

PD Dr. med. Dr. med. habil. Maria Fronius
Universitäts-Augenklinik Frankfurt/Main

10.01.2013

Abschlussbericht zur Zusatzförderung eines bereits anderweitig geförderten Forschungsprojektes durch die DOG 2009

Thema des Projektes:

Prospektive Studie zur Amblyopietherapie bei Patienten jenseits des „klassischen“ Therapiealters mit elektronischer Erfassung der Okklusion

Kennwort: Amblyopietherapie

I. Ziele des Projektes:

Das übergeordnete Ziel der Studie war es, das Wissen über die Möglichkeiten und Grenzen der Plastizität des visuellen Systems und somit der Amblyopietherapie ab dem Schulalter zu erweitern. Zur Objektivierung der Okklusionszeiten wurde erstmalig die *Occlusion Dose Monitor* (ODM)-Technologie bei Patienten jenseits des „klassischen“ Therapiealters eingesetzt. Diese Pilotstudie sollte eine Datenbasis zusammentragen, um die Voraussetzungen für eine größere, multizentrische Studie zu schaffen.

Einzelne Teilziele in Stichpunkten:

- A.** Prüfung und Optimierung der technischen Eigenschaften der neuen Generation der *Occlusion Dose Monitors*; Erarbeitung einer schnellen und zuverlässigen Datenauswertung.
- B.** Erkenntnisse über die Bereitschaft zur Okklusion und die Dynamik der Visusänderung bei Patienten ab 7 Jahren mittels elektronischer Langzeit-Registrierung der Okklusionszeiten.

Diese Erfahrungen sollten einen breiteren Einsatz des ODM zur objektiven Compliancemesung ermöglichen, erst in wissenschaftlichen Untersuchungen, später auch in der Praxis.

II. Ergebnisse nach Teilprojekten:

II. A. Überprüfung und Verbesserung der technischen Voraussetzungen für die Registrierung der Okklusionszeiten

A1: Vorarbeiten: Neue Mitarbeiter (studentische Hilfskräfte und Studienorthoptistin) wurden in die Studie und den Umgang mit dem Okklusions-Dosis-Monitor (ODM) eingearbeitet. Schadhafte ODMs der aktuellen Generation wurden mit anderweitig eingeworbenen Mitteln durch Überholung wieder einsatzfähig gemacht. Vor der Ausgabe an die Patienten erfolgte jeweils eine sorgfältige Testung durch die Mitarbeiter, was eine Erhöhung der Anzahl erfolgreicher Registrierungen zur Folge hatte. Die u.a. aus DOG-Mitteln finanzierten studentischen Hilfskräfte waren hier unterstützend tätig.

A2: Prüfung und Optimierung der technischen Eigenschaften der ODMs und der Auswertungen: Der für 2009 angekündigte neue Gerätetyp des ODM aus den Niederlanden konnte aufgrund eines mehrere Jahre dauernden Patentstreits zwischen zwei Entwicklergruppen vor dem Europäischen Patentamt erst 2012 endlich ausgeliefert werden. Wir sind weiterhin bisher die einzige Arbeitsgruppe im deutschsprachigen Raum, die Erfahrung mit dieser neuen Technologie hat. Wir haben eine Reihe von eigenen Tests mit den Geräten durchgeführt und die Erfahrungen mit dem Einsatz bei Patienten dokumentiert. Die neue Generation der Geräte funktioniert zuverlässiger

und hat eine größere Speicherkapazität, so dass Messungen von mehr als einem Monat im Prinzip möglich waren. Allerdings gab es gelegentlich noch technisch bedingte Ausfälle. Aufgrund unserer Tests haben die Hersteller gerade eine Rückrufaktion gestartet, durch die auch die letzten Probleme beseitigt werden sollen. Wenn das gelingt, werden die Geräte viel seltener bei den Patienten ausgetauscht werden müssen, was Aufwand und Kosten reduzieren wird. Als Nachteil sehen wir es an, dass die neuen Gehäuse statt des vorherigen praktischen Einrastverfahrens beim Austauschen der Batterien auf- und wieder zugeschraubt werden müssen, was umständlicher und langwieriger ist und möglicherweise bei längerer Verwendung mit Problemen mit den Schraubengewinden verbunden sein kann. Die neue Auswertungsmethode wurde von den stud. Hilfskräften getestet, sie ist zeitsparend und minimiert Auswertungsfehler.

