years and older: The Rotterdam Study. *Arch.Ophthalmol.* 1997; 115(7): 945.
106. Klein R, Klein BE, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1993; 100: 406-414.
107. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1992; 99(6): 933-943.
108. Klein R, Klein BE, Linton KL, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993; 137(2): 190-200.
109. Klein BE, Klein R, Lee KE. Reproductive exposures, incident age-related cataracts, and age-related maculopathy in women: the beaver dam eye study. *American journal of ophthalmology* 2000; 130(3): 322-326.
110. Klein BE, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling: The Beaver Dam Eye Study. *American journal of epidemiology* 2001; 154(3): 207-211.
111. Klein BEK, Klein R, Tomany SC. Relationships of Incident Late Age-Related Maculopathy to Cataract and Cataract Surgery 10 Years Earlier in the Beaver Dam Eye Study. *ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner* 2002; 2002: Abstract.
112. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Diabetes, cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age-related cataract and progression of lens opacities: the beaver dam eye study. *American journal of ophthalmology* 1998; 126(6): 782-790.
113. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Archives of ophthalmology* 1998; 116(4): 506-513.
114. Klein R, Klein BE, Moss SE. Age-related eye disease and survival. The Beaver Dam Eye Study. *Archives of ophthalmology* 1995; 113(3): 333-339.
115. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. Is age-related maculopathy associated with cataracts? *Archives of ophthalmology* 1994; 112(2): 191-196.
116. Klein R, Klein BE, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Archives of ophthalmology* 2002; 120(11): 1551-1558.
117. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The 5-year incidence and progression of age-related maculopathy - the Beaver Dam Eye Study. In: *Ophthalmology* (1997), 104(N1), S. 7-21.
118. Klein R, Klein BEK, Lee KE, Cruickshanks KJ. The ten-year incidence of loss of vision in the Beaver Dam Eye Study: Preliminary findings. *IOVS* 2001; 42(4): S709.
119. Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Wong TY. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: The Beaver Dam eye study. *American journal of ophthalmology* 2004; 137(3): 435-444.
120. Klein R, Peto T, Bird A, VanNewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2004; 137(3): 486-495.

121. Klein R, Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein BEK. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner 2003, (2003), Abstract.
122. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Investigative ophthalmology & visual science* 1995; 36(1): 182-191.
123. Knudtson D, Klein R, Klein BEK. Age-related eye disease, visual impairment and survival: The beaver dam eye study. *IOVS* 2005; 46(Suppl. S): 1905.
124. Ko GJ, Brown MM, Brown GC. The macroeconomics of vitreoretinal diseases. *Current opinion in ophthalmology* 2005; 16(3): 184-190.
125. Koch DD. Refractive lens exchange: Ethical considerations in the informed consent process. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2005; 31(5): 863.
126. Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Nutheti R, Shamanna BR, Rao GN, Thomas R. Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh eye disease study in South India. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005; 46(12): 4442-4449.
127. Krishnaiah S, Vilas K, Shamanna BR, Rao GN, Thomas R, Balasubramanian D. Smoking and Its Association with Cataract: Results of the Andhra Pradesh Eye Disease Study from India. *Investigative Ophthalmology Visual Science* 2005; 46(1): 58-65.
128. Laatikainen L. Litigation in ophthalmology. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2003; 81(4): 319-320.
129. Lafuma A, Brezin A, Lopatriello S, Hieke K, Hutchinson J, Mimaud V, Berdeaux G. Evaluation of Non-Medical Costs Associated with Visual Impairment in Four European Countries: France, Italy, Germany and the UK. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24(2): 193-205.
130. Lambert SR, Drack AV. Infantile cataracts. *Survey of ophthalmology* 1996; 40(6): 427-458.
131. Lang G: *Augenheilkunde: Verstehen - Lernen – Anwenden*, 3. Auflage ed. Stuttgart, 2004.
132. Larsson J, Gillies MC. Severe loss of vision after removal of cataract caused by intravitreal triamcinolone in combination with photodynamic therapy for exudative age-related macular degeneration. *Clinical & experimental ophthalmology* 2005; 33(5): 544-545.
133. Leaming DV. Practice, styles and preferences of ASCRS members. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 851-859.
134. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Risk factors for incident nuclear opacities. *Ophthalmology* 2002; 109(7): 1303-1308.
135. Lindblad AS et al. The age-related eye disease study (AREDS): Design implications AREDS report no. 1. *Controlled clinical trials* 1999; 20(6): 573-600.
136. Linton KL, Klein BE, Klein R. The validity of self-reported and surrogate-reported cataract and age-related macular degeneration in the Beaver Dam Eye Study. *American journal of epidemiology* 1991; 134(12): 1438-1446.
137. Lippert H: *Lehrbuch Anatomie*, 6. Auflage ed. München, 2003.
138. Liu IY, White L, LaCroix AZ. The association of age-related macular degeneration and lens opacities in the aged. *American journal of public health* 1989; 79(6): 765-769.
139. Lumme P, Laatikainen LT. Factors affecting the visual outcome after cataract surgery. *International ophthalmology* 1993; 17(6): 313-319.
140. Lundström M, Brege KG, Floren I, Kertes PJ. Cataract surgery and quality of life in patients with age-related macular degeneration. *Evidence-Based Eye Care* 2003; 4(2): 110-111.
141. Lundström M, Brege KG, Florén I, Lundh B, Stenevi U, Thorburn W. Cataract surgery and quality of life in patients with age related macular degeneration. *The British journal of ophthalmology* 2002; 86(12): 1330-1335.
142. Mainster MA. The spectra, classification, and rationale of ultraviolet-protective intraocular lenses. *Am J Ophthalmol*. 1986; 102(6): 727-732.

