

**Eine Bewertung des OCT-Verfahrens in den Indikationen  
Neovaskuläre Altersabhängige Makuladegeneration und  
Diabetische Retinopathie**

**Systematische Übersichtsarbeit**

### **Projektleitung**

Dr. sc. hum. Christine Schmucker

Deutsches Cochrane Zentrum, Universitätsklinikum Freiburg, Berliner Allee 29, 79110 Freiburg

Email: schmucker@cochrane.de, Tel.: 0761/203-6695 (Fax:-6712)

### **Folgende Wissenschaftler waren bei der Berichterstellung beteiligt**

Dr. med. Christoph Ehlken (Ophthalmologe, Klinische Expertise)

Prof. Dr. med. Hansjürgen Agostini (Ophthalmologe, Leiter der Sektion Retinologie, Klinische Expertise)

Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Kilianstraße 5, 79106 Freiburg

Edith Motschall (Spezialistin für Literaturrecherche)

Department für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Freiburg, Stefan-Meier-Straße 26, 79104 Freiburg

Dr. rer. nat. Gerta Rücker (Dipl.-Math., Methodische Expertise)

Harriet Sommer (Dipl.-Math., Methodische Expertise)

Department für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Freiburg, Stefan-Meier-Straße 26, 79104 Freiburg

### **Folgende Wissenschaftliche Hilfskräfte waren bei der Datenextraktion beteiligt**

Johannes Wirthle, Patrick Oeller

Deutsches Cochrane Zentrum, Universitätsklinikum Freiburg, Berliner Allee 29, 79110 Freiburg

Freiburg, den 26. November 2014

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	8
Abbildungsverzeichnis .....	10
Kurzfassung .....	11
I. Hintergrund .....	16
1. Altersabhängige Makuladegeneration .....	16
1.1 Indikation .....	16
1.2 Interventionen .....	16
1.3 Diagnostische Verfahren .....	17
2. Diabetische Retinopathie .....	18
2.1 Indikation .....	18
2.2 Interventionen .....	18
2.3 Diagnostische Verfahren .....	19
II. Ziele der Systematischen Übersichtsarbeit .....	20
III. Methodische Vorgehensweise .....	21
1. Studien zur diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens .....	21
1.1 Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien .....	21
1.1.1 Patienten .....	21
1.1.2 Indextest (Intervention) .....	21
1.1.3 Referenztest .....	21
1.1.4 Studientypen .....	22
1.1.5 Zielgrößen .....	22
1.2 Informationsbeschaffung .....	22
1.2.1 Literaturrecherche .....	22
1.2.2 Identifizierung relevanter Studien .....	22
1.3 Extraktion der Studiendaten .....	23
1.4 Bewertung der Studien- und Publikationsqualität .....	23
1.5 Informationssynthese und -analyse .....	24
1.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	24
1.5.2 Meta-Analyse .....	24
1.5.3 Sensitivitätsanalyse .....	24
1.5.4 Subgruppenanalyse .....	24
1.5.5 Untersuchung der Heterogenität .....	24
2. Studien, die das OCT-Verfahren zur Therapiesteuerung evaluieren .....	26
2.1 Methodische Ansätze .....	26
2.1.1 Sehschärfe- versus OCT-gesteuerte Behandlung .....	26
2.1.2 Monatliche versus pro re nata Behandlung .....	26

2.2	Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien .....	27
2.2.1	Patienten .....	27
2.2.2	Intervention.....	27
2.2.3	Komparator.....	27
2.2.4	Studientypen .....	28
2.2.5	Zielgrößen.....	28
2.2.6	Sonstige Studiencharakteristika .....	28
2.3	Informationsbeschaffung .....	28
2.3.1	Literaturrecherche.....	28
2.3.2	Identifizierung relevanter Studien.....	29
2.4	Extraktion der Studiendaten .....	29
2.5	Bewertung der Studien- und Publikationsqualität .....	29
2.6	Informationssynthese und -analyse .....	30
2.6.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
2.6.2	Meta-Analyse.....	31
2.6.3	Sensitivitätsanalyse .....	31
2.6.4	Subgruppenanalyse .....	31
2.6.5	Untersuchung der Heterogenität .....	31
IV.	Ergebnisse.....	32
1.	Informationsbeschaffung .....	32
1.1	Studien zur Evaluierung der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens.....	32
1.2	Studien zur Evaluierung des OCT-Verfahrens in der Therapiesteuerung.....	34
2.	Studien zur Evaluierung der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens.....	36
2.1	Altersabhängige Makuladegeneration .....	36
2.1.1	Resultierender Studienpool.....	36
2.1.2	Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung.....	36
2.1.2.1	<i>Studiencharakteristika</i> .....	36
2.1.2.2	<i>Studienqualität</i> .....	37
2.1.2.3	<i>Ergebnisse zur Testgüte</i> .....	38
2.1.3	Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Behandlungsförföhrung.....	45
2.1.3.1	<i>Studiencharakteristika</i> .....	45
2.1.3.2	<i>Studienqualität</i> .....	45
2.1.3.3	<i>Ergebnisse zur Testgüte</i> .....	46
2.2	Diabetische Retinopathie .....	53
2.2.1	Resultierender Studienpool.....	53
2.2.2	Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung.....	53
2.2.2.1	<i>Studiencharakteristika</i> .....	53
2.2.2.2	<i>Studienqualität</i> .....	54
2.2.2.3	<i>Ergebnisse zur Testgüte</i> .....	54

2.2.3	Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Behandlungsförföhrung.....	56
3.	Studien zur Evaluierung des OCT-Verfahrens in der Therapiesteuerung.....	68
3.1	Altersabhängige Makuladegeneration.....	68
3.1.1	Resultierender Studienpool.....	68
3.1.2	Direkt vergleichende Studien .....	69
3.1.2.1	<i>Sehschärfe- versus OCT-gesteuerte Behandlung</i> .....	69
3.1.2.2	<i>Monatliche versus pro re nata Behandlung</i> .....	69
3.1.3	Indirekte Vergleiche zwischen Studien.....	81
3.1.3.1	<i>Studien, in denen Patienten nach Sehschärfekriterien behandelt wurden</i> .....	81
3.1.3.2	<i>Studien, in denen Patienten monatlich behandelt wurden</i> .....	81
3.1.3.3	<i>Studien, in denen ausschließlich nach OCT-Kriterien behandelt wurde</i> .....	87
3.1.3.4	<i>Studien, in denen nach pro re nata Schema behandelt wurde</i> .....	87
3.1.3.5	<i>Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen</i> .....	94
3.2	Diabetische Retinopathie .....	97
3.2.1	Resultierender Studienpool.....	97
3.2.2	Direkt vergleichende Studien .....	97
3.2.2.1	<i>Sehschärfe- versus OCT-gesteuerte Behandlung</i> .....	97
3.2.2.2	<i>Monatliche versus pro re nata Behandlung</i> .....	97
3.2.3	Indirekte Vergleiche zwischen Studien.....	102
3.2.3.1	<i>Studien, in denen nach Sehschärfekriterien behandelt wurde</i> .....	102
3.2.3.2	<i>Studien, in denen monatlich behandelt wurde</i> .....	102
3.2.3.3	<i>Studien, in denen nach OCT-Kriterien oder pro re nata behandelt wurde</i> .....	106
3.2.3.4	<i>Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen</i> .....	112
V.	Diskussion.....	113
1.	Diagnostische Genauigkeit der OCT: Validität und klinische Relevanz .....	113
1.1	Indikation nAMD.....	113
1.2	Indikation DR .....	114
2.	Das OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung.....	115
2.1	Indikation AMD.....	115
2.2	Indikation DR .....	116
3.	Ergebnisse aus anderen Systematischen Übersichtsarbeiten.....	117
3.1	Diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens.....	117
3.2	Das OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung.....	118
4.	Stärken und Schwächen der Systematischen Übersichtsarbeit .....	119
VI.	Fazit .....	121
VII.	Literaturverzeichnis.....	123
Anhang A	.....	130
Anhang B	.....	136
Anhang C	.....	142

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ANCHOR	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration
BCVA	Best Corrected Visual Acuity / Bestkorrigierte Sehschärfe
BEV	Bevacizumab
CATT	Comparison of Age Related Macular Degeneration Treatment Trials
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
CSLO	Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope
CSRT	Central Subfield Retinal Thickness / Retinale Dicke im zentralen Areal
DA VINCI	The Primary Purpose of the DME and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DR	Diabetische Retinopathie
EMA	European Medicines Agency
Embase	Excerpta Medica
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAG	Fluoreszeinangiographie
FN	Falsch Negativ
FP	Falsch Positiv
HARBOR	The Phase III, Double-Masked, Multicenter, Randomized Active Treatment-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 0,5 mg and 2,0 mg Ranibizumab Administered Monthly or on an As-Needed Basis in Patients with Subfoveal Neovascular Age Related Macular Degeneration
HRA	Heidelberg Retina Angiograph
IVAN	Inhibit VEGF in Age Related Choroidal Neovascularisation
KI	Konfidenzintervall
KS-DMÖ	Klinisch-signifikantes Diabetisches Makulaödem
logMAR	Logarithmischer Minimaler Auflösungswinkel
MARINA	Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration
MW	Mittelwert

NA	Nicht in Originalpublikation angegeben
nAMD	Neovaskuläre Altersabhängige Makuladegeneration
NH	Netzhaut
NZ	Nicht zutreffend
OCT	Optische Kohärenztomographie
PED	Pigment Epithelium Detachment / Abhebung des Pigmentepithels
PDT	Photodynamische Therapie
PIGF	Plazenta-Wachstumsfaktor
Prn	Pro re nata / Behandlung nach Bedarf
QUADAS	Quality of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RIDE	Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema with Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus
RISE	Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema
RN	Richtig Negativ
ROC	Receiver Operating Characteristic
RP	Richtig Positiv
RPE	Retinales Pigmentepithel
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SD-OCT	Spectral-Domain-OCT
SE	Sensitivität
SP	Spezifität
SROC	Summary Receiver Operating Characteristic
TAP	Treatment of AMD with Photodynamic Therapy Study Group
TD-OCT	Time-Domain-OCT
VEGF	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor
VIP	Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group
WHO	World Health Organisation / Weltgesundheitsorganisation

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Informationsbeschaffung (diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens). .....	32
Tabelle 2: Informationsbeschaffung (OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung). .....	34
Tabelle 3: Charakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD. ....	39
Tabelle 4: Qualität der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD (modifiziert nach QUADAS I).....	40
Tabelle 5: Biasrisiko und Bedenken bzgl. der Ergebnis-Anwendbarkeit der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD (nach QUADAS II).....	41
Tabelle 6: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD. ....	42
Tabelle 7: Charakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD. ....	47
Tabelle 8: Qualität der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD (modifiziert nach QUADAS I).....	48
Tabelle 9: Biasrisiko und Bedenken bzgl. der Ergebnisanwendbarkeit der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD (nach QUADAS II). ....	49
Tabelle 10: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD... ..	50
Tabelle 11: Charakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ. ....	57
Tabelle 12: Qualität der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ (modifizierte nach QUADAS I).....	59
Tabelle 13: Biasrisiko und Bedenken bzgl. der Ergebnisanwendbarkeit der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ (nach QUADAS II). ....	61
Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ. ....	62
Tabelle 15: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung DMÖ. ....	65
Tabelle 16: Charakteristika der Studien für den Vergleich monatliche <i>versus</i> pro re nata nAMD Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie). ....	76
Tabelle 17: Ergebnisse der Studien für den Vergleich monatliche <i>versus</i> pro re nata nAMD Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie). ....	77
Tabelle 18: Qualität der Studien für den Vergleich monatliche <i>versus</i> pro re nata nAMD Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch). ....	78
Tabelle 19: Charakteristika der Studien, um die monatliche nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche). ....	84
Tabelle 20: Ergebnisse der Studien, um die monatliche nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).....	85
Tabelle 21: Qualität der Studien, um die monatliche nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch). ....	86
Tabelle 22: Charakteristika der Studien, um die pro re nata nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche). ....	91
Tabelle 23: Ergebnisse der Studien, um die pro re nata nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).....	92



Tabelle 24: Qualität der Studien, um die pro re nata nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch). .....	93
Tabelle 25: Charakteristika der Studie für den Vergleich monatliche <i>versus</i> pro re nata DMÖ Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie). .....	100
Tabelle 26: Ergebnisse der Studie für den Vergleich monatliche <i>versus</i> pro re nata DMÖ Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie).....	100
Tabelle 27: Qualität der Studien für den Vergleich monatliche <i>versus</i> pro re nata DMÖ Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch). .....	101
Tabelle 28: Charakteristika der Studien, um die monatliche DMÖ Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche). .....	104
Tabelle 29: Ergebnisse der Studien, um die monatliche DMÖ Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).....	104
Tabelle 30: Qualität der Studien zur Evaluierung der monatlichen DMÖ Behandlung (für indirekte Vergleiche, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch). .....	105
Tabelle 31: Charakteristika der Studien, um die OCT-gesteuerte beziehungsweise pro re nata DMÖ Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).....	109
Tabelle 32: Ergebnisse der Studien, um die OCT-gesteuerte beziehungsweise pro re nata DMÖ Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).....	110
Tabelle 33: Qualität der Studien zur Evaluierung der OCT-gesteuerten beziehungsweise pro re nata DMÖ Behandlung (für indirekte Vergleiche, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch).....	111

**Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Ergebnis der Literaturrecherche (diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens).....	33
Abb. 2: Ergebnis der Literaturrecherche (OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung).....	35
Abb. 3: Forest Plot der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD..	43
Abb. 4: ROC Kurve zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD. ....	44
Abb. 5: Forest Plot der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD.....	51
Abb. 6: ROC Kurve der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD. ....	52
Abb. 7: Forest Plot der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ..	63
Abb. 8: ROC Kurve der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ. ....	64
Abb. 9: Forest Plot der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung DMÖ..	66
Abb. 10: ROC Kurve der Studien zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung DMÖ.....	67
Abb. 11: Forest Plot: Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe vom Ausgangswert zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten nach 12 Monaten (direkter Vergleich). ....	79
Abb. 12: Forest Plot: Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe vom Ausgangswert zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten nach 24 Monaten (direkter Vergleich). ....	79
Abb. 13: Forest Plot: Veränderung der fovealen Netzhautdicke vom Ausgangswert zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten (direkter Vergleich). ....	79
Abb. 14: Forest Plot: Arterielle Thromboembolie (direkter Vergleich).....	80
Abb. 15: Forest Plot: Mortalität (direkter Vergleich). ....	80
Abb. 16: Forest Plot: Schwere unerwünschte systemische Ereignisse (direkter Vergleich). ....	80
Abb. 17: Forest Plots: Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe vom Ausgangswert für Patienten, die mit Ranibizumab 0,5 mg über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt wurden (indirekter Vergleich).....	95
Abb. 18: Forest Plots: Patientenanteil mit einer Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe von $\geq 15$ Buchstaben unter Ranibizumab 0,5 mg Behandlung nach 12 Monaten (indirekter Vergleich). ...	95
Abb. 19: Forest Plots: Patientenanteil mit einem Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe von $< 15$ Buchstaben unter Ranibizumab 0,5 mg Behandlung nach 12 Monaten (indirekter Vergleich). ....	96

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Die optische Kohärenztomographie (OCT) hat ihren Einzug in die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) und diabetischen Retinopathie (DR) gehalten und kommt bei diesen Indikationen immer häufiger als routinemäßiges diagnostisches Verfahren zum Einsatz. Jedoch ist die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens gegenüber herkömmlichen diagnostischen Verfahren (wie zum Beispiel der Fluoreszeinangiographie [FAG], Biomikroskopie und Fundusfotographie) nicht ausreichend geklärt. Es besteht außerdem Klärungsbedarf, ob die in der klinischen Praxis in erster Linie durchgeführte Therapiesteuerung durch das OCT-Verfahren (morphologische Verlaufsbeurteilung der Netzhaut) gegenüber der herkömmlichen Therapiesteuerung (basierend auf Veränderungen der Sehschärfe) einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte, wie den Erhalt der Sehschärfe, unerwünschte Wirkungen, Reduktion der Anzahl an intravitrealen Injektionen und/oder Lebensqualität, aufweist.

### **Ziele**

Die Systematische Übersichtsarbeit verfolgt deshalb das Ziel, (1) die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens (Indextest) im Vergleich zum jeweiligen Referenzstandard bei den Indikationen nAMD und DR zu evaluieren; (2) außerdem soll geklärt werden, ob das OCT-Verfahren einen Zusatznutzen bei der Therapiesteuerung gegenüber diagnostischen Verfahren, die funktionelle Parameter (d.h. die Sehschärfe) messen, aufweist.

### **Methoden**

#### *Diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens*

Eingeschlossen wurden Diagnosestudien, die Patienten mit einer nAMD (Zielerkrankung: chorioidale Neovaskularisation [CNV]) beziehungsweise einer DR (Zielerkrankung: diabetisches Makulaödem [DMÖ]) evaluierten. Die zu prüfende Intervention stellte dabei das OCT-Verfahren dar (Indextest). Als Referenztest war jegliches diagnostisches Verfahren zur Indikationsstellung beziehungsweise zur Therapiesteuerung zulässig. Aus den Diagnosestudien musste eine Ableitung der Zielgrößen Sensitivität und Spezifität erfolgen können.

Die Literatursuche nach relevanten Studien wurde nach den Methoden des Cochrane Handbuchs für Diagnosestudien mit Unterstützung einer medizinischen Bibliothekarin im Juli/August 2013 in insgesamt vier Datenbanken durchgeführt. Nach momentan laufenden Studien wurde im Studienregister ClinicalTrials.gov gesucht.

Das Literaturscreening, die Datenextraktion und Qualitätsbewertung nach QUADAS I und QUADAS II erfolgte durch zwei Gutachter unabhängig voneinander. Quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse aus den Studien wurden in Form von Meta-Analysen, getrennt nach Indikation und diagnostischer Fragestellung, durchgeführt. Die

Synthese der Studienergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit basierte dabei auf einem bivariaten Modell unter Verwendung des R-Packages *mada* (Version 0.5.4).

### *Das OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung*

Zur Evaluierung dieser Fragestellung wurden randomisierte klinische Studien betrachtet, in denen an einer nAMD oder DR erkrankte Patienten mit vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Inhibitoren (VEGF-Inhibitoren) über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten behandelt wurden. Die zu prüfende Intervention stellte dabei die OCT-gesteuerte Therapie mit VEGF-Inhibitoren dar. Als Komparator kam die Sehschärfe-gesteuerte Therapie zum Einsatz. Da jedoch keine randomisierten Studien im veröffentlichten Studienpool auffindbar waren, die diese beiden Behandlungsschemata verglichen, wurde als Surrogatbehandlung für die OCT-gesteuerte Therapie das pro re nata (nach Bedarf) Schema und als Surrogatbehandlung für die Sehschärfe-gesteuerte Behandlung die monatliche Therapie evaluiert. Hintergrund für diesen Ansatz waren die Zulassungsstudien zu Ranibizumab, in denen Patienten monatlich eine intravitreale Injektion erhielten, um die Sehschärfe aufrecht zu erhalten oder zu verbessern. Die monatliche Behandlung basierte dabei auf ein mathematisches Modell, das einen Verlust der Sehschärfe von 5 ETDRS Buchstaben als Kriterium für eine Wiederbehandlung anlegte. In neueren Studien wird hingegen häufig pro re nata, d.h. anhand von morphologischen und funktionellen Parametern, injiziert. Ziel dieser Behandlungsstrategie ist, eine möglichst geringe Anzahl an Injektionen, bei gleichem Behandlungserfolg (Erhalt/Verbesserung der Sehschärfe, unerwünschte Wirkungen, Lebensqualität) wie unter monatlicher Therapie, zu verabreichen. Die Literatursuche nach relevanten Publikationen erfolgte im September 2013 in vier Datenbanken. Außerdem wurde nach momentan laufenden Studien im Studienregister [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) gesucht. Das Literaturscreening, die Datenextraktion und Qualitätsbewertung nach modifizierten Methoden des Cochrane Handbuchs für Interventionsstudien wurde durch zwei Gutachter unabhängig voneinander ausgeführt. Die Endpunkterhebung erfolgte sowohl mittels direkter (innerhalb einer Studie) als auch indirekter (zwischen zwei Studien) Vergleiche der beiden Behandlungsschemata.

*Studien für direkte Vergleiche:* Als Effektmaß für einzelne Endpunkte wurde dabei der gewichtete mittlere Unterschied zwischen OCT- (beziehungsweise pro re nata behandelten) und Sehschärfe-behandelten (beziehungsweise monatlich behandelten) Patienten berechnet. Es wurden quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse (d.h. des gewichteten mittleren Unterschieds zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten) in Form einer Fixed Effect Modell Meta-Analyse durchgeführt. Die Berechnungen erfolgten dabei mit R-Package *meta* (Version 3.8-0). *Studien für indirekte Vergleiche:* Aus diesen Studien wurden Daten aus OCT- (beziehungsweise pro re nata behandelten) und Sehschärfe-gesteuerten (beziehungsweise monatlich behandelten) Studienarmen vergleichend gegenübergestellt. Aufgrund des erhöhten Verzerrungsrisikos und der Heterogenität, dem diese Vergleiche unterliegen, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

## Ergebnisse

### *Diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens*

*Indikation nAMD:* Zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens zur Erstdiagnose der nAMD konnten aus zwei Studien (218 Patienten) Daten abgeleitet werden: Die Sensitivität des Time-Domain-(TD)-OCT-Verfahrens gemessen am FAG-Befund lag bei potentiellen Risikopatienten – Patienten, die bereits am Partnerauge an einer nAMD erkrankt waren – bei 69,2% (95%-KI 42,4; 87,3) und bei Patienten mit Verdachtsdiagnose – welche dem Klientel in einer Augenklinik näher kommen – bei 96,4% (95%-KI 90,0; 98,8). Betrachtet man die gepoolte Spezifität aus diesen beiden Studien, so zeigt sich eine Übereinstimmung der OCT-Untersuchung mit dem FAG-Befund bei 66,1% (95%-KI 57,2; 74,0) der unauffälligen Patienten. Die diagnostische Genauigkeit aus diesen beiden Studien bezieht sich dabei auf die ältere Technik des TD-OCT-Verfahrens (Stratus und Humphreys). Für die Testgüte des OCT-Verfahrens zur Indikation der Wiederbehandlung der nAMD lieferten sieben Studien (427 Patienten) Ergebnisse. Zwei davon evaluierten das höher auflösende Spectral-Domain-(SD)-OCT. Die gepoolten Ergebnisse des OCT-Verfahrens (unabhängig vom OCT-Typ) stimmten bei 88,5% (95%-KI 78,7; 94,1) der an einer aktiven CNV erkrankten Patienten mit dem FAG-Befund überein. Eine Subgruppenanalyse zeigte dabei eine höhere Sensitivität für das SD-OCT- im Vergleich zum TD-OCT-Verfahren (92,2% versus 78,5%,  $p=0,05$ ). Ähnlich den Studien, in denen die Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Erstdiagnose evaluiert wurde, zeigten auch diese Ergebnisse eine relativ geringe Spezifität: 53,4% (95%-KI 42,3; 64,2) [TD-OCT], 36,1% (95%-KI 19,0; 57,5) [SD-OCT].

*Indikation DR:* Zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens zur Erstdiagnose des behandlungsbedürftigen klinisch-signifikanten DMÖs konnten aus acht Studien (697 Patienten) Daten abgeleitet werden: Die gepoolten Ergebnisse des OCT-Verfahrens (unabhängig vom OCT-Typ) zur Indikationsstellung des klinisch-signifikanten DMÖs stimmten bei 80,7% (95%-KI 75,7; 84,9) der erkrankten Patienten mit einem positiven Biomikroskopie- oder Fundusfotographie-Befund überein. Die Spezifität des OCT-Verfahrens betrug dabei 82,4% (95%-KI 70,1; 90,3). Subgruppenanalysen wurden für die Variablen Prävalenz (<50% versus >50%), Netzhautdicke für einen positiven OCT-Befund (<250  $\mu\text{m}$  versus >250  $\mu\text{m}$ ) und Referenztest (Biomikroskopie versus Fundusfotographie) durchgeführt. Keine der untersuchten Variablen zeigte dabei einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Sensitivität beziehungsweise Spezifität ( $p>0,05$ ). Für die Variable OCT-Typ konnte aufgrund mangelnder Daten keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden.