Die Geräte sind jetzt in der überarbeiteten Version kommerziell in Holland erhältlich und können in weiteren Studien zur Erforschung der Amblyopietherapie eingesetzt werden. In einer gemeinsamen Studie mit der Augenklinik der Universität Rotterdam wurde z. B. der Einfluss der Eigenschaften der Augenpflaster auf die elektronisch erfasste Compliance geprüft (Roefs et al. 2012, Anlage 4).

II. B. Erfassung der Okklusionszeiten und der funktionellen Entwicklung bei Patienten ab 7 Jahren

Es ist uns gelungen, bei einer Reihe von Patienten im Alter zwischen 7 und 16 Jahren mindestens 6 Monate lang während der Okklusionsbehandlung die Compliance kontinuierlich elektronisch zu erfassen. Dazu wurden die Kinder regelmäßig alle 2 Wochen zu Hause durch Studienmitarbeiter (stud. Hilfskraft oder Studienorthoptistin, beide aus der Forschungsförderung stundenweise finanziert) mit dem ODM versorgt. Alle 3-6 Wochen wurde ein ausführlicher orthoptischer Status durch die Studienorthoptistin erhoben, die auch bei der Terminvereinbarung und der Verarbeitung dieser Daten unterstützend tätig war.

Methodische Aspekte des Projektes und erste Daten über 4-monatige Therapie wurden bereits in *Graefe's Archive* veröffentlicht (Fronius et al. 2009; 2011; Anlagen 1 und 3). Erstmals konnten Erkenntnisse zur Dosis-Wirkungsbeziehung der Amblyopietherapie älterer Kinder vorgestellt werden. Zur elektronisch erfassten Okklusion und der Visusentwicklung im Verlauf von 6 Monaten wurde bei der Tagung der Bielschowsky-Gesellschaft für Schielforschung ein Poster präsentiert (Kracht et al. 2009, siehe Anlage 5). Erste Erfahrungen mit 12-monatigen ODM-Aufzeichnungen wurden in den Klinischen Monatsblättern publiziert (Kracht et al. 2010, Anlage 2).

Diese Daten der Kinder jenseits des „klassischen“ Therapiealters passen gut in die aktuelle neurowissenschaftliche Diskussion über die Grenzen und Mechanismen der Plastizität des Sehsystems. 2010 wurden Posters hierzu beim WOC in Berlin (Kämmerling et al. Anlage 6) und bei der European Conference on Visual Perception (ECVP) in Lausanne präsentiert (Diehl et al. Anlage 7), sowie ein eingeladener Vortrag beim gemeinsamen Symposium der ARVO und American Academy of Optometry in San Francisco (Anlage 8). Darüber hinaus geben diese Daten auch Aufschluss über das Maß an Compliance, das in verschiedenen Altersstufen und unter verschiedenen sozialen Bedingungen bei diesen Patienten zu erreichen ist. Im Laufe des letzten Jahres wurden Daten von weiteren Patienten, auch über einen längeren Zeitraum, erhoben, um auch Vergleiche zwischen verschiedenen Altersgruppen zu ermöglichen (Publikation in Vorbereitung).