143. Mallah MK, Hart PM, McClure M, Stevenson MR, Silvestri G, White ST, Chakravarthy U. Improvements in measures of vision and self-reported visual function after cataract extraction in patients with late-stage age-related maculopathy. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 2001; 78(9): 683-688.
144. Mangione CM, Orav EJ, Lawrence MG, Phillips RS, Seddon JM, Goldman L. Prediction of visual function after cataract surgery. A prospectively validated model. *Archives of ophthalmology* 1995; 113(10): 1305-1311.
145. Manocha, M; Sheils, C; Bruch, S; Green, K; Johnson, M; Bates, D; Marcus, D: Cataract development and lens dose measurements in the radiations of age-related macular degeneration (ROARMD) study. In: *Investigative ophthalmology & visual science* (1996), 37(N3), S. 3459.
146. Mares-Perlman JA, Lyle BJ, Klein R, Fisher AI, Brady WE, VandenLangenberg GM, Trabulsi JN, Palta M. Vitamin Supplement Use and Incident Cataracts in a Population-Based Study. *Archives of ophthalmology* 2000; 118(11): 1556-1563.
147. Margrain TH, Boulton M, Marshall J, Sliney DH. Do blue light filters confer protection against age-related macular degeneration? *Progress in retinal and eye research* 2004; 23(5): 523-531.
148. Martin DF, Gensler G, Klein BEK, Klein R, Chew EY. The Effect of Cataract Surgery on Progression to Advanced AMD. *ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner* 2002; 2002: Abstract.
149. McDonnell PJ, Patel A, Green WR. Comparison of intracapsular and extracapsular cataract surgery. Histopathologic study of eyes obtained postmortem. *Ophthalmology* 1985; 92(9): 208-225.
150. Meyers SM, Ostrovsky MA, Bonner RF. A model of spectral filtering to reduce photochemical damage in age-related macular degeneration. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2004; 102: 83-93.
151. Milton RC, Clemons TE, Kurinij N, Sperduto RD. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the age-related eye disease study (AREDS) - AREDS report no.19. *Ophthalmology* 2005; 112(N4): 533-539.
152. Mitchell P, Smith W, Attebo K et al. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountain Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 120: 1450-1460.
153. Mitchell P, Hayes P, Wang JJ. Visual impairment in nursing home residents: the Blue Mountains Eye Study. *The Medical journal of Australia* 1997; 166(2): 73-76.
154. Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A. Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology* 1997; 104(6): 1033-1040.
155. Mitchell P, Wang JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Australian and New Zealand journal of ophthalmology* 1999; 27(3-4): 197-199.
156. Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, Kiyohara Y, Oshima Y, Ishibashi T, Nose Y. Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. *The British journal of ophthalmology* 2003; 87(4): 469-472.
157. Mukesh BN, Le A, Dimitrov PN, Ahmed S, Taylor HR, McCarty CA. Development of Cataract and Associated Risk Factors: The Visual Impairment Project. *Archives of ophthalmology* 2006; 124(1): 79-85.
158. Munoz BE, West SK, Klein R. Prevalence and risk factors for age related macular degeneration in a population based sample of US Hispanics: Protecto Ver. *ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner* 2003; 2003: Abstract.
159. N.N. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Controlled clinical trials* 1999; 20(6): 573-600.
160. N.N. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000; 107(12): 2224-2232.