Es wurde keine Studie identifiziert, die die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Behandlungsführung in der Indikation DR evaluierte.

*Anwendbarkeit der Ergebnisse und Risk of Bias:* Bezüglich der klinischen Anwendbarkeit der Ergebnisse liegen vor allem im Hinblick auf den Indextext Bedenken vor, da ein Großteil der Studien die „ältere“ Technik des TD-OCT-Verfahrens evaluierte. Außerdem kann eine Fehleinschätzung der Ergebnisse verursacht durch multiple Messungen an einem Patienten, wie es ebenfalls in einen Großteil der Studien erfolgte, nicht ausgeschlossen werden („unit of analysis“ Problem).

### *Das OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung*

Es wurde keine veröffentlichte randomisierte Studie identifiziert, die das OCT- mit dem Sehschärfe-gesteuerten Behandlungsschema verglich. Eine solche von Novartis unterstützte Studie wird jedoch momentan durchgeführt und erste Ergebnisse für nAMD Patienten werden im Jahr 2016 erwartet (OCTAVE Studie, ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT01780935). Als Surrogatbehandlungen für die OCT- und Sehschärfe-gesteuerte Therapie kamen in der Systematischen Übersichtsarbeit deshalb die pro re nata und die monatliche Behandlung zum Einsatz.

*Indikation nAMD:* Zusammenfassend zeigte eine Meta-Analyse aus drei Studien (CATT, IVAN und HARBOR, 1939 Patienten) eine geringfügige statistische Überlegenheit der funktionellen und morphologischen Ergebnisse für monatlich behandelte Patienten im Vergleich zu Patienten, die nach pro re nata Kriterien behandelt wurden. Der gewichtete mittlere Unterschied der bestkorrigierten Sehschärfe nach 24 Monaten Behandlungszeit lag bei 2,2 (95%-KI 0,5; 3,9) Buchstaben zugunsten der monatlichen Therapie. Legt man eine nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5 ETDRS Buchstaben fest, dann kann der Sehschärfenunterschied zwischen den beiden Behandlungsschemata als nicht klinisch relevant betrachtet werden. Nach 24 Monaten wurde die mittlere Zunahme der Sehschärfe bei pro re nata behandelten im Vergleich zu monatlich behandelten Patienten mit in etwa neun bis zehn Injektionen weniger erreicht. Unter monatlicher Behandlung zeigte sich zudem eine stärkere Ausprägung der geographischen Atrophie, welche darauf hinweisen könnte, dass der geringfügig bessere Seherfolg, der unter diesem Behandlungsschema erreicht wurde, nicht langfristig aufrechterhalten werden kann. Die gepoolten systemischen unerwünschten Ereignisse deuten ein leicht, aber nicht signifikant erhöhtes Sicherheitsrisiko unter dem pro re nata Behandlungsschema im Vergleich zur monatlichen Therapie an: (1) Relatives Risiko (RR) für arterielle Thromboembolien: RR 1,3 (95%-KI 0,8; 2,1); (2) Risiko an schweren unerwünschten Ereignissen zu erkranken: RR 1,2 (95%-KI 1,0; 1,4); (3) Mortalitätsrisiko: RR 1,3 (95%-KI 0,8; 2,1). Im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsschemata berichtet.

Die Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden, favorisierten zwar zum Großteil die monatliche Behandlung, breite Konfidenzintervalle und methodische Defizite (wie zum Beispiel Unterschiede in den Einschlusskriterien der einzelnen Studien im Hinblick auf Patientencharakteristika) schränken die Validität dieser Vergleiche jedoch stark ein.

*Indikation DR:* Eine direkt vergleichende Studie, die VEGF Trap-Eye 2,0 mg bei Patienten mit DMÖ sowohl monatlich als auch pro re nata injizierte, zeigte für beide Behandlungsschemata gleiche Erfolge (mittlere Zunahme der Sehschärfe: +11,5 Buchstaben). Bei Patienten, die dabei nach dem pro re nata Schema behandelt wurden, konnten die Resultate nach 12 Monaten jedoch mit im Mittel 3,4 Injektionen weniger erreicht werden. Im Gegensatz zu den gepoolten Ergebnissen der nAMD Studien zeigten DMÖ Patienten bei monatlicher Behandlung mit VEGF-Inhibitoren ein signifikant erhöhtes Risiko an systemischen unerwünschten Wirkungen zu erkranken als Patienten unter pro re nata Behandlungsschema. Die geringe Fallzahl der DA VINCI Studie lässt jedoch keine abschließende Schlussfolgerung zu (N=89 Patienten).

Die indirekten Vergleiche deuten zwar darauf hin, dass keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsschemata bestehen, methodische Limitationen schränken aber auch bei dieser Indikation die Validität dieser Gegenüberstellung stark ein.

## **Schlussfolgerung**

### *Diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens*

Zusammenfassend konnte die diagnostische Genauigkeit der SD-OCT in der Verlaufskontrolle der nAMD, d.h. zur Indikation der Wiederbehandlung, durch eine relativ hohe Sensitivität gezeigt werden. Gleichzeitig könnte die niedrige Spezifität des OCT-Verfahrens Ausdruck dafür sein, dass mit dieser Technik retinale Veränderungen erfasst werden, die mit dem bisherigen Messmethoden (FAG, Biomikroskopie, stereoskopische Fundusfotographie) nicht darstellbar sind. Bei Diabetikern könnten Unstimmigkeiten, vor allem falsch positive Ergebnisse, zwischen OCT- und Fundusuntersuchung auf ein subklinisches DMÖ hinweisen, das mit einem hohen Risiko behaftet ist, in ein behandlungsbedürftiges klinisch-signifikantes DMÖ überzugehen.

Zum einen stellt sich also die Frage, ob die bisherigen Referenzverfahren einen geeigneten Goldstandard darstellen, da die OCT eine Darstellung der Netzhautmorphologie mit zusätzlicher Tiefeninformation ermöglicht und so eine zusätzliche Informationsebene gegenüber herkömmlichen Verfahren bietet. Auf der anderen Seite – vor allem bei der nAMD – darf auch nicht außer Acht gelassen werden, dass Flüssigkeitsansammlungen auch auf degenerative Netzhautveränderungen zurückzuführen sein können und somit nicht notwendigerweise Aktivitätszeichen einer nAMD darstellen.

### *Das OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung*

Zusammenfassend ist aufgrund fehlender Studienergebnisse weder die Eignung der OCT- noch der Sehschärfe-gesteuerten Therapie als alleiniges Wiederbehandlungskriterium für die Indikationen nAMD und DR belegt. Die vorliegende Systematische Übersichtsarbeit konnte jedoch aufgrund von Surrogatbehandlungen zeigen, dass Patienten, die nach pro re nata Kriterien behandelt wurden, keine klinisch relevanten Nachteile im Vergleich zu monatlich behandelten Patienten aufweisen. Die Ergebnisse in der pro re nata Behandlungsgruppe konnten zudem noch – bei einer Behandlungszeit von 24 Monaten – mit in etwa neun bis zehn intravitrealen Injektionen weniger erreicht werden. Über das leicht, aber nicht signifikant erhöhte Sicherheitsrisiko unter pro re nata Behandlungsbedingungen bei nAMD Patienten kann dabei nur spekuliert werden: Zum einen kann es sich um einen Zufallsbefund handeln, zum anderen kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass das schwankende VEGF-Level unter pro re nata Bedingungen systemische Komplikationen hervorruft.

Insgesamt beinhaltet jede pro re nata Strategie neben morphologischen auch funktionelle Parameter als Wiederbehandlungskriterium. Keine der Studien machte jedoch Angaben darüber, wie häufig der OCT-Befund beziehungsweise der Abfall der Sehschärfe für eine Wiederbehandlung ausschlaggebend war. Für den Ophthalmologen ist es jedoch auch unabdingbar, funktionelle und morphologische Parameter sowohl bei Indikationsstellung als auch zur Indikation der Wiederbehandlung gemeinsam zu betrachten.

## **I. Hintergrund**

### **1. Altersabhängige Makuladegeneration**

#### **1.1 Indikation**

In Deutschland ist die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) mit etwa 50% die häufigste Ursache für schwere Sehbehinderungen.<sup>1</sup> Weltweit sind etwa 30 Millionen Menschen, in Deutschland etwa 4,5 Millionen Menschen, von dieser Krankheit betroffen.<sup>1</sup> Bei der AMD werden zwei späte Verlaufsformen, die „feuchte“ und die „trockene“ AMD, unterschieden. Die trockene Verlaufsform, an der in etwa 85% bis 90% der Patienten erkranken, ist in der Regel durch einen langsamen Verlust der Sehkraft gekennzeichnet.<sup>2</sup> An der feuchten (neovaskulären oder exsudativen) AMD Form (nAMD) erkranken zwischen 10% und 15% der Patienten.<sup>3</sup> Diese Verlaufsform führt in über 90% der Fälle zu einer schweren Sehbeeinträchtigung.<sup>4</sup> Morphologisch ist die feuchte Verlaufsform durch eine pathologische Einsprossung neuer (brüchiger) Blutgefäße, die von der Aderhaut ausgehen und in den subretinalen Raum vordringen, gekennzeichnet. Diese Neubildung von Gefäßen aus der Aderhaut wird als chorioidale Neovaskularisation (CNV) bezeichnet. Die CNV kann dabei sowohl nach Lokalisation (subfoveal, extrafoveal, juxtafoveal) als auch nach CNV-Typ (vorwiegend klassisch, minimal-klassisch, okkult) eingeteilt werden. Die Unterscheidung in die verschiedenen CNV-Typen war in erster Linie im Rahmen der Evaluation der Photodynamischen Therapie (PDT) entscheidend geworden, da sich diese insbesondere für die vorwiegend klassische Form als wirksam erwiesen hat.<sup>5</sup> Seit der Verfügbarkeit der VEGF-Inhibitoren ist die Einteilung der nAMD in verschiedene CNV-Typen von untergeordneter Bedeutung, da sich diese intravitreale Intervention bei allen CNV-Typen als gleich wirksam bewiesen hat.<sup>6-8</sup>

#### **1.2 Interventionen**

In den letzten Jahrzehnten standen für die Behandlung der nAMD medikamentöse Interventionen, wie zum Beispiel Kortikosteroidpräparate (wie zum Beispiel Triamcinolon) oder VEGF-Inhibitoren, und nicht-medikamentöse Interventionen (wie zum Beispiel Laserbehandlung, PDT, Radiotherapie oder Thermotherapie) zur Verfügung. Da es bei der nAMD zum Wachstum krankhaft veränderter Aderhautgefäße im Bereich der Makula kommt, nimmt seit etwa dem Jahr 2005 die Hemmung von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) durch VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab (Lucentis®), Bevacizumab (Avastin®) oder Pegaptanib (Macugen®) eine zentrale Stellung bei der nAMD Behandlung ein.<sup>9 10</sup> Neu zugelassen wurde im Dezember 2012 auch das antikörperähnliche, rekombinante VEGF-Rezeptorprotein Aflibercept (VEGF Trap, Eylea®), welches neben VEGF auch den Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) bindet.<sup>11</sup> Die hohe Wirksamkeit der VEGF-Inhibitoren wird bei der nAMD durch eine initiale Behandlung mit drei intravitrealen Injektionen in monatlichen Abständen erzielt. Danach wird eine individualisierte Therapie bei fortbestehender CNV Aktivität nach einem pro re nata (nach Bedarf) Schema



empfohlen.<sup>12</sup> Die Häufigkeit und diagnostische Gestaltung der Erhaltungskontrollen sind dabei für den langfristigen Therapieerfolg bei der Behandlung der nAMD entscheidend.<sup>12</sup>

### 1.3 Diagnostische Verfahren

Den diagnostischen Goldstandard zur Diagnose der nAMD stellt die FAG dar.<sup>12</sup> Bei der FAG wird ein fluoreszierender Farbstoff intravenös verabreicht und dessen Verteilung in den Gefäßen des Auges beobachtet. Die FAG stellte die Grundlage für die Einteilung der verschiedenen CNV-Typen dar, welche vor allem vor Verfügbarkeit der VEGF-Inhibitoren von Bedeutung war (siehe Kapitel I, Abschnitt 1.1). Neben der FAG erfolgen bei der Grunddiagnostik auch eine Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe (Visus), eine Funduskopie und eine optische Kohärenztomographie (OCT).<sup>12</sup> Bei der Verlaufskontrolle erfolgt in der Regel eine Beurteilung der funktionellen (Sehschärfe) und morphologischen Parameter (Funduskopie und OCT).

Im Gegensatz zur FAG ist die OCT ein nicht-invasives hochauflösendes bildgebendes Verfahren, das die verschiedenen Strukturen der Netzhaut abbildet. Es ermöglicht somit die Beurteilung intra- und subretinaler Strukturen, wie zum Beispiel Flüssigkeitsansammlungen, Narbenprozesse und Veränderungen der Netzhautdicke.

Die OCT generiert zwei und drei dimensionale Abbildungen der Netzhaut und wird experimentell seit den 1990er Jahren angewendet.<sup>13</sup> Dabei wird die Verzögerung sowie die Amplitude von gestreutem und reflektiertem Licht aus den verschiedenen Schichten der Netzhaut aufgezeichnet. Aus den entstehenden Schnittbildern wird ein dreidimensionales Bild errechnet.<sup>14</sup> Die time-domain OCT (TD-OCT) war die erste Anwendung dieser Art und ermöglicht eine gute flächige Darstellung der Netzhaut.<sup>15</sup> Eine technische Weiterentwicklung der TD-OCT ist die spectral-domain OCT (SD-OCT, Synonym Fourier OCT). Hierbei wird durch die zeitgleiche Spektralanalyse des gesamten Lichtspektrums eine verbesserte Auflösung und Tiefendarstellung der Netzhaut erzielt. Die Technik erlaubt außerdem, je nach Hersteller, die Aufnahme von identischen Netzhautarealen bei Folgeuntersuchungen. Aufgrund der höheren Auflösung, der Reproduzierbarkeit im Verlauf, kürzerer Messungen und verminderter Bewegungsartefakte wird die SD-OCT immer häufiger angewendet.<sup>16</sup>

Die OCT wird als (additive) Untersuchung bei der Diagnosestellung mit dem Hintergrund eingesetzt, die Ausgangssituation für den Vergleich der Therapieeffekte im Verlauf der nAMD zu dokumentieren. Neben der bildgebenden Therapiesteuerung mit dem OCT-Verfahren kann auch der Verlauf der subjektiv erhobenen Sehschärfe und die Wahrnehmung verzerrter Seheindrücke als funktionelles Kriterium für die Wiederbehandlung herangezogen werden.<sup>12</sup>

## 2. Diabetische Retinopathie

### 2.1 Indikation

Die diabetische Retinopathie (DR) ist die häufigste Ursache für eine Erblindung der Menschen im berufsfähigen Alter. Nahezu alle Patienten mit Typ-1 Diabetes und in etwa 60% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 erkranken im Laufe ihres Lebens an dieser Augenerkrankung.<sup>17</sup> In Deutschland sind etwa 30.000 Diabetiker aufgrund einer DR erblindet.<sup>18</sup> Die Inzidenz der Erblindungen durch eine DR beträgt 0,8 pro 100.000 Personen-Jahre (bezogen auf die Gesamtbevölkerung) und ist somit nach der nAMD die zweithäufigste Ursache für Neuerblindungen in Deutschland.<sup>19</sup> Bei der DR unterscheidet man zwischen der nichtproliferativen und proliferativen Form: Die nichtproliferative Retinopathie verläuft zunächst asymptomatisch. Auf der Netzhaut sind zwar krankhafte Veränderungen wie zum Beispiel Mikroaneurysmen und retinale Blutungen sichtbar, krankhafte Gefäßneubildungen sind jedoch bei der nichtproliferativen Form noch nicht vorhanden. Rund 50% der Patienten mit einer nichtproliferativen Retinopathie entwickeln in relativ kurzer Zeit (innerhalb eines Jahres) durch eine zunehmende Freisetzung von Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel VEGF, eine proliferative Form.<sup>20</sup> Die proliferative Form geht dabei mit der Neubildung von krankhaften Blutgefäßen einher. Diese abnormalen Gefäße können zu Blutungen führen oder die Netzhaut vom Untergrund abheben (traktive Netzhautablösung), was zur Erblindung führen kann.

Das *diabetische Makulaödem (DMÖ)* ist mit 75% die häufigste Ursache für eine Sehverschlechterung bei der DR und kann in jedem Stadium der DR auftreten.<sup>21</sup> Das DMÖ wird seit der Early Treatment of Diabetes Retinopathy Study (ETDRS) als eine Netzhautverdickung oder das Vorhandensein harter Exsudate innerhalb eines Papillendurchmessers von der Fovea definiert.<sup>22</sup> Das klinisch-signifikante DMÖ stellt dabei die schwerwiegendste und auch behandlungsbedürftige Form dar und ist über die Beteiligung der Fovea definiert.

### 2.2 Interventionen

Die Lasertherapie galt bis vor kurzem als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung des DMÖs. Sie hat sich als effektive Maßnahme zur Stabilisierung der Sehschärfe etabliert, die Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung der Sehkraft zu erfahren ist dabei aber gering.<sup>23 24</sup> Neben der Lasertherapie kamen in der Vergangenheit auch intravitreale Injektionen von Kortikosteroiden zum Einsatz, die aber durch ihr Nebenwirkungsprofil (vor allem Sekundärglaukom und Sekundärkatarakt) als Therapieoption eher in den Hintergrund getreten sind.<sup>25</sup> Durch die Einführung der VEGF-Inhibitoren haben sich, analog zur Behandlung der nAMD, erfolgsversprechende Therapieoptionen der DR, vor allem im Zusammenhang mit einem DMÖ, ergeben. Die VEGF-Inhibitoren werden dabei zu Beginn der Therapie in regelmäßigem Abstand direkt ins Auge injiziert – solange, bis eine Verbesserung des klinischen Befunds eingetreten ist. Danach wird das Präparat nur noch dann injiziert, wenn im Zuge der Nachkontrolle eine Verschlechterung des klinischen Befunds beziehungsweise der Sehkraft festgestellt wird (pro re nata Schema). Seit 2014 ist das

intravitreal injizierbare Depot-Steroid Ozurdex® (Dexamethason) auch zur Behandlung des DMÖs zugelassen und kommt insbesondere bei pseudophaken Patienten als Alternative zu VEGF-Inhibitoren in Frage.<sup>26</sup>

### **2.3 Diagnostische Verfahren**

Bei der DR erfolgt die Indikationsstellung mit der stereoskopischen Fundusuntersuchung (biomikroskopische Untersuchung der Netzhaut in Mydriasis) und Prüfung der Sehschärfe.<sup>27</sup> Mit der Funduskopie können in erster Linie Blutungen oder Mikroaneurysmen in der Makula diagnostiziert werden, eine Messung der Netzhautdicke ist jedoch nicht direkt möglich. Neben der stereoskopischen Fundusuntersuchung wird zur Indikationsstellung auch die FAG empfohlen, um zentrale Störungen der Blut-Retina-Schranke und eine eventuelle Ischämie sowie Ursprung und Ausdehnung der Neovaskularisation beurteilen zu können. Zusätzlich stellt das OCT-Verfahren eine wesentliche diagnostische Maßnahme bei der DR dar.<sup>27</sup> Die hochauflösende SD-OCT kann dabei wichtige Informationen im Hinblick auf die Quantifizierung der makulären Netzhautdicke und der qualitativen Beurteilung verschiedener Netzhautschichten liefern, die für die Beurteilung der DR (vor allem im Hinblick auf das DMÖ) im Verlauf von Bedeutung sein können.<sup>27</sup> Im Gegensatz zur subjektiven stereoskopischen Funduskopie und der nicht quantifizierbaren Leckage bei der FAG stellt das OCT-Verfahren eine objektive diagnostische und im Verlauf reproduzierbare Maßnahme dar.

## II. Ziele der Systematischen Übersichtsarbeit

Das OCT-Verfahren hat ihren Einzug in die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik der nAMD und DR gehalten und kommt bei diesen Indikationen immer häufiger als routinemäßiges diagnostisches Verfahren zum Einsatz. Jedoch ist die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens gegenüber dem Goldstandard beziehungsweise gegenüber herkömmlichen diagnostischen Verfahren für beide Indikationen nicht ausreichend geklärt. Es besteht außerdem Klärungsbedarf, ob die in der klinischen Praxis in erster Linie durchgeführte Therapiesteuerung durch das OCT-Verfahren (morphologische Verlaufsbeurteilung) gegenüber der herkömmlichen Therapiesteuerung durch funktionelle Parameter (Beurteilung der Sehschärfe) einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte wie den Erhalt der Sehschärfe, unerwünschte Wirkungen und/oder Lebensqualität aufweist. In der ophthalmologischen Stellungnahme zur nAMD wird zwar ‚Morphologie‘ vor ‚Funktion‘ postuliert, jedoch bezieht sich die Evidenzlage für diese Handlungsempfehlung in erster Linie auf Studientypen, die mit einem hohen Verzerrungspotential in Zusammenhang gebracht wurden (wie zum Beispiel retrospektive Beobachtungsstudien).

Ziel der Systematischen Übersichtsarbeit ist es deshalb, die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens (Indextest) im Vergleich zum jeweiligen Referenzstandard bei den Indikationen nAMD (Zielerkrankung: CNV) und DR (Zielerkrankung: klinisch-signifikantes DMÖ) zu evaluieren. Außerdem soll geklärt werden, ob das OCT-Verfahren einen Zusatznutzen bei der Therapiesteuerung gegenüber diagnostischen Verfahren, die funktionelle Parameter (d.h. die Sehschärfe) messen, aufweist.

Im Detail soll das OCT-Verfahren dabei im Hinblick auf folgende Ziele und Zielgrößen bei den Indikationen nAMD und DR bewertet werden:

- **Ziel 1: Das OCT-Verfahren zur Diagnosesicherung**

- bei Ersterkrankung
- zur Indikation der Behandlungsinitiierung/Therapiesteuerung

Zielgrößen sind dabei diagnostische Testgütekriterien wie Sensitivität und Spezifität.

- **Ziel 2: Das OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung**

Zielgrößen sind dabei patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel der Therapieerfolg (wie zum Beispiel Erhalt oder Verbesserung der Sehschärfe, geringere Anzahl an Injektionen bei gleichem Therapieerfolg), Zusatzbelastungen für den Patienten (wie zum Beispiel höhere Anzahl an Injektionen und ein damit verbundenes höheres Sicherheitsrisiko, Zusatzuntersuchungen und ein damit verbundenes höheres Sicherheitsrisiko) und Lebensqualität.

### III. Methodische Vorgehensweise

#### 1. Studien zur diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens

##### 1.1 Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien

###### 1.1.1 Patienten

Eingeschlossen wurden Studien, die Patienten mit einer nAMD (Zielerkrankung: CNV) beziehungsweise einer DR (Zielerkrankung: DMÖ) evaluierten. Bei der Indikation DR ist anzumerken, dass bei der Zielerkrankung zwischen dem klinisch-signifikanten DMÖ (welches die behandlungsbedürftige Form des DMÖs darstellt), als auch der „milden“ Form des DMÖs unterschieden werden muss. Studien, die Patienten mit der nicht-behandlungsbedürftigen milden Form des DMÖs evaluierten, wurden deshalb in die vorliegende Systematische Übersichtsarbeit mit aufgenommen, da bei ihnen eine engmaschige Überwachung im Hinblick auf die Entwicklung der Sehschärfe und einer potentiellen Behandlungsinittierung notwendig ist.<sup>22</sup>

Im Hinblick auf Komorbidität, Vorbehandlung, CNV-Typ, Diabetes-Typ oder Alter wurde keine Vorauswahl getroffen.

###### 1.1.2 Indextest (Intervention)

Die zu prüfende Intervention war das OCT-Verfahren, mit der sich morphologische Netzhautveränderungen aufdecken lassen und dessen Ergebnis mit einer Referenzmethode verglichen wurde. Als Indextest war jegliches OCT-Modell zulässig (d.h. sowohl das „ältere“ TD-OCT als auch das neue hochauflösende SD-OCT-Verfahren).