Die Daten erlauben Prognosen für den Erfolg der Amblyopietherapie älterer Kinder. So stellte sich heraus, dass bei über 7-jährigen Patienten mittlere tatsächliche Okklusionszeiten von mehr als 4 Stunden/Tag nötig sind, um eine Chance auf eine Visusbesserung von 2 Reihen innerhalb von 4 Monaten zu haben. Bei jüngeren Kindern hingegen beobachteten wir entsprechende Besserungen bereits bei geringeren mittleren Okklusionszeiten. Die erstmalig bestimmte Therapieeffizienz zeigte einen logarithmischen Abfall zwischen 5 und 16 Jahren. Diese Ergebnisse wurden in Vorträgen bei der Tagung des Berufsverbandes der Orthoptistinnen (BOD) 2011 in Nürnberg und bei der Tagung der Bielschowsky-Gesellschaft für Schielforschung 2012 in Kiel präsentiert (Fronius et al. 2011; 2012; Anlagen 9 und 10).

III. Fachliche und berufspolitische Bedeutung der Ergebnisse

Durch die gründliche technische Überprüfung des ODM u.a. durch unsere Arbeitsgruppe wurde eine neue Version produziert, die sich nun in einer letzten Überarbeitung befindet. Die Geräte können nun kommerziell in den Niederlanden erworben und in Studien eingesetzt werden, die weitere Erkenntnisse über die Amblyopietherapie versprechen.

Unsere Studie hat neue Erkenntnisse über Amblyopietherapie bei der speziellen Patientengruppe über 7-Jähriger zusammengetragen und Strategien für eine erfolgreiche Therapie erarbeitet. Durch die Publikmachung der Ergebnisse kann erreicht werden, dass Patienten während des Alters, in dem noch eine Besserung möglich ist, überhaupt eine Therapie angeboten bekommen, was entsprechend den Ergebnissen unserer Umfrage bei Orthoptistinnen und Augenärzten nicht immer der Fall ist. Diese Pilotstudie öffnet auch den Weg für eine umfangreichere, multizentrische Studie, in der in einer größeren Patientengruppe Erfolgsfaktoren einer späten Therapie noch detaillierter untersucht werden können.

Die Ergebnisse können auch als Argumentationshilfe in der Diskussion des BVA mit dem IQWiG um die Einführung von ophthalmologisch/orthoptischen Screeninguntersuchungen im Vorschulalter dienen: Das IQWiG begründete seine Ablehnung von Früherkennungsmaßnahmen u.a. damit, dass aufgrund mangelhafter Datenlage nicht auszuschließen sei, dass bei älteren Kindern und Jugendlichen durch Okklusionsbehandlung ähnlich gute Erfolge zu erzielen seien wie bei Vorschulkindern. Als Gegenargument kann nun dienen, dass in unserer Studie Erfolge bei älteren Kindern nur mit deutlich höherem Aufwand zu erreichen waren – wie die klinische Erfahrung das erwarten ließ. Unsere Studie liefert dafür erstmalig konkrete Zahlen.

Nicht zuletzt hat unsere Studie sich als interdisziplinärer Brückenschlag zwischen Strabologie und Hirnforschung erwiesen und Erkenntnisse zu aktuellen Fragen zur Altersabhängigkeit der Plastizität des visuellen Systems beigetragen.

Insgesamt kann die Amblyopietherapie durch Erkenntnisse, die durch elektronische Erfassung der Okklusionszeiten gewonnen wurden, auf eine bessere Evidenzbasis gestellt werden.

Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses:

Ich möchte hervorheben, dass in den verschiedenen Teilen des Projektes mehrere jüngere Mitarbeiter(innen) mitgewirkt haben, als Doktorand(inn)en oder stud. Hilfskräfte. Unter intensiver Betreuung erhielten sie Einblicke in wissenschaftliche Tätigkeit. Bei verschiedenen Tagungen wurden von ihnen Beiträge präsentiert (siehe Anlagen). Teilweise befinden sie sich inzwischen in der ophthalmologischen Weiterbildung. Positive Effekte durch Einblicke in die Projekte unserer Forschungseinheit ließen sich auch bei den Rotationsassistenten und Orthoptistinnen der Abteilung Kinderaugenheilkunde und Schielbehandlung verzeichnen, an die unsere Gruppe angegliedert ist.