161. N.N. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch.Ophthalmol.* 2001; 119(10): 1417-1436.
162. N.N. Wet age-related macular degeneration. *Consultant* 2001; 41(14): 1853.
163. N.N. Cataract surgical problem. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2003; 29(10): 1855-1859.
164. N.N. 15th Annual Congress of the Ophthalmological-Society-of-the-West-Indies, BARBADOS, July 07 -10, 2004. *West Indian Medical Journal* 2004; 53(Suppl. 3): 9-27.
165. N.N. The age-related eye disease study severity scale for age-related macular degeneration - AREDS report no. 17. *Archives of ophthalmology* 2005; 123(11): 1484-1498.
166. Nauman GOH: *Pathologie des Auges II*, 2. Auflage ed. Stuttgart, 1997.
167. Oday DM, Dams AJ, Cassem EH, Donlon JV, Doughman DJ, Friedman DB, Glynnmilley C, Knopf HL, Whitaker B, Mazzaferri EL, Obstbaum SA, Pappas CJ, Skinner EN, Sommer A, Terry AC, Vader LA, Weber JR, Wong IG. Management of functional impairment due to cataract in adults. *Ophthalmology* 1993; 100(N8): RS.
168. Panchapakesan J, Rochtchina E, Mitchell P. Five-year change in visual acuity following cataract surgery in an older community: The Blue Mountains Eye Study. *Eye* 2004; 18(3): 278-282.
169. Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, Pararajasegaram R, Etya'ale D, Négrel A-D, Resnikoff S. 2002 Global update of available data on visual impairment: A compilation of population-based prevalence studies. *Ophthalmic epidemiology* 2004; 11(2): 67-115.
170. Pauleikhoff D, Spital G. Photodynamische Therapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102(46): A-3186.
171. Pauleikhoff D, Koch JM. Prevalence of age-related macular degeneration. *Current opinion in ophthalmology* 1995; 6(3): 51-56.
172. Pham TQ, Wang JJ, Maloof A, Mitchell P. Diagnostic agreement in ophthalmology resident assessment of age-related maculopathy lesions in eyes before and after cataract surgery. *IOVS* 2004; 45(Suppl. 2): U57.
173. Pham TQ, Wang JJ, Maloof A, Mitchell P. Cataract surgery in patients with age-related maculopathy: preoperative diagnosis and postoperative visual acuity. *Clinical & experimental ophthalmology* 2005; 33(4): 360-363.
174. Phillips KA, Cockrum PC, Kennedy RH. Worldwide blindness and prevention guidelines for front-line practitioners. *Today's Therapeutic Trends* 2003; 21(1): 71-83.
175. POLA Study Group. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Oculaires Liees a l'Age (POLA) study. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1463-1468.
176. Pollack A, Bukelman A, Zalish M, Leiba H, Oliver M. The course of age-related macular degeneration following bilateral cataract surgery. *Ophthalmic surgery and lasers* 1998; 29(4): 286-294.
177. Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M. Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1996; 103(10): 1546-1554.
178. Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Zalish M, Oliver M. Development of exudative age-related macular degeneration after cataract surgery. *Eye (London, England)* 1997; 11 (Pt 4): 523-530.
179. Puent BD, Klein BE, Klein R, Cruickshanks KJ, Nondahl DM. Factors related to vision care in an older adult cohort. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2005; 82(7): 612-616.
180. Puent BD, Klein BEK, Klein R, Cruickshanks KJ, Nondahl DM. Eye care utilization in the Beaver Dam Eye Study. *IOVS* 2005; 46(Suppl. S): 1939.
181. Rahman I, Jones NP. Long-term results of cataract extraction with intraocular lens implantation in patients with uveitis. *Eye (London, England)* 2005; 19(2): 191-197.

182. Robman L, McNeil J, Dimitrov P, Dowrick A, Tikellis G, Nicolas C, Cameron J, Guymer R, McGrath B, McCarty C. Methodology of the cardiovascular health and age-related maculopathy (CHARM) study. *Ophthalmic epidemiology* 2004; 11(N3): 161-179.
183. Rodríguez AA, Olson MD, Miller KM. Bilateral blindness in a monocular patient after cataract surgery. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2005; 31(2): 438-440.
184. Ruit S, Robin AL, Pokhrel RP, Sharma A, DeFaller J. Extracapsular cataract extraction in Nepal: 2-Year outcome. *Archives of Ophthalmology* 1991; 109(12): 1761-1763.
185. Ruit S, Robin AL, Pokhrel RP, Sharma A, DeFaller J, Maguire PT. Long-term results of extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens insertion in Nepal. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1991; 89(-): 59-76.
186. Russell R. Bioerodable Eye Implant May Help Treat Macular Edema. *Pharmaceutical Technology* 2004; 28(3): 18+223.
187. Sackett CS, Schenning S. The age-related eye disease study: the results of the clinical trial. *Insight (American Society of Ophthalmic Registered Nurses)* 2002; 27(1): 5-7.
188. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference. And waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 785-792.
189. Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *International ophthalmology clinics* 2004; 44(4): 17-39.
190. Shuttleworth GN, Luhishi EA, Harrad RA. Do patients with age related maculopathy and cataract benefit from cataract surgery? *The British journal of ophthalmology* 1998; 82(6): 611-616.
191. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy. *The Blue Mountain Eye Study. Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1518-1523.
192. Smith AF, Lafuma A, Berdeaux G, Berto P, Brueggenjuergen B, Magaz S, Auffarth G, Brezin A, Caporossi A, Mendicute J. Cost-effectiveness analysis of PMMA, silicone, or acrylic intra-ocular lenses in cataract surgery in four European countries. *Ophthalmic Epidemiology* 2005; 12(5): 343-351.
193. Smith BT, Belani S, Ho AC. Light energy, cataract surgery, and progression of age-related macular degeneration. *Current opinion in ophthalmology* 2005; 16(3): 166-169.
194. Snow KK, Seddon JM. Age-related eye diseases: impact of hormone replacement therapy, and reproductive and other risk factors. *International journal of fertility and women's medicine* 2000; 45(5): 301-313.
195. Spalton D, Koch D. The constant evolution of cataract surgery. *British Medical Journal* 2000; 321(7272): 1304.
196. Sparrow JR, Miller AS, Zhou JL. Blue light-absorbing intraocular lens and retinal pigment epithelium protection in vitro. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2004; 30(4): 873-878.
197. Sperduto RD, Hiller R. Systematic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 216-219.
198. Sperduto RD, Hiller R, Seigel D. Lens opacities and senile maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 1004-1008.
199. Sperduto RD, Milton RC, Lindblad AS, Klein BEK, Ferris FL, Clemons TE. Risk factors associated with age-related nuclear and cortical cataract - A case-control study in the age-related eye disease study, AREDS Report No. 5. *Ophthalmology* 2001; 108(N8): 1400-1408.
200. Squirrell D, Bhola R, Bush J, Winder S, Talbot JF. A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *The British journal of ophthalmology* 2002; 86(5): 565-571.
201. Squirrell D, Bhola R, Bush J, Winder S, Talbot JF, Hykin PG. Prospective, case-controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Evidence-Based Eye Care* 2003; 4(1): 28-29.