###### 1.1.3 Referenztest

Als Referenztest war jegliches diagnostische Verfahren zur Indikationsstellung beziehungsweise zur Indikation der Behandlungseinleitung oder Behandlungsführung bei den Indikationen nAMD und DR zulässig. Die bisherigen Referenzuntersuchungen (Goldstandardtests) sind im Folgenden gelistet:

###### *nAMD:*

- FAG: diagnostiziert Störungen der Blut-Retina-Schranke (Ischämie), Ursprung und Ausdehnung der Neovaskularisation (Leckage)
- Ophthalmologische Untersuchung

###### *DMÖ:*

- FAG: diagnostiziert Störungen der Blut-Retina-Schranke (Ischämie, Leckage), Ursprung und Ausdehnung von Gefäßalterationen und Gefäßexsudation (Leckage, pathologische Gefäße, Exsudation)
- Stereoskopische Fundusfotographie: diagnostiziert Blutungen oder Mikroaneurysmen in der Makula, Netzhautdickenmessung ist nicht direkt möglich<sup>22</sup>
- Biomikroskopie<sup>28</sup>
- Ophthalmologische Untersuchung

#### **1.1.4 Studientypen**

Für die vorliegende Systematische Übersichtsarbeit wurden Studien eingeschlossen, die in Volltextform veröffentlicht wurden. Studienergebnisse in Abstractform wurden aufgrund mangelndem Informationsgehalt nicht mit berücksichtigt. Desweiteren wurden Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation ausgeschlossen. Es wurde keine Einschränkung bezüglich des Studientyps vorgenommen. Aus den Diagnosestudien musste lediglich eine Ableitung der Vierfeldertafel zur Berechnung der Zielgrößen (Sensitivität/Spezifität [siehe Kapitel III, Abschnitt 1.1.5]) erfolgen können.

#### **1.1.5 Zielgrößen**

Als Zielgrößen für die Untersuchung galten die diagnostischen Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität. Studien, die diese Testgütekriterien nicht explizit berichteten, es aber ermöglichten, diese Gütekriterien abzuleiten (zum Beispiel durch die Angabe von positiven und negativen Vorhersagewerte), wurden berücksichtigt.

### **1.2 Informationsbeschaffung**

#### **1.2.1 Literaturrecherche**

Die Literatursuche nach relevanten, veröffentlichten Diagnosestudien wurde nach den Methoden des Cochrane Handbuches für Diagnosestudien<sup>29</sup> mit Unterstützung einer Expertin (EM) in der Literaturrecherche entwickelt. Folgende elektronische Datenbanken wurden dabei durchsucht:

- Medline, Medline Daily Update, Medline In Process & Other Non-Indexed Citations (über Suchoberfläche OvidSP)
- PubMed-subset „supplied by publisher“ (über [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov))
- Web of Science (Thomas Reuters)
- Web of Science: Citation tracking vorwärts und rückwärts
- Embase, Embase Alert (über DIMDI)

Für ausgewählte wissenschaftliche Publikationen wurde eine Vorwärts- und Rückwärtssuche von Zitierungen im Web of Science durchgeführt (vorwärts mit „Times Cited“, rückwärts mit „Cited References“). Nach momentan laufenden Studien wurde im Register für klinische Studien (ClinicalTrials.gov) gesucht. Desweiterem wurde in den Literaturverzeichnissen relevanter Sekundärpublikationen (wie zum Beispiel in Systematischen Übersichtsarbeiten) nach zusätzlichen Primärpublikationen gesucht, die möglicherweise nicht durch die Literatursuche in den elektronischen Datenbanken identifiziert wurden.

Die Suchstrategien für die Suche in den oben genannten bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang C.

#### **1.2.2 Identifizierung relevanter Studien**

Nach Abschluss der Literatursuche wurden die bibliographischen Angaben der identifizierten Publikationen zum Zwecke der weiteren Bearbeitung in ein Literaturverwaltungsprogramm (Endnote) importiert.

In einem ersten Auswahlsschritt wurden die identifizierten Literaturzitate anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – anhand ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander gesichtet, um zu entscheiden, welche hiervon unter Beachtung der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien von beiden Reviewern als sicher relevant eingeordnet werden konnten. Studien, die dabei als potenziell relevant eingestuft wurden, wurden im Volltext gelesen, um dabei über den endgültigen Ein- beziehungsweise Ausschluss einer Studie zu entscheiden (Volltextscreening).

### 1.3 Extraktion der Studiendaten

Die Extraktion der Daten aus publizierten Studien wurde mithilfe von standardisierten Dokumentationsbögen von zwei Gutachtern (CS, CE, JW oder PÖ) unabhängig voneinander vorgenommen. Etwaige Diskrepanzen in der Datenextraktion wurden durch Diskussion aufgelöst. Sowohl die Studien als auch deren komprimierte Darstellung in den Dokumentationsbögen bildeten die Grundlage für die Erstellung der vorliegenden Systematischen Übersichtsarbeit.

### 1.4 Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Als Grundlage für die Qualitätsbewertung der Diagnosestudien wurde das Instrument Quality of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS I)<sup>30</sup>, in einer leicht modifizierten Form, und QUADAS II<sup>31</sup> verwendet. Bei QUADAS I<sup>30</sup> stehen Qualitätsmerkmale bezüglich der (1) Patientenauswahl (wie zum Beispiel repräsentatives Patientenkollektiv, Angabe von Einbeziehungsweise Ausschlusskriterien), der (2) Zuverlässigkeit der Untersuchung mit dem Index- und Referenztest (wie zum Beispiel Verblindung, Angabe von Schwellenwerten), 3) Angaben zur unvollständiger Berichterstattung von Testergebnissen oder Studienabbrucher und die 4) Berücksichtigung von adäquaten Auswertungseinheiten (ein Auge pro Patient) im Vordergrund. Mit Hilfe von QUADAS II<sup>31</sup> wurde neben dem Biasrisiko im Sinne von QUADAS I<sup>30</sup> auch die Generalisierbarkeit der Testergebnisse (im Sinne der Übertragbarkeit auf die Anwendung im klinischen Alltag) evaluiert.

Das Biasrisiko der jeweiligen Frage wurde jeweils mit „niedrig“, „hoch“ oder „unklar“ eingestuft. Dort, wo es notwendig erschien, wurden in den entsprechenden Tabellen zur Studienqualität ausgewählte Aspekte detaillierter beschrieben.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wurde die Studien- und Publikationsqualität aller Studien global bewertet, so dass jede einzelne Studie wie folgt eingestuft werden konnte: „keine gravierenden Mängel“, „leichte Mängel“, „schwere Mängel“. Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen werden kann, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen. Bei „schweren Mängeln“ wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen. Eine Studie wurde mit „keine gravierenden Mängel“ beschrieben, wenn sie höchstens unwesentliche Mängel aufweist.

Da, wie oben beschrieben, die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „*schwere Mängel*“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selbst, sondern gegebenenfalls auch durch die Qualität der zugrunde liegenden Publikation bedingt. Diese Qualitätsklassifizierung sollte gegebenenfalls einer Sensitivitätsanalyse im Rahmen einer Meta-Analyse dienen.

## **1.5 Informationssynthese und -analyse**

### **1.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Indikation und dem jeweiligen Ziel der diagnostischen Fragestellung getrennt dargestellt. Die Studienangaben zu den Charakteristika der einzelnen Studien (wie zum Beispiel Anzahl der eingeschlossenen Patienten beziehungsweise Augen, Schwellenwert, Versorgungskontext) und die Ergebnisse zur Güte der relevanten diagnostischen Testverfahren wurden, soweit vorhanden, aus den Studienpublikationen extrahiert. Bei fehlenden Angaben erfolgte eine eigene Berechnung der Werte. Konfidenzintervalle zu den diagnostischen Gütekriterien Sensitivität und Spezifität wurden über die Normalapproximation der Binomialverteilung geschätzt.

### **1.5.2 Meta-Analyse**

Es wurden quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse der Diagnosestudien in Form von Meta-Analysen durchgeführt (getrennt nach Indikation und diagnostische Fragestellung). Die Synthese der Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Genauigkeit basiert auf dem bivariaten Modell.<sup>32</sup> Es wurde das R-Package *mada* verwendet (Version 0.5.4).<sup>33</sup>

### **1.5.3 Sensitivitätsanalyse**

Sensitivitätsanalysen waren für Studien unterschiedlicher Qualität geplant. Solche Analysen erwiesen sich allerdings aufgrund unterschiedlicher Studienmerkmale (wie zum Beispiel unterschiedliche OCT-Typen oder Schwellenwertangaben) als nicht sinnvoll.

### **1.5.4 Subgruppenanalyse**

Subgruppenanalysen wurden für folgende Merkmale geplant:

- Typ des OCT-Verfahrens (SD-OCT versus TD-OCT)
- CNV-Typ
- Prävalenz
- Schwellenwert für einen positiven Befund (wie zum Beispiel Netzhautdicke)
- Referenztest

### **1.5.5 Untersuchung der Heterogenität**

Beim bivariaten Modell<sup>32</sup> handelt es sich um ein Modell mit zufälligen Effekten (Random Effects Model), bei dem die Sensitivität und die Spezifität und deren Korrelation über die



Studien simultan modelliert werden. Dabei wird eine zu erwartende Variation in den Schwellenwerten ebenso berücksichtigt wie die eventuelle Heterogenität in der Genauigkeit über die Studien. Es wird ein kombinierter Mittelwertschätzer für Sensitivität und Spezifität mit einem 95%-Konfidenzbereich berechnet. Zudem wird eine Summary Receiver Operating Characteristic (SROC-Kurve) berechnet, die die Variation der Genauigkeitsparameter in Abhängigkeit von verschiedenen Schwellenwerten beschreibt.

## 2. Studien, die das OCT-Verfahren zur Therapiesteuerung evaluieren

### 2.1 Methodische Ansätze

Diese Fragestellung sollte durch Interventionsstudien beantwortet werden, in denen das OCT-Verfahren zur Steuerung des Therapieerfolgs eingesetzt wurde. Folgende Ansätze schienen zur Bearbeitung der Fragestellung sinnvoll:

#### 2.1.1 Sehschärfe- versus OCT-gesteuerte Behandlung

*Direkte Vergleiche (innerhalb einer Studie)*

Die beste verfügbare Evidenz für diese Gegenüberstellung liefern randomisierte kontrollierte Interventionsstudien, in denen die OCT-gesteuerte Behandlung direkt mit der Sehschärfe-gesteuerten Behandlung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte verglichen wurde.

*Indirekte Vergleiche (zwischen verschiedenen Studien)*

Sollte die Studienlage für direkte Vergleiche innerhalb randomisierter kontrollierter Studien nicht ausreichend sein, werden indirekte Vergleiche herangezogen. Dabei werden Endpunkte aus verschiedenen Studien, in denen Patienten in mindestens einem Studienarm nach OCT- beziehungsweise nach Sehschärfekriterien behandelt wurden, miteinander verglichen (d.h. *Studie A*, die in einem Studienarm Patienten untersuchte, die nach OCT-Kriterien behandelt wurden, verglichen mit *Studie B*, die in einem Studienarm Patienten untersuchte, die nach Sehschärfekriterien behandelt wurden). Sollten Studien identifiziert werden, die einen gemeinsamen Komparator einsetzen (zum Beispiel *Studie A*: OCT versus Vergleichstest I; *Studie B*: Sehschärfemessung versus Vergleichstest I), dann wird eine statistische Auswertung nach den Methoden einer Netzwerkanalyse durchgeführt.<sup>34</sup> Sollte jedoch eine Netzwerkanalyse aufgrund unterschiedlicher Komparatoren nicht möglich sein, dann werden die Ergebnisse deskriptiv gegenübergestellt. Als Grundvoraussetzung für indirekte Vergleiche galten: identische Medikamente (einschließlich Dosierung), vergleichbare Patientenkollektive (Alter, Ausprägung der Grunderkrankung) und vergleichbare Zielgrößenerhebung (einschließlich Beobachtungszeit und Messmethode). Da trotz dieser Grundvoraussetzungen das Verzerrungsrisiko dieser indirekten Vergleiche aufgrund unterschiedlicher Studienbedingungen (wie zum Beispiel durch die ethische Herkunft der Patienten oder des Krankheitsstadiums) sehr hoch sein kann, sollten diese Ergebnisse mit erhöhter Vorsicht interpretiert werden.

#### 2.1.2 Monatliche versus pro re nata Behandlung

Sollte keine randomisierte kontrollierte Studie im veröffentlichten Studienpool identifizierbar sein, die die Sehschärfe-gesteuerte mit der OCT-gesteuerten Behandlung (in)direkt vergleicht (siehe Kapitel III, Abschnitt 2.1.1), werden Surrogatbehandlungen (d.h. der Vergleich der pro re nata mit der monatlichen Behandlungsstrategie) zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen.

Hintergrund für diesen Ansatz sind die Zulassungsstudien zu Ranibizumab, in denen Patienten monatlich eine intravitreale Injektion verabreicht wurde, in der Hoffnung, die funktionellen Parameter (d.h. die Sehschärfe) aufrechtzuerhalten beziehungsweise

verbessern zu können.<sup>6-8</sup> Dieses Behandlungsschema basierte dabei auf ein mathematisches Modell, das einen Verlust der Sehschärfe von 5 ETDRS Buchstaben als Kriterium für eine Wiederbehandlung anlegte.<sup>35</sup>

In neueren Studien wurde hingegen häufig pro re nata, d.h. anhand von funktionellen und/oder morphologischen Parametern, injiziert. Ziel der pro re nata Behandlung war es, eine möglichst geringe Anzahl an Injektionen, bei gleichem Behandlungserfolg wie unter monatlicher Therapie, zu verabreichen. Die pro re nata Behandlung beinhaltet jedoch als Wiederbehandlungskriterium neben morphologischen Veränderungen, die durch das OCT-Verfahren gemessen werden, auch funktionelle Veränderungen, d.h. die Änderungen der Sehschärfe, was bei der Ergebnisinterpretation mit berücksichtigt werden sollte.

Die zuverlässigsten Daten zur Evaluierung dieses Ansatzes liefern wieder direkt vergleichende Studien; d.h. Studien, in denen die pro re nata Strategie mit der monatlichen Behandlung direkt verglichen wurde. Falls direkte Vergleiche nicht wie im gehofften Umfang zur Verfügung stehen sollten, kämen auch bei diesem Ansatz indirekte Vergleiche in Frage.

## **2.2 Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien**

### **2.2.1 Patienten**

Eingeschlossen wurden randomisierte klinische Studien, die Patienten mit einer (1) nAMD (Zielerkrankung: CNV) beziehungsweise einer (2) DR (Zielerkrankung: DMÖ) evaluierten. Die Patienten mussten außerdem mit den VEGF-Inhibitoren Ranibizumab (Lucentis®), Bevacizumab (Avastin®) oder Aflibercept (Eyelea®) behandelt worden sein. Studien, in denen Patienten mit dem „älteren“ VEGF-Inhibitor Pegaptanib (Macugen®) behandelt wurden, wurden für den vorliegenden Bericht nicht evaluiert. Der Grund dafür ist, dass Pegaptanib in der klinischen Praxis wegen seiner geringeren Wirksamkeit im Vergleich zu Ranibizumab so gut wie keine Anwendung findet.<sup>12 27</sup>

Im Hinblick auf Komorbidität, Vorbehandlung, Diabetes-Typ oder Alter wurde keine Vorauswahl getroffen.

### **2.2.2 Intervention**

Die zu prüfende Intervention stellte die OCT-gesteuerte Therapie dar. Als Surrogatbehandlung war die pro re nata Therapie zulässig (siehe Kapitel III, Abschnitt 2.1). Es gilt anzumerken, dass bei der pro re nata Behandlung häufig neben morphologischen auch funktionelle Parameter (wie zum Beispiel der Verlust der Sehschärfe) Eingang finden, was bei der Ergebnisinterpretation mit berücksichtigt werden muss.

### **2.2.3 Komparator**

Als Komparator kam die Sehschärfe-gesteuerte Behandlung zum Einsatz. Falls keine oder nur wenige Studien zur Verfügung stehen, die die Sehschärfe-gesteuerte Therapie in der Indikation nAMD und DR bewerten, wird als Surrogatbehandlung für die Sehschärfe-gesteuerte die monatliche Therapie evaluiert (siehe Kapitel III, Abschnitt 2.1).

#### **2.2.4 Studientypen**

Für die vorliegende Fragestellung wurden randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, die in Volltextform veröffentlicht wurden. Studienergebnisse in Abstract-Form wurden aufgrund mangelndem Informationsgehalts nicht mit berücksichtigt. Desweiteren wurden Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation ausgeschlossen.

Es ist anzumerken, dass vor allem für indirekte Vergleiche (siehe Kapitel III, Abschnitt 2.1) auch einarmige Beobachtungsstudien herangezogen werden könnten. Da jedoch die Ergebnisse von indirekten Vergleichen einem ohnehin hohen Verzerrungspotenzial unterliegen, wurden für den vorliegenden Evidenzbericht nur randomisierte Studien betrachtet, da dieses Studiendesign den methodischen Goldstandard bei der Studiendurchführung darstellt.<sup>36</sup>

#### **2.2.5 Zielgrößen**

Folgende Zielgrößen wurden für den Vergleich OCT- versus Sehschärfe-gesteuerte Behandlung (beziehungsweise pro re nata versus monatliche Behandlung) evaluiert:

- Erhalt/Verbesserung der Sehschärfe
- Morphologische Veränderungen, wie zum Beispiel foveale Netzhautdickenabnahme, intra- und subretinale Flüssigkeit
- Anzahl der anti-VEGF Injektionen
- Unerwünschte Wirkungen
- Lebensqualität

#### **2.2.6 Sonstige Studiencharakteristika**

Die für den vorliegenden Bericht relevanten randomisierten kontrollierten klinischen Studien mussten eine Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten aufweisen. Die Fallzahl (d.h. die Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten) musste mindestens 50 Patienten betragen.

### **2.3 Informationsbeschaffung**

#### **2.3.1 Literaturrecherche**

Die Literatursuche nach relevanten, veröffentlichten Interventionsstudien wurde nach den Methoden des Cochrane Handbuchs<sup>37</sup> mit Unterstützung einer Expertin in der Literaturrecherche entwickelt (EM). Folgende elektronische Datenbanken wurden dabei durchsucht:

- Medline, Medline Daily Update, Medline In Process & Other Non-Indexed Citations (über Suchoberfläche OvidSP)
- Web of Science (Thomson Reuters)
- PubMed-subset „supplied by publisher“ (über [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov))
- Cochrane Library (Cochrane Reviews, Other Reviews, Central, Methods Studies, Technology Assessments, Economic Evaluations)

Nach momentan laufenden Studien wurde im Register für klinische Studien (ClinicalTrials.gov) gesucht. Desweiteren wurde in den Literaturverzeichnissen relevanter Sekundärpublikationen (wie zum Beispiel in Systematischen Übersichtsarbeiten) nach zusätzlichen Primärpublikationen gesucht, die möglicherweise nicht durch die Literatursuche in den elektronischen Datenbanken identifiziert wurden.

Die Suchstrategien für die Suche in den oben genannten bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang C.

### **2.3.2 Identifizierung relevanter Studien**

Nach Abschluss der Literatursuche wurden die bibliographischen Angaben der identifizierten Publikationen zum Zwecke der weiteren Bearbeitung in ein Literaturverwaltungsprogramm (Endnote) importiert. Die weitere Vorgehensweise ist identisch zu der, die bereits unter Abschnitt 1.2.2 beschrieben wurde.

## **2.4 Extraktion der Studiendaten**

Die Extraktion der Daten aus publizierten Studien wurde mithilfe von standardisierten Dokumentationsbögen von zwei Gutachtern (CS, CE, JW oder PÖ) unabhängig voneinander vorgenommen. Etwaige Diskrepanzen in der Datenextraktion wurden durch Diskussion aufgelöst. Sowohl die Studien als auch deren komprimierte Darstellung in den Dokumentationsbögen bildeten die Grundlage für die Erstellung der vorliegenden Systematischen Übersichtsarbeit.

## **2.5 Bewertung der Studien- und Publikationsqualität**

### *Studien für direkte Vergleiche*

Die Qualität der Interventionsstudien, die das OCT-Verfahren zur Therapiesteuerung evaluierten, wurde nach modifizierten Methoden des Cochrane Handbuchs für randomisierte Studien bewertet.<sup>37</sup> Da nicht die pharmakologische Intervention, sondern das in den Studien angewendete Behandlungsschema für die vorliegende Systematische Übersichtsarbeit evaluiert wurde, traten folgende Aspekte der Studienqualität in den Vordergrund: Verblindung in Bezug auf Behandlungsschema (nicht auf Art der pharmakologischen Intervention), Gleichverteilung von demographischen Daten, Angabe von Einschlusskriterien, Angaben zu Studienabbruchern, Intention-To-Treat Analyse, Vorbehandlung der Patienten, Auswertungseinheit (Augen oder Patienten), Angaben zum Sponsoring.

Die Bewertung resultierte in einer zusammenfassenden deskriptiven Einschätzung der Studienqualität (Verzerrungspotential) auf Studienebene, wobei die Kategorien *niedriges*, *mittleres* und *hohes* Verzerrungspotenzial definiert wurden. Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt festgelegt: ein „*niedriges Verzerrungspotential*“ liegt dann vor, wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Gesamtaussage der Studie durch minimale Qualitätsmängel nicht wesentlich beeinflusst wird. Bei einem „*mittleren*“ oder „*hohen*“

*Verzerrungspotential*“ ist die Gesamtaussage der Studie -je nach Ausprägung- in Frage zu stellen.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „*mittleres*“ beziehungsweise „*hohes Verzerrungspotential*“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selbst, sondern gegebenenfalls auch durch die Qualität der zugrunde liegenden Publikation (Berichterstattung) bedingt.

#### *Studien für indirekte Vergleiche*

Die Qualitätsbewertung der einzelnen Interventionsstudien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurde, unterschied sich im Wesentlichen nicht von der, die in den Studien verwendet wurde, die beide Behandlungsschemata direkt verglichen. Lediglich der Aspekt der gleichen Verteilung der demographischen Patientendaten innerhalb der Studie war bei dieser Gegenüberstellung redundant.

## **2.6 Informationssynthese und -analyse**

### **2.6.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der direkt und indirekt vergleichenden Studien wurden nach Indikation getrennt dargestellt. Die Studienangaben zu den Charakteristika der einzelnen Studien (wie zum Beispiel Anzahl der Patienten, pharmakologische Intervention, Wiederbehandlungskriterien) und zu den Studienendpunkten (wie zum Beispiel Erhalt/Verbesserung der Sehschärfe, morphologische Veränderungen, Anzahl der anti-VEGF Injektionen, unerwünschten Wirkungen und Lebensqualität) wurden, soweit vorhanden, aus den Publikationen extrahiert.

#### *Studien für direkte Vergleiche*

Als Effektmaß für die einzelnen Endpunkte wurde innerhalb dieser Studien der gewichtete mittlere Unterschied zwischen OCT-gesteuerten (beziehungsweise pro re nata behandelten) und Sehschärfe-gesteuerten (beziehungsweise monatlich behandelten) Patienten berechnet. Da in den gewichteten Unterschied die Fallzahl der Studie mit einfließt, erschien dieses Effektmaß am plausibelsten.

#### *Studien für indirekte Vergleiche*

Aus diesen Studien wurden die jeweils berichteten Endpunkte (wie zum Beispiel Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe vom Ausgangswert, Patientenanteil mit einer Verbesserung der Sehschärfe von  $\geq 15$  Buchstaben, Patientenanteil mit stabiler Sehschärfe) zwischen OCT-gesteuerten (beziehungsweise pro re nata behandelten) und Sehschärfe-gesteuerten (beziehungsweise monatlich behandelten) Studienarmen vergleichend gegenübergestellt.

Wenn es die Studiendaten erlaubten (d.h. bei gleicher Nachbeobachtungszeit und Intervention), wurde ein Gesamteffektschätzer über die jeweiligen Studienarme eines bestimmten Behandlungsschemas berechnet. Da diesem Vergleich ein erhöhtes Verzerrungsrisiko unterliegt (siehe Kapitel III, Abschnitt 2.1), wurde zur Angabe der

Berechnung des Effektschätzers das Random Effects Modell verwendet, da es das größere 95%-Konfidenzintervall liefert. War die Berechnung eines Gesamteffektschätzers aufgrund limitierter Studiendaten nicht möglich, erfolgte eine deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse.

### **2.6.2 Meta-Analyse**

#### *Studien für direkte Vergleiche*

Es wurden quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse (d.h. des gewichteten mittleren Unterschieds zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten) in Form einer Fixed Effect Modell Meta-Analyse durchgeführt. Für die Synthese von Studien zur Therapiesteuerung und die graphische Darstellung von Ergebnissen mit Forestplots wurde das R-Package meta verwendet (Version 3.8-0).<sup>38</sup>

#### *Studien für indirekte Vergleiche*

Aufgrund des erhöhten Verzerrungsrisikos, dem diese Vergleiche unterliegen, wurde keine „klassische“ Meta-Analyse durchgeführt.