IV. Publikationen (Artikel, Tagungsbeiträge) zum Projektthema

(alle unter Erwähnung der DOG-Projektförderung)

Artikel:

Fronius M, Bachert I, Lüchtenberg M. Electronic monitoring of occlusion treatment for amblyopia in patients aged 7 to 16 years. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 247:1401-1408 (2009) (Anlage 1)

Kracht J, Bachert I, Diehl C, Kämmerling S, Lüchtenberg M, Zubcov A, Simonsz H, Fronius M. Elektronisch erfasste Okklusionstherapie bei über 7-jährigen Amblyopen: Visusanstieg noch nach mehr als 4 Monaten? *Klin. Mbl. Augenheilkd.* 227:774-781 (2010) (Anlage 2)

Fronius M. Response to „Mehdi-ODM; a modified digital monitoring of the occlusion therapy for amblyopia.“ Letter to the Editor, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 249:947-948 (2011) (Anlage 3)

Roefs AMJ, Tjiam AM, Looman CWN, Simonsz-Toth B, Fronius M, Felius J, Simonsz HJ, Loudon SE. Comfort of wear and material properties of eye patches for amblyopia treatment and the influence on compliance. *Strabismus* 20:3-10 (2012) (Anlage 4)

Tagungsbeiträge:

Kracht J, Bachert I, Kämmerling S, C. Diehl, Lüchtenberg M, Zubcov A, Fronius M. Amblyopietherapie älterer Kinder: 6 Monate Okklusion mit elektronischer Erfassung der Compliance. Poster, Jahrestagung der Bielschowsky-Gesellschaft, Tübingen (2009) (Anlage 5)

Kämmerling S, Bachert I, Kracht J, Lüchtenberg M, Fronius M. Interocular suppression and visual acuity development during occlusion therapy of amblyopic patients aged between 5 and 16 years. Poster, World Ophthalmology Congress (WOC), Berlin (2010) (Anlage 6)

Diehl CM, Bachert I, Lüchtenberg M, Zubcov A, Ohrloff C, Fronius M. Objectively monitored amblyopia treatment in patients aged 4 to 16 years: Insight into plasticity of the visual system. Poster, 33rd European Conference on Visual Perception (ECVP), Lausanne (2010) (Anlage 7)

Fronius M. Amblyopia as a model of plasticity of the visual system. Eingeladener Vortrag beim Symposium ARVO-American Academy of Optometry, Jahrestagung der American Academy of Optometry, San Francisco, U.S.A (2010) (Anlage 8)

Fronius M. Amblyopietherapie mit elektronischer Erfassung der Okklusionszeiten" Eingeladener Vortrag bei der Jubiläums-Dreiländertagung des Berufsverbandes der Orthoptistinnen Deutschlands (BOD), Nürnberg (2011) (Anlage 9)

Fronius M, Cirina L, von Jagow B, Diehl CM. Altersabhängige Effizienz der elektronisch registrierten Okklusionstherapie bei Amblyopie: Teil einer Antwort auf den IQWiG-Bericht. Tagung der Bielschowsky-Gesellschaft für Schielforschung (2012) (Anlage 10)

V. Liste der Anlagen

1. Publikation Fronius et al. Graefe's Archive 2009
2. Publikation Kracht et al. Klinische Monatsbl. Augenheilkd. 2010
3. Publikation Fronius Graefe's Archive 2011
4. Publikation Roefs et al. Strabismus 2012
5. Abstract Kracht et al. Bielschowsky-Tagung 2009
6. Abstract Kämmerling et al. WOC 2010
7. Abstract Diehl et al. ECVP 2010
8. Abstract Fronius ARVO-AAOptom 2010
9. Abstract Fronius BOD-Tagung 2011
10. Abstract Fronius et al. Bielschowsky-Tagung 2012