202. Statistisches Bundesamt Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2006.
203. Stifter E, Sacu S, Weghaupt H. Functional vision with cataracts of different morphologies: comparative study. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2004; 30(9): 1883-1891.
204. Stolba U, Velikay M, Binder S, Wedrich A. Der Einfluss der Kataraktoperation auf exsudative Veränderungen der Makula. *Spektrum der Augenheilkunde* 1991; 5(3): 101-103.
205. Taylor HR, Keeffe JE. World blindness: a 21st century perspective. *The British journal of ophthalmology* 2001; 85(3): 261-266.
206. Taylor HR, Keeffe JE, Vu HT, Wang JJ, Rochtchina E, Pezzullo ML, Mitchell P. Vision loss in Australia. *The Medical journal of Australia* 2005; 182(11): 565-568.
207. Tennant MT, Connolly BP. Cataract surgery in patients with retinal disease. *Current opinion in ophthalmology* 2002; 13(1): 19-23.
208. Thylefors B, Négrel AD, Pararajasegaram R. Epidemiologic aspects of global blindness prevention. *Current opinion in ophthalmology* 1992; 3(6): 824-834.
209. Trautner C, Haastert B, Richter B, Berger M, Giani G. Incidence of blindness in southern Germany due to glaucoma and degenerative conditions. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 2003; 44(3): 1031-1034.
210. Trauzettel-Klosinski S. Lesefähigkeit bei altersabhängiger Makuladegeneration. In: Holz F and Pauleikhoff D (Eds). *Altersabhängige Makuladegeneration*. Heidelberg, 1997, pp 179-187.
211. Trotter WL, Miller KM. Outcomes of cataract extraction in functionally monocular patients. Case-control study. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2002; 28(8): 1348-1354.
212. Tso MO. Pathogenetic factors of aging macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92(5): 628-635.
213. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, Pameyer JH, de Jong PT. Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. *The British journal of ophthalmology* 1994; 78(6): 441-445.
214. van LR, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *European journal of epidemiology* 2003; 18(9): 845-854.
215. Varez-Rivera G, Flores-Orta H, Flores-Orta R, Mozas-Davila D, Villar-Kuri J, de Regil M, Ambesi-Impiombato M, Ibarra-Ponce N, Quiroz-Mercado H. Visual results and follow up of patients with age related macular degeneration operated of phacoemulsification and intraocular lens implantation with and without triamcinolone acetonide. *IOVS* 2005; 46(Suppl. S): 213.
216. Varma R, Paz SH, Azen SP, Ganley JP. The Los Angeles Latino eye study: Design, methods, and baseline data. *Evidence-Based Eye Care* 2004; 5(4): 239-240.
217. Varma R, Paz SH, Azen SP, Klein R, Globe D, Torres M, Shufelt C, Preston-Martin S. The Los Angeles Latino Eye Study: Design, methods, and baseline data. *Ophthalmology* 2004; 111(6): 1121-1131.
218. Velez G, Weiter JJ. Cataract extraction and age-related macular degeneration: associations, diagnosis and management. *Seminars in ophthalmology* 2002; 17(3-4): 187-195.
219. Veraart C, Duret F, Brelén M, Oozeer M, Delbeke J. Vision rehabilitation in the case of blindness. *Expert Review of Medical Devices* 2004; 1(1): 139-153.
220. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 404-409.
221. Vingerling JR, Klaver CCW, Hofman A, de Jong PTVM. Cataract extraction and age-related macular degeneration: The Rotterdam Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1997; 38(4 Part 1-2): S472.
222. Vingerling JR, Klaver CCW, Hofman A, Dejong PTVM. Cataract-Extraction and age-related macular degeneration - the Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 1997; 38(N4): 2190.
223. VingerlingJR, Klaver CCW, Hofman A, de Jong PTVM. Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 347-360.

224. Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology* 2003; 110(10): 1960-1967.
225. Wang JJ, Mitchell PG, Cumming RG, Lim R. Cataract and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic epidemiology* 1999; 6(4): 317-326.
226. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Munoz B, Fine SL, Taylor HR. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 1989; 107(6): 875-879.
227. Wong TY. Regular review - Effect of increasing age on cataract surgery outcomes in very elderly patients. *British Medical Journal* 2001; 322(N7294): 1104-1106.
228. Wu J, Fraser-Bell S, Klein R, Varma R. Ocular risk factors for age-related macular degeneration. The Los Angeles Latino Eye Study (LALES). *IOVS* 2004; 45(Suppl. 2): U56.
229. Young RW. Solar radiation and age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology* 1988; 32(4): 252-269.

8 Anhang

8.1 Suchbegriffe

A	B	C	D	E	F
Katarakt, Star, grauer, Grauer Star, Linsentrübung, Linsentrübung, Kataraktoperation, Katarakt-Operation Cataract, Cataract and vitreous surgery, Cataract operation, Cataract surgery, Cataract therapy, Cataract treatment, Eye cataract surgery Cataract Extractions Extraction, Cataract Extractions, Cataract Pseudoaphakie, Pseudoaphakia Pseudophakia Pseudoaphakias Aphakias, Postcataract Postcataract Aphakia Postcataract Aphakias	AMD, Makuladegeneration, Makulardegeneration, Makulopathie, Makuladegeneration, altersbedingte, Makulardegeneration, altersbedingte, Makulopathie, altersbedingte, altersbedingte Makulopathie altersbedingte Makuladegeneration altersbedingte Makulardegeneration Macula, Macular bilateral degeneration, Macula degeneration, Macular degeneration, Macular degeneration, senile, Senile macular degeneration, SMD, Age-related Macular Degeneration, Age-related Macular Degeneration, Age-related Macular Disease, Age-related Macular Disease, ARMD, Degeneration, Macular Degenerations, Macular Macular Degenerations Age-Related Maculopathy Age Related Maculopathy Maculopathy, Age- Related Maculopathy, Age- Related Age-Related Maculopathies Age-Related Maculopathies Maculopathies, Age- Related Maculopathies, Age- Related ARM	HTA RCT CCT MTA Assess Health Technolog Medical Bewertung Review Übersicht Trial Studie Kontrolliert Controlled Klinisch Clinical academic Versuch Cohort Kohorte Cross-sectional Querschnitt Clinical Trial Controlled Trial Case Control Klinische Studie Kontrollierte Studie Übersichtsarbeit Metaanalyse Randomisiert Randomisierung	Cost Cost Analysis Cost Control Costeffectiv Costeffic Cost-benefit Cost-Utility-Analysis Efficienc? efficiency Effectiveness Kosten Kosten-Nutzen Kosten?analyse Kostennutzwert Kosteneff? Wirksam utility Economic Evaluation Oekonom Ökonom Econom Gesundheits- ökonomie Quality adjusted life years	Ethic Ethik Ethisch	Recht Jur Legal Law

Fortsetzung: Suchbegriffe

Die Schlagworte innerhalb einer Spalte sollen jeweils mit „OR“ verknüpft werden; die Spalten untereinander mit „AND“.

Vier Recherchen sollen gemäß folgenden Verknüpfungen durchgeführt werden:

- i.) A und B und C
- ii.) A und B und C und D
- iii.) A und B und C und E
- iv.) A und B und C und F

8.2 Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
C=	1	31714	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93
S=	2	7	MA%ULADEGENERATION?
	3	22	AMD
	4	28	2 OR 3
	5	5	4 AND %ATARA%T?
	6	3	4 AND CATARACT?
	7	4	4 AND KATARAKT?
	8	5	6 OR 7
C=	9	61181936	ME83; EM83; CB85; BA90; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II78; ED93; AZ72; AR96; ME0A; EA08; IS90; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	10	10519	CTG=KATARAKT
	11	10443	CTG=STAR, GRAUER
	12	10443	CTG=LINSENTRUEBUNG
	13	10443	CTG=LINSENTRÜBUNG
	14	31227	CT=CATARACT
	15	1	CT="CATARACT AND VITREOUS SURGERY"
	16	9232	CT=CATARACT OPERATION
	17	10384	CT=CATARACT SURGERY
	18	0	CT=CATARACT THERAPY
	19	1	CT=CATARACT TREATMENT
	20	1	CT=EYE CATARACT SURGERY
	21	22246	CT=CATARACT EXTRACTION?
	22	10346	CT=EXTRACTION?, CATARACT
	23	10528	CT=PSEUDOAPHAKIA?