### **2.6.3 Sensitivitätsanalyse**

#### *Studien für direkte Vergleiche*

Sensitivitätsanalysen waren für Studien unterschiedlicher Qualität geplant. Solche Analysen erwiesen sich allerdings aufgrund der limitierten Anzahl von Studien als nicht realisierbar beziehungsweise sinnvoll.

#### *Studien für indirekte Vergleiche*

Aufgrund des erhöhten Verzerrungsrisikos, dem diese Vergleiche unterliegen, wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

### **2.6.4 Subgruppenanalyse**

#### *Studien für direkte Vergleiche*

Subgruppenanalysen waren für folgende Merkmale geplant:

- Wiederbehandlungskriterien und -schema
- OCT-Typ, CNV-Typ
- Ausprägung des DMÖs
- Anti-VEGF (Medikament, Dosierung)

Mangels Daten konnten diese Analysen nicht vorgenommen werden.

#### *Studien für indirekte Vergleiche*

Aufgrund des erhöhten Verzerrungsrisikos, welchem diese Vergleiche unterliegen, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### **2.6.5 Untersuchung der Heterogenität**

Die Heterogenität zwischen den einzelnen Studien wurde mit Hilfe der I<sup>2</sup>-Statistik bestimmt.<sup>39</sup> Zeigten die Studien keine Heterogenität, wurde die Fixed Effect Modell Meta-Analyse durchgeführt (siehe Kapitel III, Abschnitt 2.6.2).

## IV. Ergebnisse

### 1. Informationsbeschaffung

#### 1.1 Studien zur Evaluierung der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens

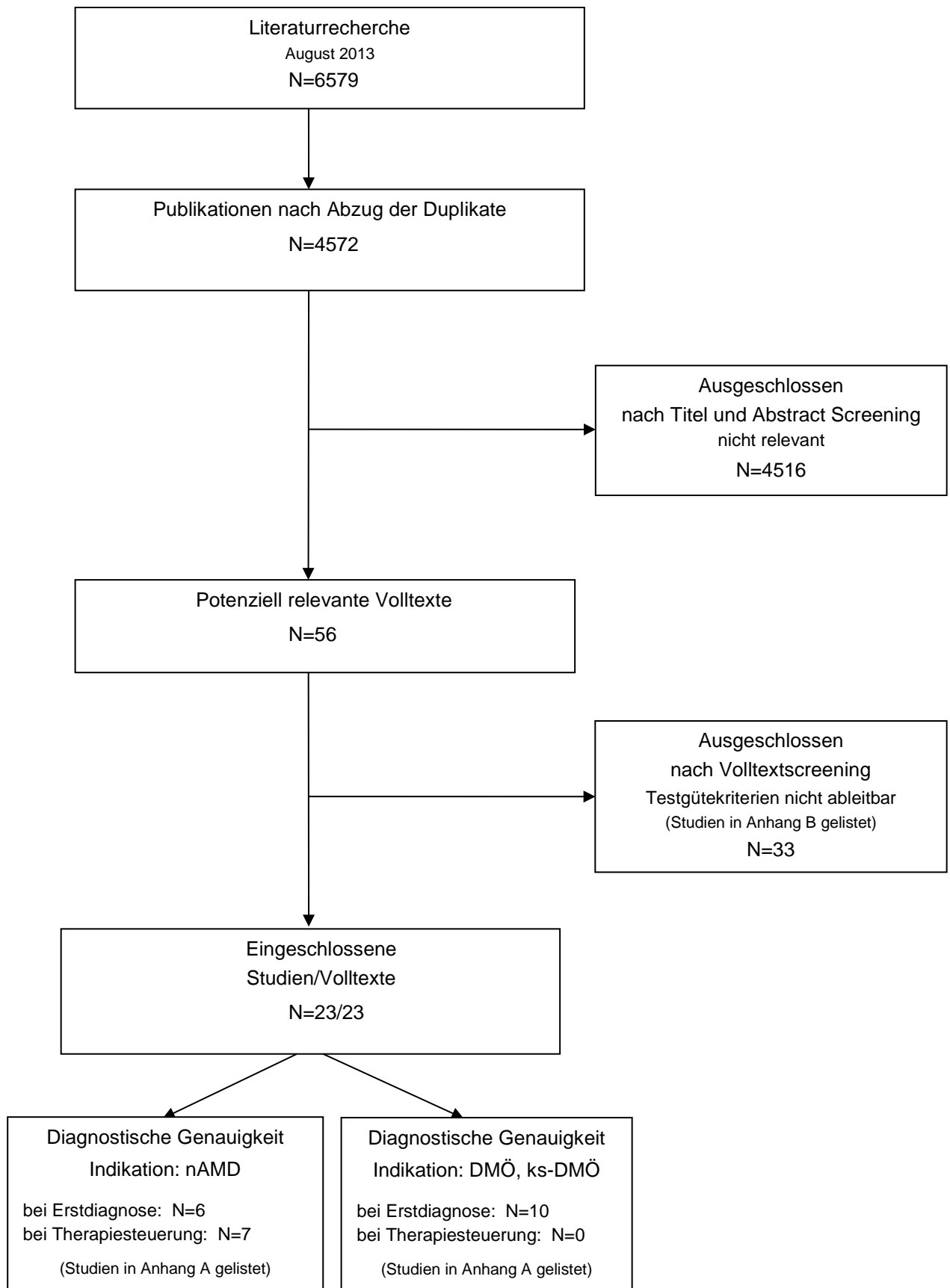
Die Literaturrecherche nach Studien zur Evaluierung der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens wurde im Juli/August 2013 in insgesamt vier Datenbanken durchgeführt (Medline, PubMed, Web of Science, Embase). Eine genaue Auflistung der Recherchezeitpunkte und Trefferzahlen findet sich in Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Informationsbeschaffung (diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens).

Literaturdatenbank	Anzahl der Treffer
Medline (Wolters Kluwer: OvidSP)	2813
Medline Daily Update (Wolters Kluwer: OvidSP)	5
Medline In Process & Other Non-Indexed Citations (Wolters Kluwer: OvidSP)	239
PubMed-subset "supplied by publisher" (www.pubmed.gov)	116
Web of Science (Thomson Reuters)	700
Web of Science (Thomson Reuters): Citation tracking vorwärts und rückwärts	802
Web of Science (Thomson Reuters): Citation tracking vorwärts und rückwärts	257
Embase (DIMDI, www.dimdi.de)	1981
Embase Alert (DIMDI, www.dimdi.de)	74
<b>Trefferzahl mit Duplikaten</b>	<b>6579</b>
<b>Trefferzahl ohne Duplikate</b>	<b>4572</b>

Die systematische Literatursuche in den vier Datenbanken identifizierte 6579 Referenzen, nach Abzug der Duplikate blieben 4572 Referenzen, welche anhand von Titel und Abstract beurteilt wurden. Von diesen wurden 4516 als „sicher nicht relevant“ für die Fragestellung eingestuft. Schließlich wurden 56 potenziell relevante Referenzen im Volltext gesichtet. Davon wurden 33 Publikationen vom weiteren Bewertungsprozess ausgeschlossen. In Abbildung 1 ist die bibliographische Literatursuche, einschließlich des endgültigen Studienpools, der in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, dargestellt (N=23 Publikationen / N=23 Studien).





DMÖ: Diabetisches Makulaödem, DR: Diabetische Retinopathie, ks-DMÖ: Klinisch-signifikantes diabetisches Makulaödem, nAMD: Neovaskuläre Altersabhängige Makuladegeneration.

**Abb. 1:** Ergebnis der Literaturrecherche (diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens).

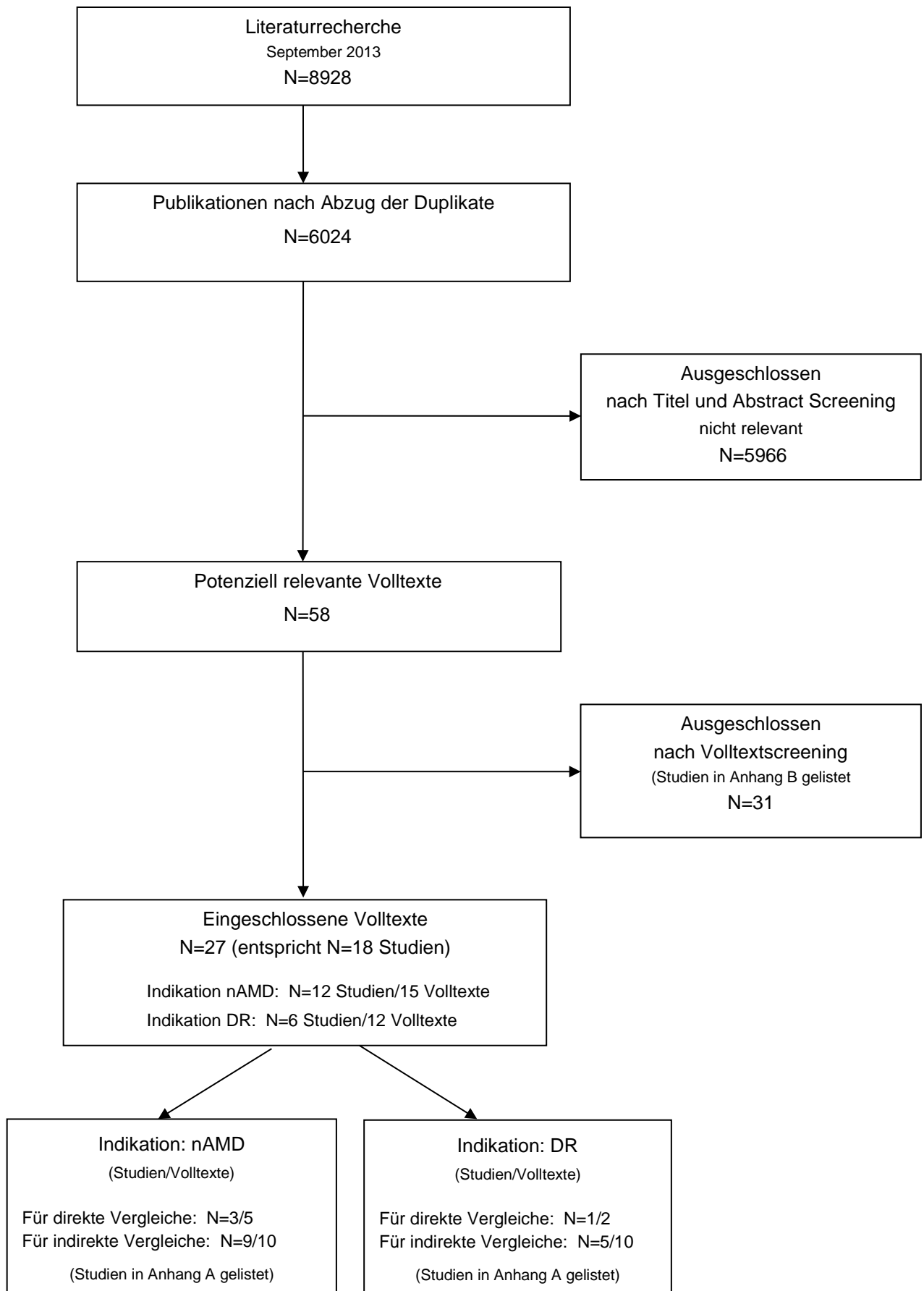
## 1.2 Studien zur Evaluierung des OCT-Verfahrens in der Therapiesteuerung

Die Literaturrecherche nach Studien zur Evaluierung des OCT-Verfahrens in der Therapiesteuerung wurde im September 2013 in insgesamt vier Datenbanken durchgeführt (Medline, PubMed, Web of Science, Cochrane Library). Eine genaue Auflistung der Recherchezeitpunkte und Trefferzahlen findet sich in Tabelle 2.

**Tabelle 2:** Informationsbeschaffung (OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung).

Literaturdatenbank	Anzahl der Treffer
Medline (Wolters Kluwer: OvidSP)	3149
Medline Daily Update (Wolters Kluwer: OvidSP)	8
Medline In Process & Other Non-Indexed Citations Medline Daily Update (Wolters Kluwer: OvidSP)	458
Science Citation Index (Thomson Reuters)	4654
PubMed-subset "supplied by publisher" (www.pubmed.gov)	130
Cochrane Library Cochrane Reviews (35) Other Reviews (22) Trials (416) Methods Studies (1) Technology Assessments (31) Economic Evaluations (24)	529
<b>Trefferzahl mit Duplikaten</b>	<b>8928</b>
<b>Trefferzahl ohne Duplikate</b>	<b>6024</b>

Die systematische Literatursuche in den vier Datenbanken identifizierte 8928 Treffer, nach Abzug der Duplikate blieben 6024 Referenzen, welche anhand von Titel und Abstract beurteilt wurden. Von diesen wurden 5966 als „sicher nicht relevant“ für die Fragestellung eingestuft. Schließlich wurden 58 potenziell relevante Referenzen im Volltext gesichtet. Davon wurden 31 Publikationen vom weiteren Bewertungsprozess ausgeschlossen. In Abbildung 2 ist die bibliografische Literatursuche, einschließlich des endgültigen Studienpools, der in die Nutzenbewertung für die Fragestellung eingeschlossen wurde, dargestellt (N=18 Studien / N=27 Publikationen).



**Abb. 2:** Ergebnis der Literaturrecherche (OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung).

## **2. Studien zur Evaluierung der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens**

### **2.1 Altersabhängige Makuladegeneration**

#### **2.1.1 Resultierender Studienpool**

Insgesamt wurden 13 Studien eingeschlossen, die die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bewerteten. Sechs Studien evaluierten dabei die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Indikationsstellung der nAMD (Abschnitt 2.1.2)<sup>40-45</sup> und sieben Studien bewerteten die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens zur Indikation der Behandlungsführung bei bereits bestehender CNV (Abschnitt 2.1.3).<sup>43 46-51</sup> Eine detaillierte Auflistung der Studien befindet sich in Anhang A.

#### **2.1.2 Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung**

##### **2.1.2.1 Studiencharakteristika**

Die Studiencharakteristika der sechs Studien<sup>40-45</sup>, die die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Indikationsstellung der nAMD evaluierten, sind in Tabelle 3 dargestellt.

##### *Versorgungskontext und Studiendesign*

Die sechs eingeschlossenen Diagnosestudien wurden in Großbritannien<sup>44 45</sup>, Spanien<sup>43</sup> und in Nordamerika<sup>40-42</sup> durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten dabei entweder in Augenkliniken<sup>42 44</sup>, einer Screeningklinik<sup>45</sup> oder in Praxen, die sich auf Netzhauterkrankungen spezialisiert haben<sup>41</sup>. Zwei Studien machten über den Ort der Untersuchung keine Angabe.<sup>40</sup><sup>43</sup> Bei vier der sechs eingeschlossenen Studien handelt es sich um Querschnittsstudien, d.h. hier wurden Index- und Referenztest gleichzeitig oder kurz hintereinander durchgeführt. Zwei Studien verwendeten ein Längsschnittdesign und schlossen Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine nAMD Erkrankung ein.<sup>40 41</sup> Ziel dieser Studien war, das Patientenkollektiv im Drei- beziehungsweise im Sechs-Monatsintervall zu beobachten, um eine mögliche Erkrankung (Konversion zur nAMD) zu diagnostizieren.

##### *Patientenkollektiv und CNV-Typ*

In zwei der sechs Diagnosestudien wurden Risikopatienten mit einer gesicherten nAMD im nicht-Studienauge und potentiellen Anzeichen (frühe Makulopathie<sup>40</sup> oder große Drusen und fokale Hyperpigmentation<sup>41</sup>) einer beginnenden nAMD im Studienauge eingeschlossen. Zwei weitere Studien evaluierten Patienten mit der Verdachtsdiagnose CNV, die von einem Optometristen oder Hausarzt an eine Augen- oder Screeningklinik überwiesen wurden<sup>44 45</sup> und in zwei Studien wurden Patienten eingeschlossen, die bereits an einer sicher diagnostizierten CNV erkrankt waren.<sup>42 43</sup> In allen Studien bis auf eine<sup>43</sup> erfolgte die Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens über alle CNV-Typen hinweg. Salinas-Alamán 2005<sup>43</sup> evaluierte nur Patienten mit vorwiegend klassischer CNV und Sandhu 2005<sup>44</sup> führte eine Subgruppenanalyse für die Patienten durch, die am klassischen CNV-Typ erkrankt waren.

*Indextest / Referenztest und Schwellenwerte*

Jede der sechs Diagnosestudien verwendete als Indextest ein TD-OCT. Keine Studie untersuchte das hochauflösende SD-OCT-Verfahren. Als Referenztest diente die FAG. Als Schwellenwert für einen positiven OCT-Befund wurde (unter anderem) das Vorhandensein von subretinaler und/oder intraretinaler Flüssigkeit definiert. Für die FAG-Untersuchung wurde eine CNV anhand der Leakage oder nach standardisierten CNV Definitionen festgelegt. Eine Studie machte keine Angaben zum Schwellenwert für einen positiven OCT beziehungsweise FAG-Befund.<sup>45</sup>

**2.1.2.2 Studienqualität**

Zwei der sechs Studien evaluierten Patienten, die bereits sicher an einer nAMD erkrankt waren.<sup>42 43</sup> Dieses Patientenkollektiv ist für die Bewertung der diagnostischen Genauigkeit eines Test-Verfahrens nicht repräsentativ und führt zu einer Überschätzung der Sensitivität. Außerdem schließt ein bereits erkranktes Patientenkollektiv die Berechnung der Testspezifität aus. Im vorliegenden Bericht werden die Ergebnisse dieser beiden Studien zwar berichtet, jedoch wegen des sehr hohen Verzerrungspotentials nicht mit in die Meta-Analyse aufgenommen. Zwei weitere Studien berichteten zwar die Sensitivität<sup>40 45</sup> beziehungsweise Spezifität<sup>45</sup> des TD-OCT-Verfahrens, doch die genaue Anzahl der richtig und falsch positiven (beziehungsweise negativen) Patienten und somit auch die Bestimmung der CNV-Prävalenz konnte aus diesen beiden Studien nicht abgeleitet werden. Deshalb gehen auch diese Studienergebnisse nicht mit in den gepoolten Effektschätzer ein.

Letztendlich wurden die Ergebnisse aus zwei Studien in die Meta-Analyse aufgenommen.<sup>41 44</sup> Eine detaillierte Qualitätsbewertung in modifizierter Form nach QUADAS I<sup>30</sup> beziehungsweise QUADAS II<sup>31</sup> dieser beiden Studien ist in Tabelle 4 beziehungsweise 5 dargestellt. Beide Studien wurden prospektiv durchgeführt und schlossen ein repräsentatives Patientenkollektiv ein, das sich entweder mit einer Verdachtsdiagnose<sup>44</sup> oder mit frühen Anzeichen einer beginnenden nAMD vorstellte.<sup>41</sup> Die Patientenaufnahme erfolgte in der Studie von Sandhu 2005<sup>44</sup> konsekutiv, Do 2012<sup>41</sup> machte keine Angaben dazu, in welcher Reihenfolge das evaluierte Patientenkollektiv in die Studie aufgenommen wurde. Eine Finanzierung dieser Studie durch die Industrie konnte nicht ausgeschlossen werden. Der Untersucher, der den Indextest (OCT-Verfahren) durchführte, war in beiden Studien gegenüber den Ergebnissen des Goldstandardtests (FAG) verblindet. Auch berichteten beide Studien Schwellenwerte, die die Erkrankung (CNV) definierten. Sandhu 2005<sup>44</sup> betrachtete jedoch Augen und nicht einzelne Patienten als Auswertungseinheit. Diese Vorgehensweise führt zu einem „unit of analysis“ Problem, da beide Augen eines Patienten in der Datenanalyse als unabhängig voneinander betrachtet werden.<sup>52</sup>

Zusammenfassend wurde die interne Validität von beiden Studien, abgesehen von dem „unit of analysis“ Problem in der Studie von Sandhu 2005<sup>44</sup>, mit „hoch“ bewertet (keine gravierenden Mängel). Bedenken bezüglich der klinischen Anwendbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) liegen in erster Linie im Hinblick auf den Indextext vor, da in beiden Studien die „ältere“ Technik des TD-OCT-Verfahrens (Stratus und Humphreys) evaluiert wurde.

### 2.1.2.3 Ergebnisse zur Testgüte

Die Testgüte (Sensitivität und Spezifität) des TD-OCT-Verfahrens gemessen an den FAG Ergebnissen zur Indikationsstellung und die sich daraus ergebenden CNV-Prävalenzen (soweit berechenbar) sind in Tabelle 6 dargestellt (sechs Studien, 984 Augen), der korrespondierende Forest Plot und die ROC Kurve in Abbildung 3 und 4.

*CNV-Prävalenz:* Die Bandbreite der CNV-Prävalenzen der untersuchten Studienpopulationen reichte von 15%<sup>41</sup> bis 100%<sup>43</sup> (Median: 64%). Die relativ geringe CNV-Prävalenz (15%) in der Längsschnittstudie von Do 2012<sup>41</sup> kann dadurch erklärt werden, dass in diese Studie potentielle Risikopatienten eingeschlossen wurden, von denen letztendlich 15% eine gesicherte CNV entwickelten. Im Gegensatz dazu berichtet Sandhu 2005<sup>44</sup>, der Patienten mit der Verdachtsdiagnose CNV evaluierte, eine CNV-Prävalenz von 64% für klassische und okkulte CNV-Typen und von 43%, wenn nur klassische CNV Erkrankungen betrachtet werden. Es ist naheliegend, dass die Studien, die ein bereits erkranktes Patientenkollektiv evaluierten, Prävalenzen von 100%<sup>43</sup> beziehungsweise 98%<sup>42</sup> aufweisen.

*Sensitivität:* Die Sensitivität des TD-OCT-Verfahrens zur Indikationsstellung nAMD variierte in den Studien zwischen 69,2% und 100% (Median: 96,8%). Jedoch sind die Studien, die relativ hohe Sensitivitätsangaben aufweisen (zwischen 97% und 100%), mit erheblichen Mängeln behaftet (siehe Kapitel IV, Abschnitt 2.1.2.2) und müssen deshalb mit höchster Vorsicht interpretiert werden.<sup>40 42 43 45</sup> Letztendlich konnten zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Erstdiagnose nur aus zwei Studien (218 Patienten) zuverlässige Daten abgeleitet werden: Die Sensitivität des TD-OCT-Verfahrens bei Erstdiagnose lag dabei bei potentiellen Risikopatienten bei 69,2% (95%-KI 42,4; 87,3). Werden hingegen Patienten untersucht, bei denen bereits eine Verdachtsdiagnose vorliegt, was der Situation im klinischen Alltag näher kommt, dann stimmt der OCT-Befund bei 96,4% (95%-KI 90,0; 98,8) der Erkrankten mit dem FAG-Befund überein. Die *gepoolten Ergebnisse des TD-OCT-Verfahrens zur Indikationsstellung CNV –unter Einschluss aller CNV-Typen* stimmen dabei bei 88,7% (95%-KI 40,6; 98,9) der erkrankten Patienten mit einem positiven FAG-Befund überein.<sup>41 44</sup> Werden nur klassische CNV-Typen berücksichtigt, liegt die Fähigkeit des OCT-Verfahrens, Kranke als krank zu erkennen, bei 78,6% (95%-KI 65,6; 88,4) (Subgruppenanalyse aus der Studie von Sandhu 2005).<sup>44</sup>

*Spezifität:* Die Spezifität des TD-OCT zu Indikationsstellung der nAMD lag in den Studien zwischen 65,0% und 89,4% (Median: 66,0%). Betrachtet man die *gepoolten Ergebnisse des TD-OCT-Verfahrens zur Indikationsstellung CNV (alle CNV-Typen)* aus zwei Studien, so zeigte sich eine Übereinstimmung der OCT-Untersuchung mit dem FAG-Befund bei 66,1% (95%-KI 57,2; 74,0) der unauffälligen Patienten.<sup>41 44</sup> Werden nur klassische CNV-Typen diagnostiziert, steigt die Spezifität und die Ergebnisse des TD-OCT-Verfahrens stimmen, gemessen an den FAG-Befunden, in 82,7% (95%-KI 72,2; 90,4) der unauffälligen Patienten überein (Subgruppenanalyse aus der Studie von Sandhu 2005).<sup>44</sup>

*Subgruppenanalyse:* Aufgrund mangelnder Daten konnten innerhalb des vorliegenden Reviews keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

**Tabelle 3:** Charakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD.

Studie	Studiendesign	Land / Versorgungskontext	Anzahl Patienten/Augen	Alter (Jahre) MW±SD / Median mit Quartilen	Einschlusskriterien	Ziel-erkrankung	Indextest	Schwellenwert Indextest	Referenz-test	Schwellenwert Referenztest
Cachulo 2011 <sup>40</sup>	Prospektive monozentrische Fallserie (24 Monate)	USA / - (Nachbeobachtung: 6-Monatsintervall)	52/52	76,0±6,0	Patienten mit nAMD im nicht-Studienauge; Studienauge zeigte frühe Makulopathie	Konversion zu nAMD	TD-OCT (Stratus, Zeiss)	-NH-Dickenzunahme -Subretinale und/oder intraretinale Flüssigkeit	FAG	Leakage
Do 2012 <sup>41</sup>	Prospektive multizentrische Fallserie (24 Monate)	USA / Retina Praxen in 4 geographisch getrennten Bezirken (Nachbeobachtung: 3-Monatsintervall)	87/87	79 (58-91)	Patienten mit nAMD im nicht-Studienauge; Studienauge zeigte große Drusen und fokale Hyperpigmentation des RPE	Konversion zu nAMD	TD-OCT (Stratus, Zeiss)	-NH-Dickenzunahme -Subretinale Flüssigkeit -Intraretinale zystoide Abnormalität und interstitielle Flüssigkeit	FAG	Definitionen für klassische/ okkulte CNV
Kozak 2008 <sup>42*</sup>	Retrospektive Fallserie	USA / Augenklinik	-/541	54,0±12,1	Patienten mit sicherer Diagnose oder Verdachtsdiagnose	Makulaödem (durch CNV)	TD-OCT 3000 (Stratus, Zeiss)	-NH-Dickenzunahme (>250 µm foveal) -Subretinale Flüssigkeit -Intraretinale Zysten	FAG	s. OCT Schwellenwert
Salinas-Alaman 2005 <sup>43§</sup>	Prospektive Fallserie	Spanien / -	53/62	76,5±7,5	Patienten, die sich aufgrund einer gesicherten Diagnose vorstellten	Vorwiegend klassische CNV	TD-OCT 2000 (Humphreys)	Intraretinale oder subretinale Flüssigkeit	FAG	Leakage
Sandhu 2005 <sup>44</sup>	Prospektive Fallserie	UK / Augenklinik	118/131	73,2 ±13,7	Patienten, die sich aufgrund einer Verdachtsdiagnose vorstellten	CNV	TD-OCT 3 (Stratus, Zeiss) TD-OCT 3 + Stereobilder	Kein klassischer Schwellenwert gegeben, sondern: Definitionen für CNV-Typen, schwere PED, non-CNV	FAG	s. OCT Schwellenwert
Talks 2007 <sup>45</sup>	Retrospektive Fallserie	UK / Screeningklinik	111/111	85 (58-97)	Patienten, die sich aufgrund einer Verdachtsdiagnose vorstellten	CNV	TD-OCT 3 (Stratus, Zeiss)	-	FAG	-

-: Nicht in Originalpublikation angegeben, CNV: Choroidale Neovaskularisation, FAG: Fluoreszenzangiographie, nAMD: Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration, NH: Netzhaut, OCT: Optische Kohärenztomographie, PED: Ablösung des Pigmentepithels, RPE: Retinales Pigmentepithel, SD-OCT: Spectral-Domain-OCT, SP: Spezifität, TD-OCT: Time-Domain-OCT.

\*Studie schließt erkrankte bzw. als erkrankt vermutete Patienten mit verschiedener Ätiologie ein (N=1272 Augen). Es wurden hier jedoch nur die Patienten mit der Indikation CNV ausgewertet.

§Salinas Alaman 2005<sup>43</sup>: Diese Studie wird auch in Tabelle 7 gelistet, da auch die Testgüte bei Wiederbehandlung bewertet wurde.

**Tabelle 4:** Qualität der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD (modifiziert nach QUADAS I).

		Do 2012 <sup>41</sup>	Sandhu 2005 <sup>44</sup>
Patienten- auswahl	Repräsentatives Patientenkollektiv?	Ja*	Ja**
	Wurden die Ein- bzw. Ausschlusskriterien angegeben?	Ja (prospektiv)	Ja (prospektiv)
	Wurde ein konsekutives oder randomisiertes Patientenkollektiv eingeschlossen?	-	Ja (konsekutiv)
Indextest	Wurde die Ausführung des Indextests so detailliert beschrieben, dass eine Reproduktion des Tests möglich war?	Ja	Ja
	Verblindung der Untersuchung mit Indextest?	Ja	Ja
	Wurde ein Schwellenwert angegeben?	Ja	Ja
	Wurde die Reproduzierbarkeit des Indextests getestet?	Nein	Nein
	Unabhängigkeit der Tests?	Ja	Ja
Referenztest	Klassifiziert der Referenztest die Zielkrankheit möglichst genau?	Ja	Ja
	Verblindung der Untersuchung mit Referenztest?	-	Ja
	Wurde derselbe Referenzstandard bei allen Patienten angewendet (differential verification bias vermieden)?	Ja	Ja
	Wurde das gesamte bzw. ein randomisiertes Patientenkollektiv mit dem Referenzstandard untersucht (partial verification bias vermieden)?	Ja (alle)	Ja (alle)
Weiterer Bias	Akzeptabler zeitlicher Abstand zw. Index- und Referenztest?	Ja (Annahme)	Ja (Annahme)
	Darstellung nicht interpretierbarer Ergebnisse bzw. nicht durchgeführter Tests?	Ja	Unklar <sup>§</sup>
	Studienabbrecher angegeben?	Ja	Ja <sup>§</sup>
	Patienten als Auswertungseinheit?	Ja	Nein (Augen)
	Sponsoring ausgeschlossen? (Ja, wenn kein Interessenskonflikt vorliegt)	Nein	Ja

-: Nicht in Originalpublikation angegeben.

\*Patienten mit nAMD im nicht-Studienauge und potentiellen Anzeichen einer beginnenden nAMD im Studienauge.

\*\*Patienten mit Verdachtsdiagnose.

<sup>§</sup>Zehn Patienten wegen schlechter Bildqualität ausgeschlossen. In der Studie erfolgte keine Angabe durch welches Untersuchungsverfahren diese Bilder entstanden sind.



**Tabelle 5:** Biasrisiko und Bedenken bzgl. der Ergebnis-Anwendbarkeit der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD (nach QUADAS II).

Studien	Biasrisiko (interne Validität)					Bedenken bzgl. Anwendbarkeit		
	Patientenauswahl*	Indextest Verblindung, Schwellenwertangabe)	Referenzstandard Verblindung, Schwellenwertangabe)	Patientenfluss und zeitlicher Abstand zwischen den Untersuchungen		Patientenauswahl*	Indextest**	Referenzstandard
Do 2012 <sup>41</sup>								
Sandhu 2005 <sup>44</sup>								

\*Einige Studien betrachten beide Augen oder multiple Messungen an einem Patienten und nicht einzelne Patienten als Auswertungseinheit. Diese Vorgehensweise führt zu einem „unit of analysis“ Problem, da beide Augen eines Patienten in der Datenanalyse als unabhängig voneinander betrachtet werden. Die interne Validität der Studie ist daher nicht mehr gegeben. Die externe Validität (Anwendbarkeit der Ergebnisse in der Praxis) wurde als unklar kategorisiert.

\*\*Studien, die das „ältere“ TD-OCT-Verfahren evaluierten, werden bezüglich der Anwendbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) nach unten gestuft.

Niedrig

Hoch

Unklar

**Tabelle 6:** Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD.

Studie	N Gesamt	Auswertungseinheit	CNV Prävalenz (%)	RP	FP	FN	RN	SE (95%-KI)	SP (95%-KI)	OCT-Typ	Referenztest	CNV-Typ
Cachulo 2011 <sup>40*</sup>	52	1 Auge/Patient	-	-	-	-	-	100,0 (-)	-	TD-OCT	FAG	Alle CNV-Typen berücksichtigt
Do 2012 <sup>41**</sup>	87	1 Auge/Patient	15 <sup>§§</sup>	9	25	4	49	69,2 (42,4; 87,3)	66,2 (54,9; 76,0)	TD-OCT	FAG	Alle CNV-Typen berücksichtigt
Kozak 2008 <sup>42* §</sup>	541	Augen	98	514	13	14	0	97,3 (96,0; 98,7)	0,0 (-)	TD-OCT	FAG	Alle CNV-Typen berücksichtigt
Salinas-Alaman 2005 <sup>43*</sup>	62	Augen	100	60	0	2	0	96,8 (-)	-	TD-OCT	FAG	Klassische CNV
Sandhu 2005 <sup>44</sup>	131	Augen	64 <sup>§§</sup>	81	16	3	31	96,4 (90,0; 98,8)	66,0 (51,7; 77,8)	TD-OCT	FAG	Alle CNV-Typen berücksichtigt
Sandhu 2005 <sup>44§</sup> (Subgruppe)	131	Augen	43	44	13	12	62	78,6 (65,6; 88,4)	82,7 (72,2; 90,4)	TD-OCT	FAG	Klassische CNV
Talks 2007 <sup>45*</sup>	111	1 Auge/Patient	-	-	-	-	-	100,0 (-)	65,0 (-)	TD-OCT	FAG	Alle CNV-Typen berücksichtigt
<b>Gepoolter Effektschätzer<sup>41 44</sup></b>								<b>88,7 (40,6; 98,9)</b>	<b>66,1 (57,2; 74,0)</b>			

-.: Nicht in Originalpublikation angegeben, CNV: Choroidale Neovaskularisation, FN: Falsch Negativ, FP: Falsch Positiv, RN: Richtig Negativ, RP: Richtig Positiv, SE: Sensitivität, SP: Spezifität, TD-OCT: Time-Domain-OCT.

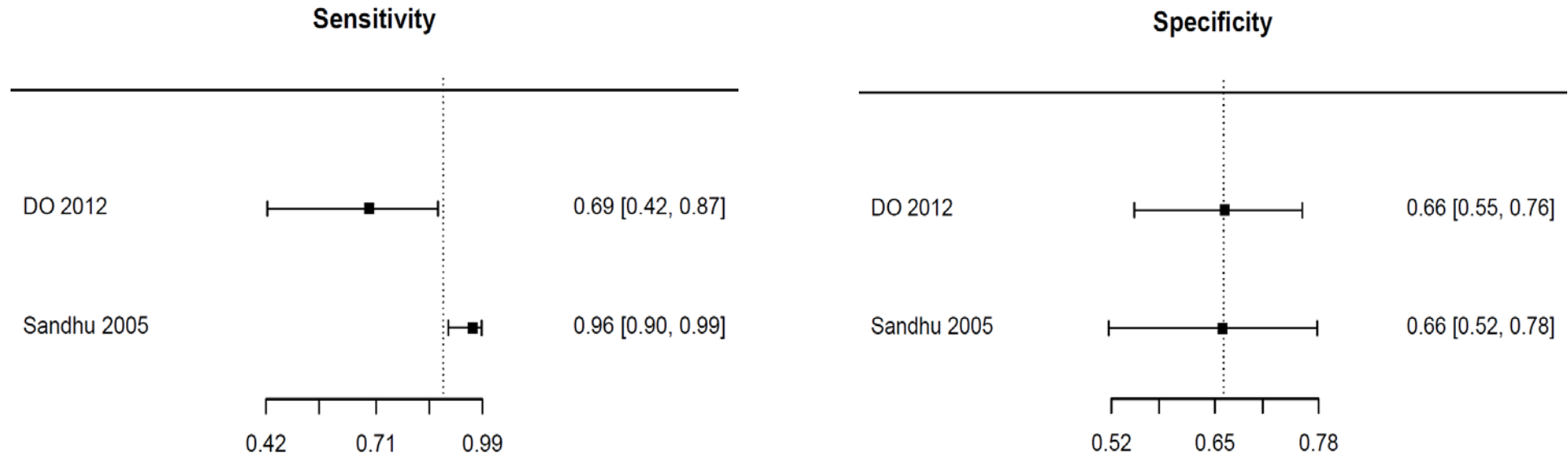
\*Nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen, da Werte für Vierfeldertafel entweder nicht ableitbar<sup>40 45</sup> oder es wurden nur bereits „erkrankte“ oder als „krank vermutete“ Patienten eingeschlossen (Salinas-Alamán 2005<sup>43</sup> [nur bereits erkrankte eingeschlossen], Kozak 2008<sup>42</sup> [bereits erkrankte und als krank vermutete Patienten eingeschlossen]).

\*\*Diagnostische Genauigkeit bei Indikationsstellung und ärztlicher Behandlungsempfehlung aufgrund des FAG-Befunds. Studie präsentiert auch diagnostische Genauigkeit zur Indikationsstellung unabhängig davon, ob eine ärztliche Behandlungsempfehlung aufgrund des FAG-Befunds ausgesprochen wurde oder nicht. Da diese Fragestellung für den vorliegenden Bericht nicht relevant ist, werden diese Ergebnisse hier nicht präsentiert.

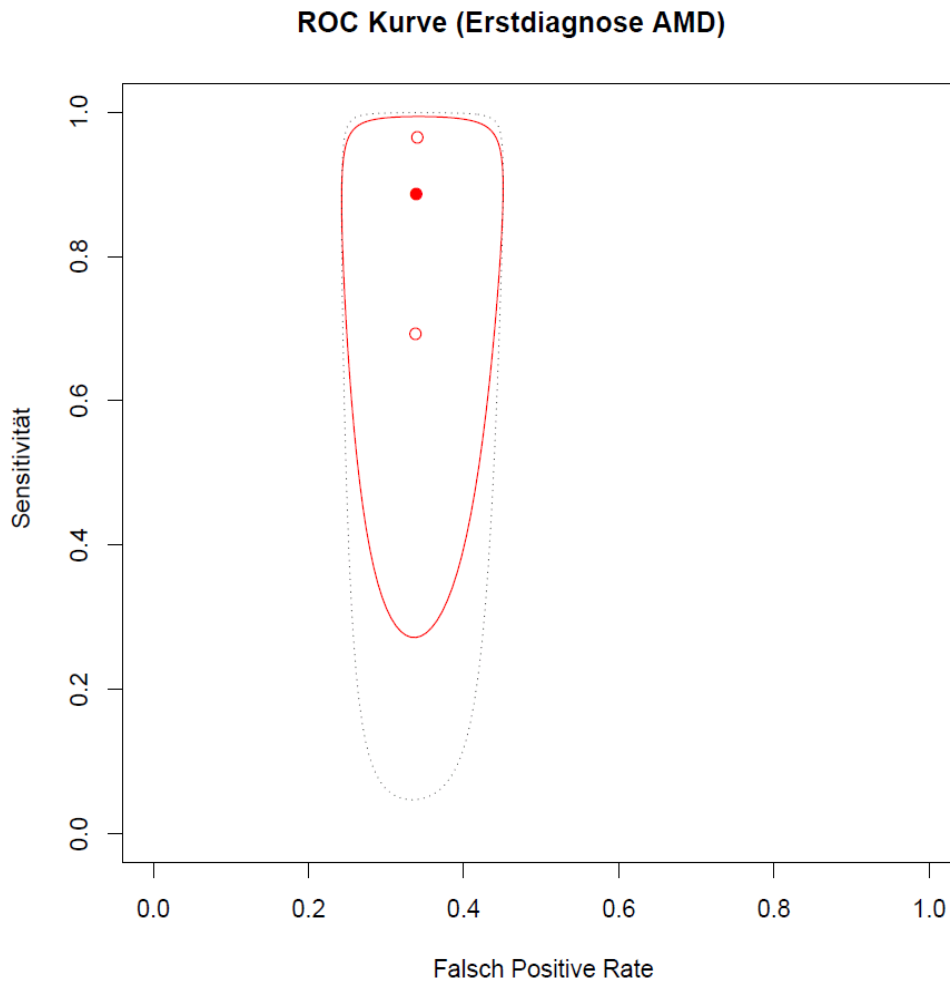
§Sensitivität und Spezifität wurde in dieser Studie durch beide Techniken bestimmt, d.h. nur wenn beide Techniken einen Befund (CNV) oder keinen Befund zeigten, wurde das Ergebnis als „richtig positiv“ bzw. „richtig negativ“ gewertet (d.h. nur das positive Ergebnis beider Tests wurde als „wahrer Wert“ angesehen).

§§Die relativ geringe CNV-Prävalenz (15%) in der Längsschnittstudie von Do 2012<sup>41</sup> kann dadurch erklärt werden, dass in diese Studie potentielle Risikopatienten eingeschlossen wurden, von denen letztendlich 15% eine gesicherte CNV entwickelten. Im Gegensatz dazu evaluiert Sandhu 2005<sup>44</sup> Patienten mit der Verdachtsdiagnose CNV, die eine höhere CNV-Prävalenz aufweisen.

§Sandhu 2005<sup>44</sup> berichtet die SE/SP sowohl für alle CNV-Typen als auch nur für klassische Typen. Die Testgüte für klassische CNV-Typen fließt nicht mit in den gepoolten Effektschätzer ein.



**Abb. 3:** Forest Plot der verwertbaren Studien aus Tabelle 6 zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD. Die gepunktete Linie stellt den Wert des gepoolten Effektschätzers dar (Sensitivität 0,89 [95%-KI 0,41; 0,99]; Spezifität 0,66 [95%-KI 0,57; 0,74]).



**Abb. 4:** ROC Kurve der Studien aus Abb. 3 zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung nAMD.

### 2.1.3 Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Behandlungsführung

#### 2.1.3.1 Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika der Studien<sup>43 46-51</sup>, die die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Behandlungsführung der nAMD evaluierten sind in Tabelle 7 dargestellt.

##### *Versorgungskontext und Studiendesign*

Insgesamt untersuchten sieben Studien die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Behandlungsführung der nAMD. Die Studien wurden in Deutschland<sup>48</sup>, Italien<sup>47</sup>, Großbritannien<sup>50</sup>, Spanien<sup>43</sup>, den Niederlanden<sup>51</sup> und in Nordamerika<sup>46 49</sup> durchgeführt. In einer Studie wurden die Untersuchungen definitiv in einer Augenklinik durchgeführt.<sup>49</sup> Die übrigen Studien machten keine Angaben über den Ort der Untersuchung. Bei allen Studien handelt es sich um Querschnittsstudien (Index- und Referenztest wurden gleichzeitig oder kurz hintereinander durchgeführt).

##### *Intervention und CNV-Typ*

Zwei Studien evaluierten die diagnostische Genauigkeit der OCT bei Behandlungsführung mit VEGF-Inhibitoren und berücksichtigten dabei alle CNV-Typen.<sup>47 49</sup> Die fünf übrigen Diagnosestudien beschränkten sich auf Patienten mit klassischer oder überwiegend klassischer CNV. Als Intervention kam dabei die PDT zum Einsatz.<sup>43 46 48 50 51</sup>

##### *Indextest / Referenztest und Schwellenwerte*

Die beiden Studien, die die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Behandlungsführung mit VEGF Inhibitoren evaluierten, verwendeten als Indextest das hochauflösende SD-OCT-Verfahren.<sup>47 49</sup> In den Studien, die die PDT als Intervention einsetzten, wurde die diagnostische Genauigkeit der „älteren“ TD-OCT bestimmt. In allen Studien kam als Referenztest die FAG zum Einsatz. Als Wiederbehandlungskriterium wurde (unter anderem) das Vorhandensein von subretinaler und/oder intraretinaler Flüssigkeit (OCT) beziehungsweise Leakage (FAG) definiert.

#### 2.1.3.2 Studienqualität

Eine ausführliche Qualitätsbewertung der Studien nach QUADAS I<sup>30</sup> beziehungsweise QUADAS II<sup>31</sup> ist in den Tabellen 8 beziehungsweise 9 dargestellt. Jede der Studien schloss ein repräsentatives Patientenkollektiv ein, das sich entweder einer PDT- oder anti-VEGF-Behandlung unterzog. Die Patientenaufnahme erfolgte dabei konsekutiv. Auch wurden klinisch relevante Schwellenwerte (intraretinale und/oder subretinale Flüssigkeit, Netzhautdickenzunahme oder Leakage) sowohl für den Index- als auch den Referenztest definiert. Bis auf eine Studie von Khurana 2010<sup>49</sup> machten alle Studien Angaben zur adäquaten Verblindung des Untersuchers gegenüber den Ergebnissen des Goldstandard- (FAG) beziehungsweise Indextests (OCT). Eine Finanzierung der Studie durch die Industrie konnte nur in einer Studie definitiv ausgeschlossen werden.<sup>49</sup>

Zusammenfassend wurde die interne Studienqualität (Risk of Bias) von drei Studien als mit „hoch“ (keine Mängel) bewertet.<sup>47 50 51</sup> Eine Studie zeigte Unklarheiten im Patientenfluss und wurde deshalb als mit „mittleren“ Mängeln behaftet eingestuft.<sup>46</sup> Drei weitere Studien

wurden aufgrund des „unit of analysis“ Problems und Unklarheiten bei der Darstellung von nicht interpretierbaren Ergebnissen als mit „schweren“ Mängeln behaftet eingeordnet.<sup>43 48</sup>  
<sup>49</sup> Bezüglich der klinischen Anwendbarkeit der Ergebnisse liegen sowohl im Hinblick auf den Indextext Bedenken vor, da einige Studien die „ältere“ Technik des TD-OCT-Verfahrens evaluierten als auch im Hinblick darauf, dass es durch multiple Messungen an einem Patienten zu einer Fehlinterpretation der Ergebnisse kommen kann.

### **2.1.3.3 Ergebnisse zur Testgüte**

Die Testgüte der verschiedenen OCT-Verfahren, gemessen an den FAG Ergebnissen zur Indikation der Wiederbehandlung und die korrespondierenden *aktiven* CNV-Prävalenzen sind in Tabelle 10 dargestellt (sieben Studien, 427 Patienten), der dazugehörige Forest Plot und die ROC Kurve in Abbildung 5 and 6.

*CNV-Prävalenz:* Die Bandbreite der *aktiven* CNV-Prävalenz liegt in den sieben Studien zwischen 49%<sup>49</sup> und 83%<sup>46</sup> (Median: 58%).

*Sensitivität:* Die Sensitivität des OCT-Verfahrens zur Indikation der Wiederbehandlung variierte je nach Studie zwischen 58,6% und 100% (Median: 91%). Die *gepoolten Ergebnisse des OCT-Verfahrens (unabhängig vom OCT-Typ)* stimmen dabei bei 88,5% (95%-KI 78,7; 94,1) der an einer aktiven CNV erkrankten Patienten mit dem FAG-Befund überein.

*Subgruppenanalyse (Sensitivität):* Die Sensitivität liegt etwas höher, wenn nur die beiden Studien gepoolt werden, die das SD-OCT-Verfahren zur Indikation der Wiederbehandlung anwenden (92,2% [SD-OCT] versus 78,5% [TD-OCT]; p=0,054). Eine Subgruppenanalyse, die nur klassische beziehungsweise vorwiegend klassische CNV-Typen einschließt, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zum Gesamtergebnis (85,1% (95%-KI 72,0; 92,7) [klassische CNV-Typen] versus 88,5% (95%-KI 78,7; 94,1) [alle CNV-Typen]).

*Spezifität:* Die Spezifität des OCT-Verfahrens liegt je nach Studie zwischen 12,0% und 80,0%. Die *gepoolten Ergebnisse des OCT-Verfahrens (unabhängig vom OCT-Typ)* stimmen in 48,5% (95%-KI 36,9; 60,2) der Patienten, die keine Wiederbehandlung benötigen (d.h. eine nicht aktive CNV aufzeigen), mit dem negativen FAG-Befund überein.