Fortsetzung: Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	24	98721	KATARAKT? OR CATARACT?
	25	48	GRAUER STAR OR STAR, GRAUER
	26	84	LINSEINTR##BUNG?
	27	215	EYE CATARACT SURGERY
	28	495	PSEUDOPHAKIE
	29	0	PSEUDOAPHAKIE
	30	0	POSTAPHAKIA?
	31	98990	10 TO 30
	32	4320	CTG=MAKULADEGENERATION
	33	2	MAKULARDEGENERATION?
	34	56	MAKULADEGENERATION?, ALTERSBEDINGTE
	35	0	MAKULARDEGENERATION?, ALTERSBEDINGTE
	36	56	ALTERSBEDINGTE MAKULADEGENERATION?
	37	0	ALTERSBEDINGTE MAKULARDEGENERATION?
	38	145	MAKULOPATHIE?
	39	1	ALTERSBEDINGTE MAKULOPATHIE?
	40	4303	CTG=MAKULOPATHIE, ALTERSBEDINGTE
	41	2456	CT=MACULA
	42	2209	CT=MACULA BILATERAL DEGENERATION
	43	2212	CT=MACULA DEGENERATION
	44	3415	CT=MACULA DEGENERATION,SENILE
	45	2780	CT=DEGENERATION
	46	10194	CT=MACULAR DEGENERATION?
	47	4320	CT=DEGENERATION?, MACULAR
	48	580	MACULAR DEGENERATION,SENILE
	49	3419	CT=SENILE MACULAR DEGENERATION
	50	6758	CT=AMD
	51	6	CT=SMD
	52	59	CT=ARMED
	53	18	CT=AGE-RELATED MACULAR DISEASE
	54	2	CT=AGE RELATED MACULAR DISEASE

Fortsetzung: Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	55	4609	CT=AGE-RELATED MACULOPATH?
	56	4342	CT=AGE RELATED MACULOPATH?
	57	4320	CT=MACULOPATH?, AGE RELATED
	58	4320	CT=MACULOPATH?, AGE-RELATED
	59	2	41 AND 45
	60	6846	MAKULADEGENERATION OR MAKULOPATHIE, ALTERSBEDINGTE OR MAKULA?
	61	88567	MACULA? OR MACULA BILATERAL DEGENERATION OR MACULA DEGENERATION OR MACULA DEGENERATION,SENILE
	62	9105	MACULA AND DEGENERATION
	63	98358	32 TO 62
	64	7525	31 AND 63
	65	7487	64 AND PY>=1983
	66	6772	65 AND LA=(GERM OR ENGL)
	67	3528	check duplicates: unique in s=66
	68	3528	67
	69	5	68 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	70	5	68 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	71	0	68 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	72	0	68 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	73	0	68 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	74	0	68 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	75	0	68 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	76	5	68 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	77	0	68 AND HTA
	78	0	68 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	79	5	68 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	80	0	68 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	81	0	68 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	82	0	68 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	83	3	68 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	84	2	68 AND EVALUATION #, HEALTH CARE

Fortsetzung: Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	85	7	69 TO 84
	86	3528	68
	87	0	86 AND CT=REVIEW LITERATURE
	88	5	86 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	89	0	86 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	90	0	86 AND DT=REVIEW LITERATURE
	91	212	86 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	92	52	86 AND REVIEW/TI
	93	0	86 AND REVIEW LITERATURE
	94	0	86 AND REVIEW SYSTEMATIC
	95	0	86 AND REVIEW ACADEMIC
	96	23	86 AND LITERATURE REVIEW
	97	8	86 AND SYSTEMATIC REVIEW
	98	0	86 AND ACADEMIC REVIEW
	99	0	86 AND UEBERSICHTSARBEIT
	100	268	87 TO 99
	101	11	86 AND CT=META ANALYSIS
	102	11	86 AND CT=META-ANALYSIS
	103	3	86 AND DT=META-ANALYSIS
	104	20	86 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	105	20	101 TO 104
	106	281	100 OR 105
	107	3528	68
	108	99	107 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	109	31	107 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	110	27	107 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	111	34	107 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	112	27	107 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	113	0	107 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	114	1	107 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	115	15	107 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE

Fortsetzung: Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	116	49	107 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	117	26	107 AND CT D PLACEBO?
	118	1	107 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	119	1	107 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	120	12	107 AND RCT
	121	189	107 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	122	116	107 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	123	272	107 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
	124	15	107 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	125	37	107 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	126	2	107 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	127	54	107 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	128	0	107 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	129	5	107 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	130	31	107 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	131	0	107 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	132	0	107 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	133	298	107 AND ?BLIND##### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	134	2	107 AND ZUFALL?
	135	3	107 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	136	0	107 AND UEBERKREUZ?
	137	71	107 AND PLA#EBO?
	138	95	107 AND MASK?
	139	556	108 TO 138
	140	169	107 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	141	154	107 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	142	12	107 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	143	7	107 AND CCT
	144	101	107 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)