*Subgruppenanalyse (Spezifität):* Eine Subgruppenanalyse, in die nur die Studien eingeschlossen wurden, die das hochauflösende SD-OCT-Verfahren evaluierten, zeigte eine etwas geringere Spezifität: 36,1% (95%-KI 19,0; 57,5) [SD-OCT] versus 53,4% (95%-KI 42,3; 64,2) [TD-OCT]. Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (p=0,72). Eine Subgruppenanalyse, die nur klassische beziehungsweise vorwiegend klassische CNV-Typen einschließt, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zum Gesamtergebnis: 52,6% (95%-KI 44,1; 61,0) [klassische CNV-Typen] versus 48,5% (95%-KI 36,9; 60,2) [alle CNV-Typen]. Werden hingegen nur okkulte CNV-Typen betrachtet, liegt die Spezifität bei 12,0% (95%-KI 2,0; 38,0).<sup>47</sup>

**Tabelle 7:** Charakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD.

Studie	Studien-design	Land/ Versorgungskontext	Anzahl Patienten/ Augen	Alter (Jahre) MW±SD / Median mit Quartilen	CNV-Typ	Indextest	Indextest Wiederbehandlungs- kriterien	Referenztest	Referenztest Wiederbehandlungs- kriterien	Intervention / Behandlungs- bzw. Kontrollintervall
Eter 2005 <sup>46</sup>	Retrospektive Fallserie	USA / -	60/60	78 (Median)	Vorwiegend klassisch	TD-OCT (Stratus, Zeiss Humphreys)	zystoide Flüssigkeitsansammlung	FAG	Leakage	PDT / 3 Monate behandelt
Giani 2011 <sup>47</sup>	Retrospektive Fallserie	Italien / -	93/93	77±11,4	Alle CNV-Typen	SD-OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany)	Flüssigkeit <sup>###</sup>	HRA-FAG	Leakage	Anti-VEGF / Kontrolle 1 Monat nach Injektion, dann alle 3 Monate
Henschel 2009 <sup>48</sup>	Prospektive Fallserie	Deutschland / -	14 Patienten (61 Messungen)	-	Klassisch und okkult	TD-OCT (Stratus, Zeiss)	Subretinale und/oder intraretinale Flüssigkeit	HRA-FAG	Leakage <sup>\$\$</sup>	PDT / nach VIP,TAP Protokoll
Khurana 2010 <sup>49</sup>	Retrospektive Fallserie	USA / Augenklinik	56/59	78,1±7,8	Alle CNV Typen	TD-OCT (Stratus, Zeiss) SD-OCT (Zeiss)	Interstitielle Flüssigkeit, zystische Veränderung, subretinale Flüssigkeit <sup>**</sup>	FAG	Leakage	Anti-VEGF / Vorbehandlungen: 4, Zeit zur vorherigen Injektion 1,6 Monate
Salinas-Alaman 2005 <sup>43</sup>	Prospektive Fallserie	Spanien / -	53/62 (176 Messungen)	76,5±7,5	Vorwiegend klassisch	TD-OCT 2000 (Zeiss, Humphreys)	Intraretinale oder subretinale Flüssigkeit	FAG	Leakage	PDT / 6-12 Monate behandelt
Van de Moere 2006 <sup>50</sup>	Retrospektive Fallserie	-	121/121	73,9 (30-94)	klassisch und vorwiegend klassisch	TD-OCT (Stratus 3000, Zeiss)	Intraretinale Flüssigkeit	FAG	Leakage	PDT / mind. 3 Kontrollen
Van Velthoven 2006 <sup>51</sup>	Prospektive Fallserie	NL / -	30/30	75,5±9,0	klassisch und vorwiegend klassisch	TD-OCT (Stratus 3000, Zeiss)	Leakage <sup>#</sup>	FAG	s. OCT Kriterien	PDT / mind. 1 x behandelt und zur 3 Monatskontrolle einbestellt

-: Nicht in Originalpublikation angegeben, FAG: Fluoreszenzangiographie, HRA: Heidelberg Retina Angiograph, PDT: Photodynamische Therapie, SD-OCT: Spectral-Domain-OCT, TAP: Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group, TD-OCT: Time-Domain-OCT, VEGF: Vaskulärer Endothelialer Growth Factor, VIP: Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group.

\*Foveale Netzhautdickenzunahme und subretinale Flüssigkeit ebenfalls als Schwellenwert angegeben. Jedoch konnten für diese Schwellenwerte keine Sensitivitäts- und Spezifitätsangaben abgeleitet werden.

\*\*Sensitivität und Spezifität „overall“ für diese 3 Schwellenwerte berechnet.

§Die Studie präsentiert auch diagnostische Testgenauigkeit für die Schwellenwerte subretinale Flüssigkeit und Netzhautdicke. Da intraretinale Flüssigkeit sehr häufig als Schwellenwert in der klinischen Praxis eingesetzt wird, werden nur für diesen Schwellenwert Ergebnisse präsentiert.

\$\$Definiert als Auslaufen des Farbstoffes innerhalb 3 Minuten nach Injektion.

#Zum Beispiel Zystisches Makulaödem, subretinale Flüssigkeit, Netzhautdicke.

###Flüssigkeit definiert als intraretinale Zysten, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, neurosensorische Netzhautablösung „fluid detachment“.

**Tabelle 8:** Qualität der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD (modifiziert nach QUADAS I).

		Eter 2005 <sup>46</sup>	Giani 2011 <sup>47</sup>	Henschel 2009 <sup>48</sup>	Khurana 2010 <sup>49</sup>	Salinas Alaman 2005 <sup>43</sup>	Van de Moere 2006 <sup>50</sup>	Van Velthove n 2006 <sup>51</sup>
Patienten- auswahl	Repräsentatives Patientenkollektiv?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Wurden Ein- bzw. Ausschlusskriterien angegeben?	Minimal (retrospektiv)	Minimal (retrospektiv)	Minimal (prospektiv)	Minimal (retrospektiv)	Minimal (prospektiv)	Minimal (retrospektiv)	Minimal (prospektiv)
	Wurde ein konsekutives/randomisiertes Patientenkollektiv eingeschlossen?	Ja (konsekutiv)	Ja (konsekutiv)	-	Ja (konsekutiv)	Ja (konsekutiv)	Ja (konsekutiv)	Ja (konsekutiv)
Indextest	Wurde die Ausführung des Indextests ausführlich genug beschrieben um den Test zu reproduzieren?	Ja	Zum Teil	Ja	Ja	Ja*	Ja	Ja
	Verblindung der Untersuchung mit Indextest?	Ja	Ja	Ja	-	Ja	Ja	Ja
	Wurde ein Schwellenwert angegeben?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Reproduzierbarkeit des Indextests getestet?	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Unabhängigkeit der Tests?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Referenztest	Klassifiziert der Referenztest die Zielkrankheit möglichst genau?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Verblindung der Untersuchung mit Referenztest?	Ja	Ja	Ja	-	Ja	Ja	Ja
	Wurde derselbe Referenztest bei allen Patienten angewendet (differential verification bias vermieden)?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Wurde das gesamte bzw. ein randomisiertes Patientenkollektiv mit dem Referenzstandard untersucht (partial verification bias vermieden)?	Ja (alle)	Ja (alle)	-	Ja (alle)	-	Ja (alle)	Ja (alle)
Weiterer Bias	Akzeptabler zeitlicher Abstand zw. Index- und Referenztest?	-	Ja	-	Ja	-	Ja	Ja
	Darstellung nicht interpretierbarer Ergebnisse bzw. nicht durchgeführter Tests? <sup>#</sup>	-	Ja	-	-	- <sup>§</sup>	Ja <sup>§§</sup>	Ja
	Angaben zu Studienabbrucher?	nz	nz	-	nz	Ja	nz	Keine vorhanden
	Patienten als Auswertungseinheit?	Ja	Ja	Nein (Messung)	Nein (Augen)	Nein (Messung)	Ja	Ja
	Sponsoring ausgeschlossen? (Ja, wenn kein Interessenkonflikt vorliegt)	-	-	Ja	Nein	-	Ja	Ja

-: Nicht in Originalpublikation angegeben, NZ: Nicht zutreffend, da retrospektive Studie.

\*Es wird auf eine andere Studienreferenz verwiesen.

<sup>§</sup>Nur Messungen eingeschlossen, die von einem erfahrenen Untersucher ausgeführt wurden.

<sup>§§</sup>17 Patienten wegen schlechter Bildqualität in der FAG oder im OCT ausgeschlossen.

<sup>#</sup>Ja, wenn alles nachvollziehbar berichtet wurde.



**Tabelle 9:** Biasrisiko und Bedenken bzgl. der Ergebnisanwendbarkeit der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD (nach QUADAS II).

Studien	Biasrisiko (interne Validität)				Bedenken bzgl. Anwendbarkeit		
	Patientenauswahl*	Indextest (Verblindung, Schwellenwertangabe)	Referenzstandard (Verblindung, Schwellenwertangabe)	Patientenfluss und zeitlicher Abstand zwischen den Untersuchungen	Patientenauswahl*	Indextest**	Referenzstandard
Eter 2005 <sup>46</sup>							
Giani 2011 <sup>47</sup>							
Henschel 2009 <sup>48</sup>							
Khurana 2010 <sup>49</sup>							
Salinas Alaman 2005 <sup>43</sup>							
Van de Moere 2006 <sup>50</sup>							
Van Velthoven 2006 <sup>51</sup>							

\*Einige Studien betrachten beide Augen oder multiple Messungen an einem Patienten und nicht einzelne Patienten als Auswertungseinheit. Diese Vorgehensweise führt zu einem „unit of analysis“ Problem, da beide Augen eines Patienten in der Datenanalyse als unabhängig voneinander betrachtet werden. Die interne Validität der Studie ist daher nicht mehr gegeben. Die externe Validität (Anwendbarkeit der Ergebnisse in der Praxis) wurde als unklar kategorisiert.

\*\*Studien, die das „ältere“ TD-OCT-Verfahren evaluierten, werden bezüglich der Anwendbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) nach unten gestuft.

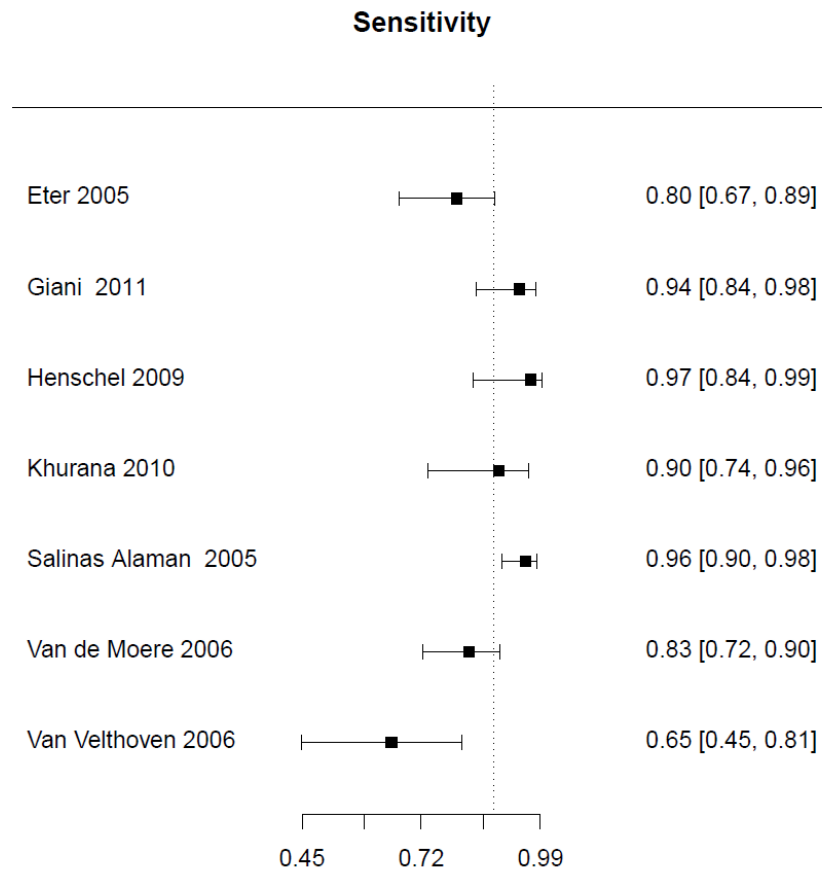
Niedrig Hoch Unklar

**Tabelle 10:** Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD.

Studie	N Gesamt	Auswertungseinheit	CNV (aktiv) Prävalenz (%)	RP	FP	FN	RN	SE (95%-KI)	SP (95%-KI)	OCT-Typ	Referenztest	CNV-Typ
Eter 2005 <sup>46</sup>	60	1 Auge/Patient	83	40	2	10	8	80,0 (67,0; 88,8)	80,0 (49,0; 94,3)	TD-OCT	FAG	Vorwiegend klassisch
Giani 2011 <sup>47</sup>	93	1 Auge/Patient	56	49	30	3	11	94,2 (84,4; 98,0)	26,8 (15,7; 41,9)	SD-OCT	FAG	Alle CNV-Typen
Giani 2011 <sup>47*</sup> (Subgruppe)	57	1 Auge/Patient	58	30	15	3	9	91,0 (76,0; 98,0)	37,0 (19,0; 59,0)	SD-OCT	FAG	Klassisch
Giani 2011 <sup>47*</sup> (Subgruppe)	36	1 Auge/Patient	81	29	6	0	1	100 (79,0; 100)	12,0 (2,0; 38,0)	SD-OCT	FAG	Okkult
Henschel 2009 <sup>48</sup>	61	Messungen	51	30	19	1	11	96,8 (83,8; 99,4)	36,7 (21,9; 54,5)	TD-OCT	FAG	Alle CNV-Typen
Khurana 2010 <sup>49*</sup>	59	Augen	49	17	11	12	19	58,6 (40,7; 74,5)	63,3 (45,5; 78,1)	TD-OCT	FAG	Alle CNV-Typen
Khurana 2010 <sup>49</sup>	59	Augen	49	26	16	3	14	89,7 (73,6; 96,4)	46,7 (30,2; 63,9)	SD-OCT	FAG	Alle CNV-Typen
Salinas-Alaman 2005 <sup>43</sup>	176	Messungen	65	110	25	5	36	95,7 (90,2; 98,1)	59,0 (46,5; 70,5)	TD-OCT	FAG	Vorwiegend klassisch
Van de Moere 2006 <sup>50</sup>	121	1 Auge/Patient	58	58	24	12	27	82,9 (72,4; 89,9)	52,9 (39,5; 65,9)	TD-OCT	FAG	Klassisch/ vorwiegend klassisch
Van Velthoven 2006 <sup>51</sup>	30	1 Auge/Patient	77	15	4	8	3	65,2 (44,9; 81,2)	42,9 (15,8; 75,0)	TD-OCT	FAG	Vorwiegend klassisch
<b>Gepoolter Effektschätzer</b>								<b>88,5 (78,7; 94,1)</b>	<b>48,5 (36,9; 60,2)</b>			

FN: Falsch Negativ, FP: Falsch Positiv, RN: Richtig Negativ, RP: Richtig Positiv, SE: Sensitivität, SD-OCT: Spectral-Domain-OCT, SP: Spezifität, TD-OCT: Time-Domain-OCT.

\*Giani 2011<sup>47</sup>: Die Sensitivitäts- und Spezifitätsangaben für klassische und okkulte CNV wird in dieser Studie separat berichtet (Subgruppen). Diese Maßzahlen fließen nicht mit in den gepoolten Effektschätzer ein. Khurana 2010<sup>49</sup>: Berichtet die Testgüte für das TD-OCT und SD-OCT-Verfahren separat. In den gepoolten Effektschätzer gehen nur die Daten des SD-OCT-Verfahrens ein.



**Abb. 5:** Forest Plot der Studien aus Tabelle 10 zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD. Die gepunktete Linie stellt den Wert des gepoolten Effektschätzers dar (Sensitivität 0,89 [95%-KI 0,79; 0,94]; Spezifität 0,49 [95%-KI 0,37; 0,60]).



**Abb. 6:** ROC Kurve der Studien aus Abb.5 zur diagnostischen Genauigkeit bei Wiederbehandlung nAMD.

## 2.2 Diabetische Retinopathie

### 2.2.1 Resultierender Studienpool

Insgesamt wurden zehn Studien eingeschlossen, die die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei der Indikationsstellung DMÖ oder klinisch-signifikantes DMÖ (dabei handelt es sich um eine potentiell die Sehschärfe beeinträchtigende, behandlungsbedürftige Form des DMÖs) bewerteten.<sup>28 53-61</sup> Eine detaillierte Auflistung der eingeschlossenen Studien ist in Anhang A dargestellt.

### 2.2.2 Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung

#### 2.2.2.1 Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika der Studien, die die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei der Indikationsstellung DMÖ oder klinisch-signifikantes DMÖ evaluierten, sind in Tabelle 11 dargestellt.<sup>28 53-61</sup>

##### *Versorgungskontext und Studiendesign*

Sieben der eingeschlossenen Studien wurden in den USA durchgeführt.<sup>28 42 53-56 59</sup> Des Weiteren wurde je eine Studie aus Kanada<sup>55</sup>, Deutschland<sup>57</sup>, Portugal<sup>58</sup>, Spanien<sup>60</sup> und Dänemark<sup>61</sup> eingeschlossen. Die Untersuchung erfolgte in einer Studie in einer Augenarztpraxis.<sup>28</sup> In den anderen Studien fand die Untersuchung in Augenkliniken statt. Bei allen Studien handelt es sich um Querschnittsstudien.

##### *Patientenkollektiv und DMÖ Ausprägung*

In sechs Diagnosestudien wurden Patienten mit einer Retinopathie unterschiedlichster Ausprägung an eine Augenklinik überwiesen.<sup>53 55-57 59 61</sup> Zwei Studien evaluierten die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens anhand von Diabetikern, die an einer Routineuntersuchung teilnahmen.<sup>54 60</sup> Das Patientenkollektiv war dabei entweder bereits an einer Retinopathie erkrankt oder zeigte noch keine Krankheitsmerkmale auf. Die zu diagnostizierende Erkrankung stellte in den oben genannten Studien (unter Einschluss von Patienten mit und ohne Retinopathie) das DMÖ beziehungsweise das klinisch-signifikante DMÖ dar. Zwei weitere Studien rekrutierten Patienten, die bereits an einem klinisch-signifikanten DMÖ erkrankt waren.<sup>28 58</sup> In diesen Studien stellt die zu diagnostizierende Erkrankung das *zentrale* klinisch-signifikante DMÖ dar.

##### *Indextest / Referenztest und Schwellenwerte*

In acht Diagnosestudien kam als Indextest das ältere TD-OCT-Verfahren zum Einsatz.<sup>28 54-57 59-61</sup> Zwei Studien evaluierten die diagnostische Genauigkeit des hochauflösenden SD-OCT-Verfahrens.<sup>53 58</sup> Als Referenztest wurde in allen bis auf einer Studie<sup>53</sup> entweder die Biomikroskopie und/oder die Stereoskopische Fundusfotographie eingesetzt. Eine kürzlich veröffentlichte Studie verwendete als Referenztest den cSLO Heidelberg Retina Angiographen (in Kombination mit oraler FAG).<sup>53</sup> In acht Studien wurde als Schwellenwerte für einen positiven OCT-Befund die Zunahme der zentralen Netzhautdicke definiert. Die Grenzwerte für die Zunahme der fovealen Netzhautdicke variierten dabei zwischen 180 und

300 µm. Eine Studie verwendete anstelle der Netzhautdickenzunahme das Auftreten von intra- oder subretinaler Flüssigkeit als Indikation für einen positiven OCT-Befund.<sup>53</sup> In einer zweiten Studie wurde die mittlere Netzhautdicke einer gesunden Kontrollgruppe als Schwellenwert für ein DMÖ herangezogen.<sup>61</sup> Betrachtet man die Schwellenwertangaben für den Referenztest, so zeigte sich, dass fünf Studien einen positiven Befund entweder anhand der standardisierte Definition im ETDRS Protokoll definierten<sup>55 56 60</sup> oder einen eigenen vordefinierte Grenzwert verwendeten.<sup>53 58</sup> Drei weitere Studien<sup>54 57 59</sup> betrachteten jegliches Ödem als Krankheitsindikator und zwei Studien machten keine Angaben zum klinisch relevanten Schwellenwert.<sup>28 61</sup>

### **2.2.2.2 Studienqualität**

Eine detaillierte Qualitätsbewertung der Studien nach QUADAS I<sup>30</sup> beziehungsweise QUADAS II<sup>31</sup> ist in Tabelle 12 beziehungsweise 13 dargestellt. Ein Großteil der QUADAS I<sup>30</sup> Kriterien wurde in den Studien erfüllt beziehungsweise adäquat berichtet. Zwei der Studien wurden jedoch retrospektiv durchgeführt<sup>53 59</sup> und fünf Studien machten keine Angaben darüber, ob die Diagnosestudie prospektiv geplant wurde oder ob es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt.<sup>54 57 58 60 61</sup> Auch wurde in vier Studien keine Angabe dazu gemacht, ob die Patientenaufnahme konsekutiv erfolgte.<sup>53 58 60 61</sup> In drei Studien blieb es außerdem offen, ob die Untersuchung mit dem OCT-Verfahren verblindet durchgeführt wurde.<sup>55 58 59</sup> Eine Finanzierung durch die Industrie konnte in zwei Studien nicht ausgeschlossen werden.<sup>56</sup><sup>59</sup> Wie schon bei den Diagnosestudien zur nAMD, verursacht der Einschluss von Augen (die in den jeweiligen Analysen als unabhängig voneinander betrachtet wurden) anstelle von einzelnen Patienten das größte Qualitätsdefizit. Der Anteil der Patienten, bei dem beide Augen in die Analyse aufgenommen wurden, lag in den einzelnen Studien zwischen 79% und 100%.

Zusammenfassend wurde die interne Studienqualität (Risk of Bias) von sechs Studien als mit „mittleren“ Mängeln behaftet eingestuft.<sup>28 53-57 61</sup> Drei Studien zeigten neben den „unit of analysis“ Problem auch Unklarheiten bei der Darstellung von nicht interpretierbaren Ergebnissen oder in der Validität der Testdurchführung. Diese Studien wurden deshalb als mit „schweren“ Mängeln behaftet eingeordnet.<sup>58-60</sup> Bedenken bezüglich der klinischen Anwendbarkeit der Ergebnisse liegen sowohl im Hinblick auf den Indextext vor, da ein Großteil der Studien die „ältere“ Technik des TD-OCT-Verfahrens evaluierten, als auch im Hinblick darauf, dass es durch multiple Messungen an einem Patienten zu einer Fehleinschätzung der Ergebnisse kommen kann.

### **2.2.2.3 Ergebnisse zur Testgüte**

#### *Klinisch-signifikantes DMÖ*

Die Testgüte des OCT-Verfahrens, gemessen an den Ergebnissen des jeweiligen Referenztests zur Indikation des behandlungsbedürftigen klinisch-signifikanten DMÖs und die dazugehörigen Prävalenzen aus acht Studien (697 Patienten, 1196 Augen) sind in Tabelle 14 dargestellt, der korrespondierende Forest Plot und die ROC Kurve in den Abbildungen 7 und 8.

*Prävalenz:* Die Bandbreite der Prävalenz des klinisch-signifikanten DMÖ reichte in der untersuchten Diabetiker-Population von 19%<sup>54 60</sup> bis 65%<sup>58</sup> (Median: 50,5%). Die geringe Prävalenz von 19% in den Studien von Brown 2004<sup>54</sup> und Sánchez-Tocino 2002<sup>60</sup> ist dadurch zu erklären, dass das Patientenkollektiv aus Diabetikern mit und ohne bekannte Retinopathie bestand. In die übrigen Studien wurden bereits erkrankte Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsausprägung eingeschlossen.

*Sensitivität:* Die Sensitivität des OCT-Verfahrens zur Indikationsstellung des klinisch-signifikanten DMÖs variierte zwischen 66,7% und 92,9% (Median: 83,5%). Die gepoolten Ergebnisse des OCT-Verfahrens (unabhängig vom OCT-Typ) zur Indikationsstellung des klinisch-signifikanten DMÖs stimmen bei 80,7% (95%-KI 75,7; 84,9) der erkrankten Patienten mit einem positiven Biomikroskopie- oder Fundusfotographie-Befund überein. Die Studie von Nunes 2010, der das höher auflösende SD-OCT-Verfahren evaluierte, zeigte dabei eine ziemlich hohe Sensitivität von 92,5% (95%-KI 80,1; 97,4; Schwellenwert für Netzhautdickenzunahme: 262 µm).

*Spezifität:* Die Spezifität des OCT-Verfahrens zur Indikationsstellung des klinisch-signifikanten DMÖ liegt je nach Studie zwischen 60,5% und 97,2% (Median: 79,2%). Die gepoolten Ergebnisse des OCT-Verfahrens (SD- und TD-OCT) zur Indikationsstellung des klinisch-signifikanten Makulaödems stimmen bei 82,4% (95%-KI 70,1; 90,3) der unauffälligen Patienten mit dem Befund des Referenztests überein. Das SD-OCT-Verfahren zeigte, gemessen am Befund der Fundusfotographie, eine Spezifität von 72,7% (95%-KI 51,8; 86,8).

*Subgruppenanalyse:* Subgruppenanalysen wurden für die Variablen Prävalenz (<50% versus >50%), Netzhautdicke für einen positiven OCT-Befund (<250 µm versus >250 µm) und Referenztest (Biomikroskopie versus Fundusfotographie) durchgeführt. Keine der untersuchten Kovariaten zeigte dabei einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Sensitivität beziehungsweise Spezifität ( $p > 0,05$ ). Für die Variable OCT-Typ (SD-OCT versus TD-OCT) wurde aufgrund mangelnder Daten (nur in einer Studie wurde die SD-OCT zur Diagnose des klinisch-signifikanten DMÖs eingesetzt) keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

### *DMÖ*

Die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens gemessen an den Ergebnissen des jeweiligen Referenztests zur Indikation des DMÖ und die dazugehörigen Prävalenzen aus vier Studien (407 Augen) (zwei Studien bewerteten auch das klinisch-signifikante DMÖ und sind deshalb auch in Tabelle 14 gelistet) sind in Tabelle 15 dargestellt.<sup>53 57 59 61</sup> Der korrespondierende Forest Plot und die ROC Kurve in Abbildung 9 und 10.

*Prävalenz:* Die Bandbreite der DMÖ Prävalenz variierte in den vier Studien zwischen 17%<sup>61</sup> und 85%<sup>53</sup> (Median: 72,5%). Die geringe Prävalenz in der Studie von Strom 2002 ist eventuell auf den „unklaren“ Schwellenwert, der einen DMÖ Befund indizierte, zurückzuführen. Jedoch handelt es sich dabei nur um eine Vermutung, da eine genaue Zahlenwertangabe zur Definition eines DMÖ in dieser Studie nicht berichtet wurde.

*Sensitivität:* Die Sensitivität des OCT-Verfahrens zur Indikationsstellung des DMÖ variierte zwischen den Studien von 77,4% bis 96,7% (Median: 80,9%). Die gepoolten Ergebnisse des

TD-OCT-Verfahrens zur Indikationsstellung des DMÖ stimmen bei 80,3% (95%-KI 72,3; 86,4) der erkrankten Patienten mit einem positiven Biomikroskopie und/oder Fundusfotographie Befund überein. In der Studie von Barteselli 2013<sup>53</sup>, der das höherauflösende SD-OCT-Verfahren gegen die FAG (oral) evaluierte liegt die Sensitivität bei 78,5% (95%-KI 70,6; 84,7). Da diese Studie als Referenztest eine orale FAG einsetzte, und nicht wie die anderen Studien eine Biomikroskopie und/oder Fundusfotographie, fließt sie nicht mit in das Ergebnis des gepoolten Effektschätzers ein.

*Spezifität:* Die Spezifität des TD-OCT-Verfahrens zur Indikationsstellung des DMÖs liegt je nach Studie zwischen 77,5% und 99,3 (Median: 89,5%). Die gepoolten Ergebnisse des TD-OCT-Verfahrens zur Indikationsstellung des DMÖs stimmen bei 82,6% (95%-KI 71,9; 89,8) der unauffälligen Patienten mit dem Befund des Referenztests (Biomikroskopie und/oder Fundusfotographie) überein. Das SD-OCT-Verfahren zeigte, gemessen am Befund der oralen FAG, eine Spezifität von 97,8% (95%-KI 82,2; 99,8).<sup>53</sup>

*Subgruppenanalyse:* Aufgrund mangelnder Daten konnten bei der Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahren in der Indikation DMÖ keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

### **2.2.3 Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Behandlungsführung**

Es wurde keine Studie identifiziert, die die diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Behandlungsführung in der Indikation DR evaluierte.



**Tabelle 11:** Charakteristika der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ.

Studie	Studien-design	Land / Versorgungskontext	Anzahl Patienten/ Augen	Alter (Jahre) MW±SD / Median mit Quartilen	Einschlusskriterien	Ziel-erkrankung	Indextest	Schwellenwert Indextest	Referenztest	Schwellenwert Referenztest
Barteselli 2013 <sup>53</sup>	Retrospektive Fallserie	USA / Augenklinik	-/149	70 (11-103)	Studie schließt verschiedene Indikationen ein, hier nur Patienten mit DR präsentiert	DMÖ	SD-OCT (Heidelberg Engineering)	Intra- oder subretinale Flüssigkeit	cSLO Spectralis HRA-oral FAG (Heidelberg Engineering, CA)	Leakage (im Detail definiert)
Brown 2004 <sup>54</sup>	Fallserie*	USA/ Augenklinik	95/172	62±12	Diabetiker, die zur Routineuntersuchung einbestellt wurden (d.h. Patienten mit und ohne DR)	KS-DMÖ (zentral)	TD-OCT 3 (Stratus, Zeiss Humphrey)	>300 µm (Foveale Dicke)	Biomikroskopie	Jedes KS-DMÖ
Browning 2004 <sup>28</sup>	Prospektive Fallserie	USA/ Private Retina Praxis	80/143	-	Patienten mit zentralen / nicht-zentralen KS-DMÖ nach ETDRS Definition**	KS-DMÖ (zentral)	TD-OCT (OCT 3000, Zeiss Humphrey)	>250 µm (Foveale Dicke)	Stereoskopische Spaltlampen-biomikroskopie	-
Campbell 2007 <sup>55</sup>	Prospektive Fallserie	Kanada/ Augenklinik	34/65	-	Diabetiker (Typ 1 oder 2) mit DR	KS-DMÖ (zentral)	TD-OCT 3 (Stratus 3000, Zeiss)	>240 µm (Foveale Dicke)	Stereoskopische Fundusfotographie	KS-DMÖ <sup>##</sup>
Davis 2008 <sup>56</sup>	Prospektive Fallserie	USA/ Augenklinik	257/432	59±na	Patienten mit DR, die ursprünglich in eine RCT eingeschlossen wurden <sup>§</sup>	KS-DMÖ (zentral)	TD-OCT 3+2 (Stratus, Zeiss Meditec)	≥ 250 µm oder ≥ 300 µm (abhg. von Messtechnik)	Stereoskopische Fundusfotographie	KS-DMÖ <sup>##</sup>
Göbel 2006 <sup>57</sup>	Fallserie*	Deutschland/ Augenklinik	69/124	61,1±14	Patienten mit DR unterschiedlicher Ausprägung <sup>§§</sup>	1) KS-DMÖ (zentral) 2) DMÖ	TD-OCT 2000 (Zeiss Humphrey)	>230 µm (Foveale Dicke)	Stereoskopische Fundusfotographie	Jedes KS-DMÖ Jedes DMÖ
Nunes 2010 <sup>58</sup>	Fallserie*	Portugal/ Augenklinik	37/62	64,1±8,7	Patienten mit zentralen / nicht-zentralen KS-DMÖ nach ETDRS Definition <sup>§</sup>	KS-DMÖ (zentral)	SD-OCT (Cirrus, Zeiss Meditec)	≥262µm (Foveale Dicke)	Stereoskopische Fundusfotographie	KS-DMÖ (CSRT: ≥262 µm)
Sadda 2006 <sup>59</sup>	Retrospektive Fallserie	USA/ Augenklinik	40/63	-	Patienten, die in Abteilung für Bildgebende Verfahren überwiesen wurden	1) KS-DMÖ (zentral) 2) DMÖ	TD-OCT 4 (Stratus, Zeiss Meditec)	>300 µm (Foveale Dicke)	Biomikroskopie, Stereoskopische Farbfotographie	Jedes KS-DMÖ Jedes DMÖ
Sánchez-Tocino 2002 <sup>60</sup>	Fallserie*	Spanien/ Augenklinik	85/148	58±na	Diabetiker mit / ohne DR	KS-DMÖ (zentral)	TD-OCT (Zeiss Humphrey)	>180 µm (Foveale Dicke)	Ophthalmologische Untersuchung <sup>#</sup>	KS-DMÖ <sup>##</sup>
Strom 2002 <sup>61</sup>	Fallserie*	Dänemark/ Augenklinik	48/96	53±na	Patienten mit der Diagnose DMÖ (unterschiedlichster Ausprägung)	DMÖ	TD-OCT 2000 (Zeiss Humphrey)	Mittlere NH-Dicke von Gesunden (+2 mal SD)	Stereoskopische Fundusfotographie	-

CSLO: Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope, CSRT: Retinale Dicke im zentralen Subfield, DMÖ: Diabetisches Makulaödem, DR: Diabetische Retinopathie, FAG: Fluoreszenzangiografie, KS-DMÖ: Klinisch-signifikantes diabetisches Makulaödem, NA: Nicht in Originalpublikation angegeben, RCT: Randomisierte klinische Studie, SD: Standardabweichung, SD-OCT: Spectral-Domain-OCT, TD-OCT: Time-Domain-OCT.

\*Keine Angabe ob prospektiv oder retrospektive Patientenaufnahme.

\*\*Patienten mit Trübung der Medien, schwacher Dilatation der Pupille, hohem Brechungsfehler, oder Studien mit schlechter Reproduzierbarkeit der Foveadicke wurden ausgeschlossen.

<sup>§</sup>Studie schließt Diabetiker (Typ 1 oder 2) ein, die mindestens 18 Jahre sind, mit bestkorrigiertem Sehschärfe „Score“ von mindestens 19 Buchstaben und Netzhautdickenzunahme bei unbehandelter DR.

<sup>§§</sup>Ausschlusskriterien: Glaskörperblutung, fortgeschrittene Katarakt, signifikante Hornhauttrübung, Intraokuläre Entzündung und andere retinale Erkrankungen.

<sup>§</sup>Andere Indikationen, außer DR, die mit Fundusuntersuchung interferieren, wurden ausgeschlossen.

<sup>#</sup>Einschließlich Biomikroskopie des posterioren Segments mit Spaltlampe und Funduslinse und Bestimmung der Snellen Sehschärfe.

<sup>##</sup>KS-DMÖ definiert nach ETDRS Protokoll: Verdickung der Retina oder harte Exsudate in Zusammenhang mit angrenzender Retinaverdickung innerhalb  $500 \pm 50 \mu\text{m}$  der zentralen avaskulären Zone der Fovea.

<sup>°</sup>Definiert als Konturverlust der zentralen Fovea, Vorhandensein von intraretinalen Zysten, subretinale Flüssigkeit, diffuse Verdickungen der fovealen Zone von  $>250 \mu\text{m}$ .

**Tabelle 12:** Qualität der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ (modifizierte nach QUADAS I).

		Barteselli 2013 <sup>53</sup>	Brown 2004 <sup>54</sup>	Browning 2004 <sup>28</sup>	Campbell 2007 <sup>55</sup>	Davis 2008 <sup>56</sup>	Göbel 2006 <sup>57</sup>	Nunes 2010 <sup>58</sup>	Sadda 2006 <sup>59</sup>	Sánchez- Tocino 2002 <sup>60</sup>	Strom 2002 <sup>61</sup>
<b>Patienten- auswahl</b>	Repräsentatives Patientenkollektiv?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Wurden die Ein- bzw. Ausschlusskriterien angegeben?	Minimal retrospektiv	Ja (-)	Ja prospektiv	Ja prospektiv	Ja <sup>#</sup> prospektiv	Ja (-)	Ja (-)	Nein retrospektiv	Nein (-)	- (-)
	Wurde ein konsekutives oder randomisiertes Patientenkollektiv eingeschlossen?	-	Ja (konsekutiv)	Ja* (konsekutiv)	Ja (konsekutiv)	Ja (konsekutiv)	Ja (konsekutiv)	Ja (konsekutiv)	Ja (konsekutiv)	-	-
<b>Indextest</b>	Wurde die Ausführung des Indextests so detailliert beschrieben, dass eine Reproduktion möglich ist?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Verblindung der Untersuchung?	Ja	Ja	Ja	-	Ja	Ja	-	-	Ja	Nein
	Wurde ein Schwellenwert angegeben?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Reproduzierbarkeit getestet?	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Unabhängigkeit der Tests?	Nein <sup>##</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>Referenztest</b>	Zuverlässiger Referenztest?	Unklar (orale FAG)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Verblindung der Untersuchung mit Referenztest?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	-	-	-	Ja
	Wurde derselbe Referenzstandard bei allen Patienten angewendet (differential verification bias vermieden)?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Wurden das gesamte bzw. ein randomisiertes Patientenkollektiv mit den Referenzstandard untersucht (partial verification bias)?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja <sup>**</sup>	Ja	Ja	Ja
<b>Weiterer Bias</b>	Akzeptabler zeitlicher Abstand zw. Index- und Referenztest?	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	-	-	-	Unklar <sup>oo</sup>
	Darstellung nicht interpretierbarer Ergebnisse bzw. nicht durchgeführter Tests?	-	Ja	-	Ja	Ja	Ja <sup>§</sup>	Ja <sup>§§</sup>	- <sup>§§§</sup>	-	Ja <sup>o</sup>
	Studienabbrucher angegeben?	nz	Ja	Ja	Keine vorhanden	Ja	Ja	Ja	nz	-	Ja
	Patienten als Auswertungseinheit? (Nein, wenn Augen ausgewertet)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Sponsoring ausgeschlossen? (Ja, wenn kein Interessenskonflikt)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein <sup>oo</sup>	Ja	Ja	Nein <sup>oo</sup>	Ja

-: Nicht in Originalbericht angegeben, NZ: Nicht zutreffend, da retrospektive Studie.

\*Eine konsekutive Patientenannahme wurde angestrebt, war jedoch nicht immer möglich.

\*\*Zumindest wurden alle beschriebenen Patienten mit Referenztest untersucht, könnte aber auch ein selektives Sample sein, da keine konsekutive Patientenannahme erfolgte.

#Patienten, die in eine randomisierte Interventionsstudie eingeschlossen wurden.

##Sensitivität und Spezifität wurde in dieser Studie durch beide Techniken bestimmt, d.h. nur wenn beide Techniken einen Befund (DMÖ) oder keinen Befund zeigten, wurde das Ergebnis als „richtig positiv“ bzw. „richtig negativ“ gewertet (d.h. nur das positive Ergebnis beider Tests wurde als „wahrer Wert“ angesehen).

§Dreizehn Augen wegen schlechter Bildqualität in der StereoFundusfotographie ausgeschlossen. Sechs Augen wurden wegen Fehler in der OCT Messung nicht analysiert.

§§Acht Augen wurden ausgeschlossen. Ursachen: Messfehler während der OCT-Messung (4 Augen) und statistische Ausreiser (4 Augen).

§§§Von 71 evaluierten Augen wurden letztendlich nur 63 Augen eingeschlossen. Gründe für Ausschluss nicht angegeben.

°Insgesamt wurden 12 Augen ausgeschlossen. Ursachen: schlechte Bildqualität in der stereoskopischen Fundusfotographie (8 Augen), schlechte Qualität der OCT Aufnahme (1 Auge), fehlende OCT Aufnahmen (3 Augen), epiretinale Fibrosis (1 Auge).

°°Mindestens ein Autor von Zeiss Meditec finanziert.

°°°Es lagen mindestens sieben Tage zwischen Index- und Referenztest Untersuchung. Maximale Zeit ist nicht gegeben.

**Tabelle 13:** Biasrisiko und Bedenken bzgl. der Ergebnisanwendbarkeit der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ (nach QUADAS II).


Studien	Biasrisiko				Bedenken bzgl. Anwendbarkeit		
	Patientenauswahl*	Indextest (Verblindung, Schwellenwertangabe)	Referenzstandard (Verblindung, Schwellenwertangabe)	Patientenfluss und zeitlicher Abstand zwischen Untersuchungen	Patientenauswahl*	Indextest**	Referenzstandard
Barteselli 2013 <sup>53</sup>	⊖	⊕	⊕	?	?	⊕	⊕
Brown 2004 <sup>54</sup>	⊖	⊕	⊕	⊕	?	⊖	⊕
Browning 2004 <sup>28</sup>	⊖	⊕	⊕	⊕	?	⊖	⊕
Campbell 2007 <sup>55</sup>	⊖	?	⊕	⊕	?	⊖	⊕
Davis 2008 <sup>56</sup>	⊖	⊕	⊕	⊕	?	⊖	⊕
Göbel 2006 <sup>57</sup>	⊖	⊕	⊕	⊕	?	⊖	⊕
Nunes 2010 <sup>58</sup>	⊖	?	?	⊕	?	⊕	⊕
Sadda 2006 <sup>59</sup>	⊖	?	?	?	?	⊖	⊕
Sánchez-Tocino 2002 <sup>60</sup>	⊖	⊕	?	?	?	⊖	⊕
Strom 2002 <sup>61</sup>	⊖	⊖	⊕	⊕	?	⊖	⊕

\*In jeder Studie wurden Augen und nicht einzelne Patienten als Auswertungseinheit betrachtet. Diese Vorgehensweise kann zu einem „unit of analysis“ Problem führen, da beide Augen eines Patienten in der Datenanalyse als unabhängig voneinander betrachtet werden. Die interne Validität der Studie ist daher nicht mehr gegeben. Die externe Validität (Anwendbarkeit der Ergebnisse in der Praxis) wurde als unklar kategorisiert.

\*\*Studien, die das „ältere“ TD-OCT-Verfahren evaluierten, wurden bezüglich der Anwendbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) nach unten gestuft.

Niedrig 

Hoch 

Unklar 

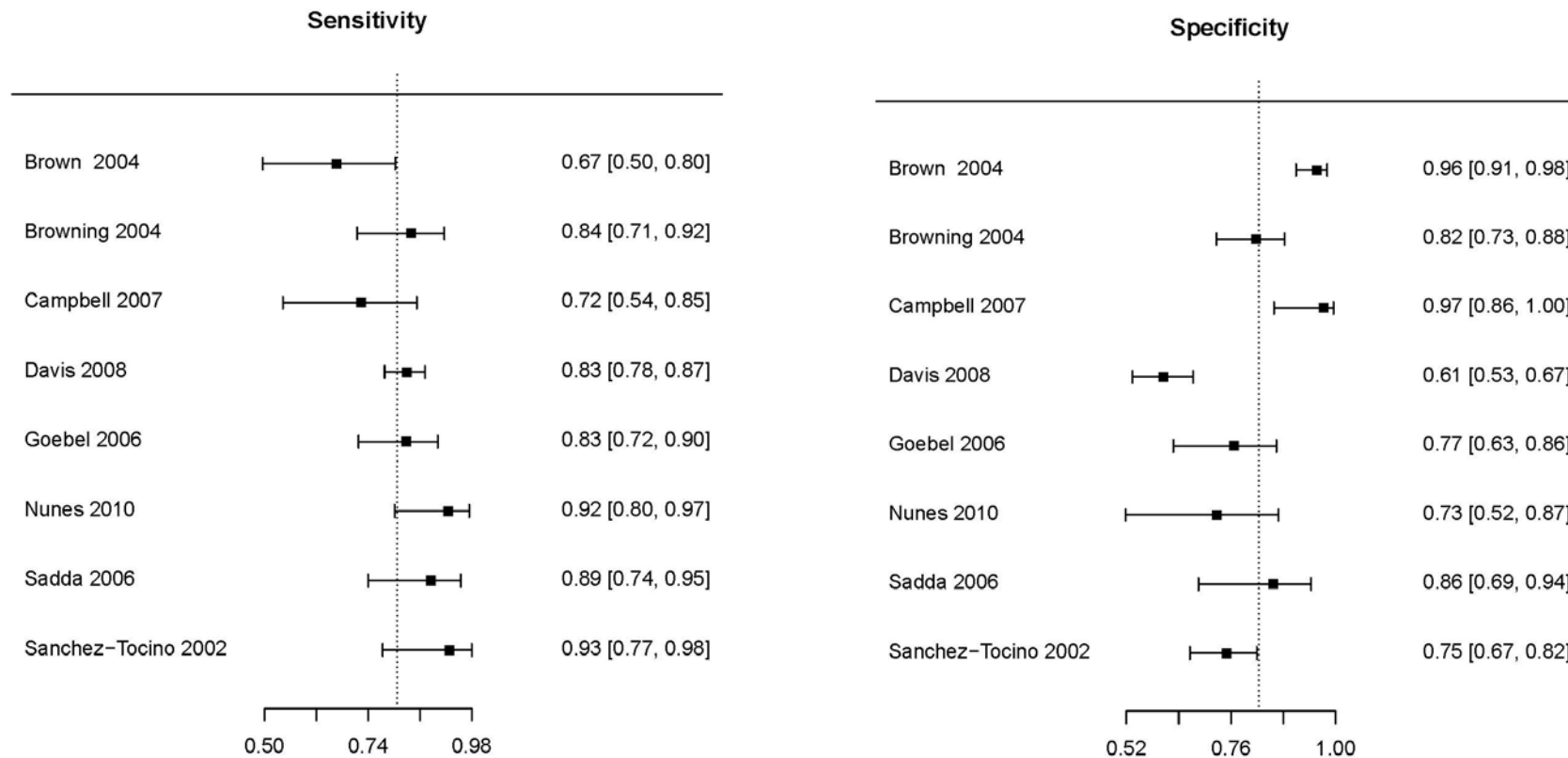
**Tabelle 14:** Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ.