Fortsetzung: Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	145	2	107 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	146	354	107 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	147	14	107 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	148	511	140 TO 147
	149	216	107 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	150	181	107 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	151	262	107 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	152	262	149 TO 151
	153	809	139 OR 148
	154	744	139 OR 152
	155	663	148 OR 152
	156	946	139 OR 148 OR 152
	157	3528	68
	158	0	157 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	159	0	157 AND CT=(STUDIE OR STUDIES)
	160	5	157 AND DT=VALIDATION STUDIES
	161	0	157 AND DT=REPORT
	162	162	157 AND DT=CLINICAL TRIAL
	163	20	157 AND DT=EVALUATION STUDIES
	164	0	157 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	165	57	157 AND DT=MULTICENTER STUDIE
	166	0	157 AND DT=TECHNICAL REPORT
	167	2055	157 AND (STUDIE OR STUDIE?)
	168	482	157 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	169	811	157 AND REPORT?
	170	0	157 AND RESEARCH ARTICLE?
	171	0	157 AND TECHNICAL REPORT?
	172	2505	158 TO 171
	173	2655	85 OR 106 OR 156 OR 172
	174	3528	68
	175	8	174 AND CT D ECONOMICS

Fortsetzung: Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	176	7	174 AND CTG D ÖKONOMIE
	177	6	174 AND CT D SOCIOECONOMICS
	178	3	174 AND CT D MODELS, ECONOMIC
	179	50	174 AND CT D ECONOMIC ASPECT
	180	42	174 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
	181	42	174 AND CT D HEALTH ECONOMICS
	182	43	174 AND CT D COST?
	183	5	174 AND CTG D KOSTEN?
	184	15	174 AND CT D EFFICIENCY?
	185	9	174 AND CT D COST ANALYSIS
	186	81	174 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
	187	0	174 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
	188	13	174 AND EFFICIENC?
	189	1	174 AND ECONOMIC EVALUATION?
	190	3	174 AND HEALTH CARE FINANCING?
	191	12	174 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	192	12	174 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	193	23	174 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	194	0	174 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	195	1	174 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	196	13	174 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	197	2	174 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	198	2	174 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	199	21	174 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
	200	6	174 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	201	1	174 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	202	1	174 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))

Fortsetzung: Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	203	1	174 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	204	0	174 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	205	3	174 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
	206	133	175 TO 205
	207	0	174 AND CT=PHARMACOECONOMICS
	208	13	174 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
	209	133	206 TO 208
	210	0	209 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	211	0	209 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	212	0	209 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	213	0	209 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	214	0	209 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	215	0	209 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	216	0	209 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	217	0	209 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	218	0	209 AND HTA
	219	0	209 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	220	0	209 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	221	0	209 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	222	0	209 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	223	0	209 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	224	0	209 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	225	1	209 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	226	1	210 TO 225
	227	133	209
	228	0	227 AND CT=REVIEW LITERATURE
	229	2	227 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	230	0	227 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	231	0	227 AND DT=REVIEW LITERATURE
	232	10	227 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	233	3	227 AND REVIEW/TI

Fortsetzung: Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	234	0	227 AND REVIEW LITERATURE
	235	0	227 AND REVIEW SYSTEMATIC
	236	0	227 AND REVIEW ACADEMIC
	237	0	227 AND LITERATURE REVIEW
	238	2	227 AND SYSTEMATIC REVIEW
	239	0	227 AND ACADEMIC REVIEW
	240	0	227 AND UEBERSICHTSARBEIT
	241	15	228 TO 240
	242	2	227 AND CT=META ANALYSIS
	243	2	227 AND CT=META-ANALYSIS
	244	0	227 AND DT=META-ANALYSIS
	245	4	227 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	246	4	242 TO 245
	247	18	241 OR 246
	248	133	209
	249	2	248 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	250	2	248 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	251	0	248 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	252	2	248 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	253	0	248 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	254	0	248 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	255	0	248 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	256	0	248 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	257	1	248 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	258	3	248 AND CT D PLACEBO?
	259	0	248 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	260	0	248 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	261	0	248 AND RCT
	262	7	248 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	263	3	248 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)

Fortsetzung: Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	264	12	248 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
	265	3	248 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	266	2	248 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	267	0	248 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	268	1	248 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	269	0	248 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	270	2	248 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	271	2	248 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	272	0	248 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	273	0	248 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	274	22	248 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	275	0	248 AND ZUFALL?
	276	0	248 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	277	0	248 AND UEBERKREUZ?
	278	5	248 AND PLA#EBO?
	279	4	248 AND MASK?
	280	33	249 TO 279
	281	3	248 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	282	21	248 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	283	2	248 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	284	0	248 AND CCT
	285	4	248 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	286	2	248 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	287	16	248 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	288	4	248 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	289	35	281 TO 288
	290	4	248 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	291	1	248 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	292	7	248 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	293	7	290 TO 292

Fortsetzung: Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	294	48	280 OR 289
	295	38	280 OR 293
	296	38	289 OR 293
	297	51	280 OR 289 OR 293
	298	133	209
	299	0	298 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	300	0	298 AND CT=(STUDIE OR STUDIES)
	301	1	298 AND DT=VALIDATION STUDIES
	302	0	298 AND DT=REPORT
	303	3	298 AND DT=CLINICAL TRIAL
	304	1	298 AND DT=EVALUATION STUDIES
	305	0	298 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	306	0	298 AND DT=MULTICENTER STUDIE
	307	0	298 AND DT=TECHNICAL REPORT
	308	68	298 AND (STUDIE OR STUDIE?)
	309	38	298 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	310	20	298 AND REPORT?
	311	0	298 AND RESEARCH ARTICLE?
	312	0	298 AND TECHNICAL REPORT?
	313	86	299 TO 312
	314	91	226 OR 247 OR 297 OR 313
	315	3528	68
	316	8	315 AND CT D ETHICS
	317	0	315 AND CT D MORALS
	318	6	315 AND CT D INFORMED CONSENT
	319	0	315 AND CT=MORALITY
	320	0	315 AND CT=SOCIAL JUSTICE
	321	0	315 AND CT=JUSTICE
	322	9	315 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
	323	0	315 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
	324	0	315 AND CT=FREEDOM

Fortsetzung: Recherchestrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	325	0	315 AND CT=ALTRUISM
	326	0	315 AND CT=HUMAN RIGHTS
	327	7	315 AND ETHIC?
	328	0	315 AND BIOETHIC?
	329	0	315 AND HUMAN RIGHTS
	330	0	315 AND MORAL?
	331	1	315 AND JUSTICE
	332	0	315 AND AUTONOMY
	333	0	315 AND BENEFICENC?
	334	0	315 AND ETHIK?
	335	1	315 AND ETHISCH?
	336	0	315 AND MENSCHENRECHTE
	337	23	316 TO 336
	338	2505	172
	339	86	313
	340	946	156
	341	51	297
	342	281	106
	343	18	247
	344	7	85
	345	1	226
	346	2655	173
	347	91	314
	348	23	337
	349	2662	346 TO 348

8.3 Checklisten der methodischen Qualität

8.3.1 Checkliste der systematischen Reviews und Metaanalysen

Checkliste: Systematische Reviews und Metaanalysen			
Bericht-Nr.:			
Referenz-Nr.:			
Titel:			
Autoren:			
Quelle:			
Das vorliegende Dokument enthält: qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>			
			ja nein ?
Klas	A Fragestellung		
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
B Informationsgewinnung			
1. Dokumentation der Literaturrecherche			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
C Bewertung der Informationen			
1. Dokumentation der Studienbewertung			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von verschiedenen Personen durchgeführt?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
D Informationssynthese			
1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Metaanalyseverfahren angegeben?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Homogenitätstestungen durchgeführt?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf ihre Robustheit überprüft?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
E Schlussfolgerungen			
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	7. Ist ein Update des Review eingeplant?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomische Konsequenzen?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Abschliessende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>			

8.3.2 Checkliste der medizinischen Primärstudien

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht-Nr.:				
Titel:				
Autoren:				
Quelle:				
Dokumenttyp	RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	
	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>	
			ja nein ?	
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer			
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB I	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankungen beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standartnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammend die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Intervention/Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppe Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppen wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Outcome-Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend grosser Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes von Drop Outs beschrieben und in der Auswerten berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

8.3.3 Checkliste der gesundheitsökonomischen Studien

Checkliste methodische Qualität			
	1	= Kriterium erfüllt	1,
	1/2	= Kriterium teilweise erfüllt	1/2
	0	= Kriterium nicht erfüllt	0,
	nr	= nicht relevant	nr
Fragestellung			
1.	Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		
2.	Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		
Evaluationsrahmen			
3.	Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		
4.	Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		
5.	Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		
6.	Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		
7.	Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?		
8.	Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		
9.	Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		
10.	Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		
Analysemethoden und Modellierung			
11.	Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?		
12.	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?		
13.	Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		
14.	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		
Gesundheitseffekte			
15.	Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?		
16.	Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt?		
17.	Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)		
18.	Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)		
19.	Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?		
20.	Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?		
21.	Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		
Kosten			
22.	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?		
23.	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?		
24.	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?		
25.	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?		
26.	Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?		
27.	Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?		
28.	Wurde die Währung genannt?		
29.	Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?		
30.	Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		

Fortsetzung: Checkliste methodische Qualität

Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	
Schlussfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.