Studie	N Gesamt (Augen)	KS-DMÖ Prävalenz (%)	RP	FP	FN	RN	SE (95%-KI)	SP (95%-KI)	OCT-Typ	OCT Schwellenwert	Referenztest	Referenztest Schwellenwert
Brown 2004 <sup>54</sup>	172	19	22	6	11	133	66,7 (49,6; 80,2)	95,7 (90,9; 98,0)	TD-OCT	>300 µm (Foveale Dicke)	Kontaktlinsen Biomikroskopie	Jedes KS-DMÖ
Browning 2004 <sup>28</sup>	143	35	42	17	8	76	84,0 (71,5; 91,7)	81,7 (72,7; 88,3)	TD-OCT	>250 µm (Foveale Dicke)	Stereoskopische Spaltlampen- biomikroskopie	-
Campbell 2007 <sup>55</sup>	65	45	21	1	8	35	72,4 (54,3; 85,3)	97,2 (85,8; 99,5)	TD-OCT	>240 µm (Foveale Dicke)	Stereoskopische Fundusfotographie	KS-DMÖ (nach ETDRS Protokoll)
Davis 2008 <sup>56</sup>	432	57	205	73	42	112	83,0 (77,8; 87,2)	60,5 (53,4; 67,3)	TD-OCT	≥250 µm* oder ≥300 µm**	Stereoskopische Fundusfotographie	KS-DMÖ (nach ETDRS Protokoll)
Göbel 2006 <sup>57</sup>	111	58	53	11	11	36	82,8 (71,8; 90,1)	76,6 (62,8; 86,4)	TD-OCT	>230 µm (Foveale Dicke)	Stereoskopische Fundusfotographie	Jedes KS-DMÖ
Nunes 2010 <sup>58</sup>	62	65	37	6	3	16	92,5 (80,1; 97,4)	72,7 (51,8; 86,8)	SD-OCT	≥262 µm (Foveale Dicke)	Stereoskopische Fundusfotographie (in Farbe)	KS-DMÖ (Subfoveale Dicke: ≥262µm)
Sadda 2006 <sup>59</sup>	63	56	31	4	4	24	88,6 (74,0; 95,5)	85,7 (68,5; 94,3)	TD-OCT	300 µm (Foveale Dicke)	Biomikroskopie, Stereoskopische Fundusfotographie	Jedes KS-DMÖ
Sánchez-Tocino 2002 <sup>60</sup>	148	19	26	30	2	90	92,9 (77,4; 98,0)	75,0 (66,6; 81,9)	TD-OCT	180 µm (Foveale Dicke)	Ophthalmologische Untersuchung (Biomikroskopie)	KS-DMÖ (nach ETDRS Protokoll)
<b>Gepoolter Effektschätzer</b>							<b>80,7 (75,7; 84,9)</b>	<b>82,4 (70,1; 90,3)</b>				

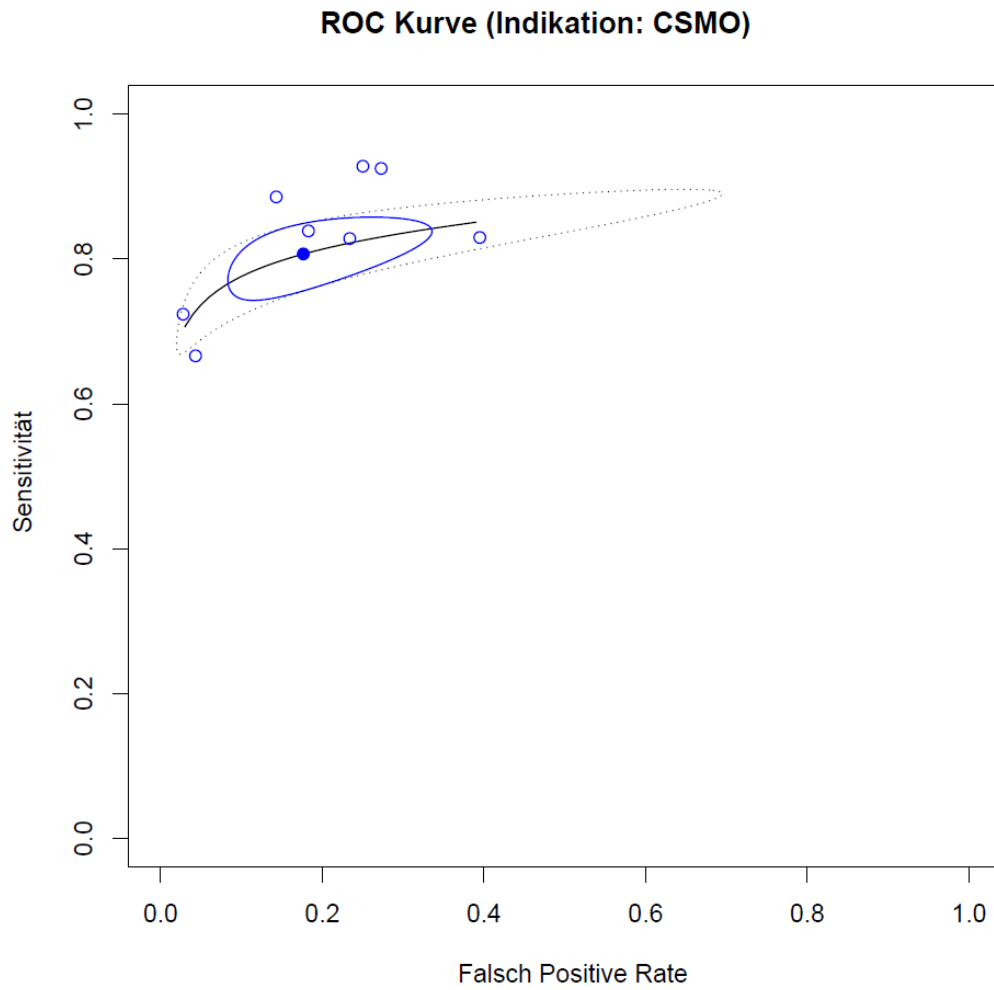
FN: Falsch Negativ, FP: Falsch Positiv, KS-DMÖ: Klinisch-signifikantes diabetisches Makulaödem, RN: Richtig Negativ, RP: Richtig Positiv, SD-OCT: Spectral-Domain-OCT, SE: Sensitivität, SP: Spezifität, TD-OCT: Time-Domain-OCT.

\*Fast Macular Map Central Subfield Messung.

\*\*Messung in mindestens einen von vier inneren „Subfields“.



**Abb. 7:** Forest Plot der Studien aus Tabelle 14 zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ. Die gepunktete Linie stellt den Wert des gepoolten Effektschätzers dar (Sensitivität 0,81 [95%-KI 0,76; 0,85]; Spezifität 0,82 [95%-KI 0,70; 0,90]).



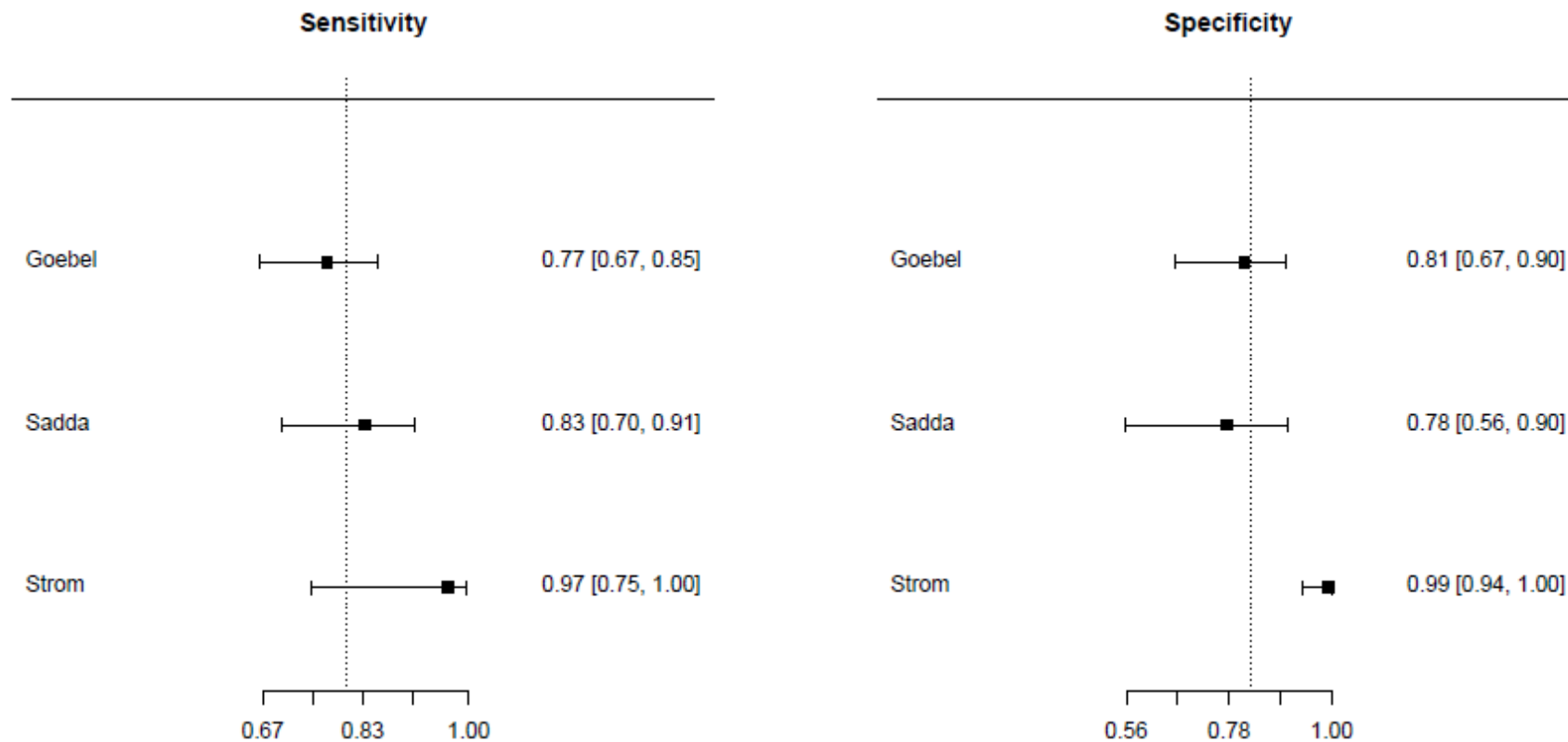
**Abb. 8:** ROC Kurve der Studien aus Abb.7 zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung klinisch-signifikantes DMÖ.



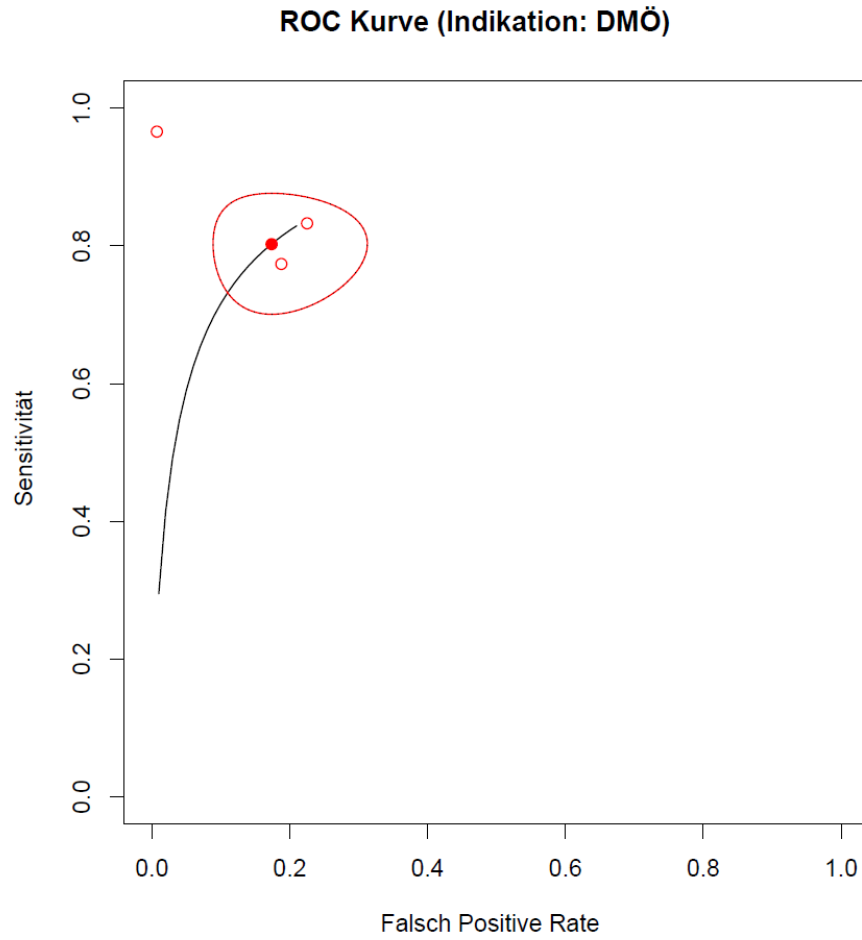
**Tabelle 15:** Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung DMÖ.

Studie	N Gesamt (Augen)	DMÖ Prävalenz (%)	RP	FP	FN	RN	SE (95%-KI)	SP (95%-KI)	OCT-Typ	OCT Schwellenwert	Referenztest	Referenztest Schwellenwert
Barteselli 2013 <sup>53</sup>	149	85	100	0	27	22	78,5 (70,6; 84,7)	97,8 (82,2; 99,8)	SD-OCT	Intra- oder subretinale Flüssigkeit	Orale FAG	Leakage (im Detail definiert)
Göbel 2006 <sup>57</sup>	111	79	56	7	16	32	77,4 (66,6; 85,5)	81,2 (66,6; 90,4)	TD-OCT	>230 µm (Foveale Dicke)	Stereoskopische Fundusfotographie	Jedes DMÖ
Sadda 2006 <sup>59</sup>	63	65	37	4	7	15	83,3 (69,9; 91,5)	77,5 (55,7; 90,4)	TD-OCT	>300 µm (Foveale Dicke)	Biomikroskopie, Stereoskopische Farbfotographie	Jedes DMÖ
Strom 2002 <sup>61</sup>	84	17	14	0	0	70	96,7 (74,7; 99,7)	99,3 (93,6; 99,9)	TD-OCT	Mittlere NH-Dicke von Gesunden +2 mal SD	Stereoskopische Fundusfotographie	-
<b>Gepoolter Effektschätzer<sup>57 59 61</sup></b>							<b>80,3 (72,3; 86,4)</b>	<b>82,6 (71,9; 89,8)</b>				

DMÖ: Diabetisches Makulaödem, FAG: Fluoreszeinangiographie, FN: Falsch Negativ, FP: Falsch Positiv, NH: Netzhaut, RN: Richtig Negativ, RP: Richtig Positiv, SD: Standardabweichung, SD-OCT: Spectral-Domain-OCT, SE: Sensitivität, SP: Spezifität, TD-OCT: Time-Domain-OCT.



**Abb. 9:** Forest Plot der Studien aus Tabelle 15 zur diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung DMÖ. Die gepunktete Linie stellt den Wert des gepoolten Effektschätzers dar (Sensitivität 0,80 [95%-KI 0,72; 0,86]; Spezifität 0,83 [95%-KI 0,72; 0,90]).



**Abb. 10:** ROC Kurve der Studien aus Abb. 9 zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit bei Indikationsstellung DMÖ.

### **3. Studien zur Evaluierung des OCT-Verfahrens in der Therapiesteuerung**

#### **3.1 Altersabhängige Makuladegeneration**

##### **3.1.1 Resultierender Studienpool**

Im momentan veröffentlichten Studienpool ist keine randomisierte kontrollierte Studie identifizierbar, die eine Sehschärfe- mit einer OCT-gesteuerten Behandlung direkt vergleicht. Eine solche von Novartis gesponsorte Studie wird jedoch momentan durchgeführt und erste Ergebnisse werden im Jahr 2016 erwartet (OCTAVE Studie, ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT01780935).

Indirekte Vergleiche zwischen Sehschärfe- und OCT-gesteuerten Behandlungsstrategien konnten aufgrund fehlender Studien, die ein Wiederbehandlungsschema basierend auf alleinige Sehschärfekriterien anwenden, auch nicht durchgeführt werden.

Ein Ansatz, um zwischenzeitlich den Stellenwert des OCT-Verfahrens in der Therapiesteuerung zu evaluieren, besteht darin, klinische und patientenrelevante Endpunkte von pro re nata behandelten, mit monatlich behandelten Patienten zu vergleichen (der Hintergrund zu diesem Ansatz ist in Kapitel III, Abschnitt 2.1.2 beschrieben). Die momentan bestverfügbare Evidenz um diese beiden Behandlungsschemata (pro re nata und monatliche Behandlung) zu vergleichen, liefern direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien. Insgesamt konnten für den vorliegenden Bericht drei solche Studien (fünf Publikationen) identifiziert werden.<sup>62-66</sup>

Neben den direkt vergleichenden Studien wurden im vorliegenden Evidenzbericht auch indirekte Vergleiche von monatlich und pro re nata behandelten Patienten aus verschiedenen randomisierten Studien durchgeführt (d.h. Studie A, die in einem Studienarm monatlich behandelte Patienten untersucht, verglichen mit Studie B, die in einem Studienarm pro re nata behandelte Patienten untersucht). Für die indirekten Vergleiche wurden insgesamt neun randomisierte Studien identifiziert: vier Studien (fünf Publikationen)<sup>6-8 11</sup> untersuchten Patienten, die in einem Studienarm monatlich, und fünf Studien (fünf Publikationen)<sup>67-71</sup> untersuchten Patienten, die in einem Studienarm nach pro re nata Kriterien behandelt wurden. Eine Netzwerkanalyse konnte aufgrund unterschiedlicher Vergleichsbehandlungen innerhalb der Studien nicht durchgeführt werden.<sup>34</sup> Die Ergebnisdarstellung dieses indirekten Vergleichsansatzes erfolgt deshalb nur deskriptiv. Das Verzerrungsrisiko dieser indirekten Vergleiche ist aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika und Studienbedingungen sehr hoch, die Ergebnisse müssen deshalb mit erhöhter Vorsicht interpretiert werden.

Eine detaillierte Auflistung der eingeschlossenen Studien befindet sich in Anhang A.

### 3.1.2 Direkt vergleichende Studien

#### 3.1.2.1 Sehschärfe- versus OCT-gesteuerte Behandlung

Für diesen Vergleich liegen momentan keine Studien vor. Eine Studie wird jedoch momentan durchgeführt (OCTAVE Studie, ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT01780935).

#### 3.1.2.2 Monatliche versus pro re nata Behandlung

Die Charakteristika dieser direkt vergleichenden Studien sind in Tabelle 16 dargestellt. Eine ausführliche Ergebnisdarstellung erfolgte in Tabelle 17 und die Studienqualität für selektive Qualitätsmerkmale ist in Tabelle 18 wiedergegeben.

#### CATT 2011/12<sup>63 64</sup>

##### Studiencharakteristika

Bei der CATT Studie handelt es sich um eine 24-monatige, multizentrische, einfach verblindete nicht-Unterlegenheitsstudie, die insgesamt 1185 nicht-vorbehandelte Patienten mit aktiver CNV in vier Behandlungsgruppen randomisierte. Als primäres Ziel der Studie diente die Veränderung der mittleren Sehschärfe vom Ausgangswert. Den Patienten wurde entweder Ranibizumab 0,5 mg oder Bevacizumab 1,25 mg monatlich oder pro re nata injiziert. Patienten in der pro re nata Studiengruppe erhielten bei jedem Aktivitätszeichen im Sinne von intra- oder subretinaler Flüssigkeit in der TD- oder SD-OCT eine Injektion [Null-Flüssigkeits-Toleranz]. Eine initiale *loading phase*, d.h. drei konsekutive monatliche Injektionen vor der eigentlichen pro re nata Behandlung wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Nach 12 Monaten wurden die monatlich behandelten Patienten re-randomisiert, um entweder weiter monatlich behandelt zu werden oder um in das pro re nata Behandlungsschema zu wechseln. In der vorliegenden Analyse wurden nur die Patienten eingeschlossen, die über 24 Monate mit dem gleichen Schema behandelt wurden.

##### Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)

Die funktionellen Ergebnisse für monatlich injiziertes Bevacizumab (1,25 mg) im Vergleich zu monatlich injiziertem Ranibizumab (0,5 mg) waren identisch: Die mittlere Zunahme der Sehschärfe $\pm$ SD nach 12/24 Monaten betrug dabei  $+8,0\pm 15,8/+7,8\pm 15,5$  Buchstaben (Bevacizumab) beziehungsweise  $+8,5\pm 14,1/+8,8\pm 15,9$  Buchstaben (Ranibizumab). Auch zeigten die beiden Interventionen eine nahezu identische Wirksamkeit unter pro re nata Behandlungsbedingungen (mittlere Zunahme der Sehschärfe $\pm$ SD nach 12/24 Monaten [Buchstaben]:  $+5,9\pm 15,7/+5,0\pm 17,9$  [Bevacizumab] beziehungsweise  $+6,8\pm 13,1/+6,7\pm 14,6$  [Ranibizumab];  $p>0,5$ ). Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von  $<15$  ETDRS Buchstaben) über 24 Monate aufrechterhalten konnte zeigte auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ( $p=0,24$ ; aus Originalpublikation): 88,4% (Bevacizumab pro re nata), 93,2% (Bevacizumab monatlich), 92,8% (Ranibizumab pro re nata), 93,3% (Ranibizumab monatlich). Ebenso waren auch beim Anteil der Patienten, die eine Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnen konnten, keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisbar (Bandbreite: 28,3% [Bevacizumab pro re nata] bis 32,8% [Ranibizumab monatlich]).

Da kein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen den beiden VEGF Antikörpern vorliegt ( $p=0,25$  beim Wirksamkeitsvergleich von Ranibizumab und Bevacizumab [p-Wert aus Originalpublikation entnommen]), werden für die weitere Angabe der funktionellen Ergebnisse die Patienten, die mit den Interventionen Ranibizumab und Bevacizumab behandelt wurden, zusammengefasst. Dabei zeigte sich, dass sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten monatlich behandelte Patienten eine geringfügig bessere mittlere Sehschärfe $\pm$ SD als Patienten unter pro re nata Behandlung aufweisen:  $+8,3\pm 14,9/+8,3\pm 15,7$  Buchstaben (monatlich behandelt) versus  $+6,4\pm 14,0/+5,9\pm 16,3$  Buchstaben (pro re nata behandelt);  $p=0,02/0,06$ . Der mittlere Sehschärfegewinn bei Patienten in der pro re nata Gruppe konnte nach einer Behandlungsdauer von zwei Jahren mit im Durchschnitt 9,5 (95%-KI 8,8; 10,2) Injektionen weniger erreicht werden ( $22,9\pm 3,4$  [monatlich behandelt] versus  $13,4\pm 6,8$  Injektionen [pro re nata behandelt]).

#### *Morphologische Ergebnisse*

Sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten zeigte sich bei monatlich behandelten Patienten eine geringfügig höhere Reduktion der mittleren fovealen Netzhautdicke (gewichteter mittlerer Unterschied zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten nach 12/24 Monaten [ $\mu$ m]:  $-20,4$  [95%-KI  $-41,6$ ;  $-0,9$ ]/ $-25,5$  [95%-KI  $-46,8$ ;  $-4,2$ ]). Der Patientenanteil ohne Flüssigkeit im OCT-Befund war ebenfalls nach 12/24 Monaten bei monatlich behandelten Patienten höher als unter pro re nata Behandlung: Ranibizumab:  $43,7\%/45,5\%$  (monatlich behandelt) versus  $23,9\%/22,3\%$  (pro re nata behandelt); Bevacizumab:  $26,0\%/30,2\%$  (monatlich behandelt) versus  $19,2\%/13,9\%$  (pro re nata behandelt);  $p<0,001$  für Behandlungsschema,  $p=0,003$  für Intervention (nicht tabellarisch dargestellt).

#### *Unerwünschte Wirkungen*

Nach 24 Monaten zeigten pro re nata behandelte Patienten ein leicht erhöhtes, aber nicht signifikantes, Risiko an schweren systemischen unerwünschten Ereignissen zu erkranken (RR 1,2 [95%-KI 1,0; 1,5]). Das Mortalitätsrisiko und das Risiko, an einem arteriellen thromboembolischen Ereignis zu erkranken, war zwischen den Behandlungsschemata gleich ausgeprägt (Mortalität: RR 2,0 [95%-KI 0,9; 4,6]; Arterielle Thromboembolie: RR 1,1 [95%-KI 0,5; 2,2]).

#### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

#### *Implikation*

Zusammenfassend waren sowohl die funktionellen als auch die morphologischen Ergebnisse für monatlich behandelte Patienten geringfügig besser als für pro re nata behandelte Patienten. Der gewichtete mittlere Unterschied der bestkorrigierten Sehschärfe nach 24 Monaten Behandlungszeit betrug dabei 2,4 (95%-KI 0,0; 4,8) Buchstaben. Legt man eine nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5 ETDRS Buchstaben fest (so wie es auch in der Studie erfolgt ist), dann kann der Unterschied in der Sehschärfe zwischen den beiden Behandlungsschemata nicht als klinisch relevant betrachtet werden. Im Durchschnitt konnte die mittlere Zunahme der Sehschärfe nach 24 Monaten in der pro re nata Behandlungsgruppe (unter aggressiven

Behandlungskriterien was einer Null-Flüssigkeits-Toleranz entspricht) im Vergleich zur monatlich behandelten Gruppe mit 9,5 Injektionen weniger erreicht werden.

### **IVAN 2012/13<sup>65 66</sup>**

#### *Studiencharakteristika*

Bei der IVAN Studie handelt es sich, wie bei der CATT Studie, um eine 24-monatige, multizentrische, jedoch doppelt verblindete nicht-Unterlegenheitsstudie, die insgesamt 610 nicht-vorbehandelte Patienten mit aktiver CNV in vier Behandlungsgruppen randomisierte. Als primäres Studienziel diente die Veränderung der mittleren Sehschärfe vom Ausgangswert. Patienten in der pro re nata Studiengruppe erhielten drei initiale Injektionen (loading phase). Danach erfolgte die eigentliche pro re nata Behandlung. Die Wiederbehandlungskriterien dafür beinhalteten unter anderem subretinale Flüssigkeit, zunehmende intraretinale Flüssigkeit oder frisches Blut in der TD-OCT. Bei einer erforderlichen Wiederbehandlung wurden wieder drei konsekutive Injektionen verabreicht.

#### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Unter der Annahme, dass zwischen den VEGF Antikörpern Ranibizumab und Bevacizumab kein Wirksamkeitsunterschied vorliegt, der Einfluss auf das Behandlungsschema haben könnte, erfolgt die Ergebnisdarstellung (wie auch in der Originalpublikation) unabhängig von der Intervention. Sowohl monatlich behandelte als auch pro re nata behandelte Patienten zeigen nach 12/24 Monaten eine Zunahme der mittleren Sehschärfe $\pm$ SD vom Ausgangswert: +6,1 $\pm$ 14,0/+5,5 $\pm$ 15,3 Buchstaben (monatlich behandelt) versus +5,0 $\pm$ 11,1/+3,5 $\pm$ 13,1 Buchstaben (pro re nata behandelt). Der mittlere Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war zu keinem Zeitpunkt signifikant (p=0,35/0,12). Die 24-Monatsergebnisse wurden bei monatlich behandelten Patienten mit einer medianen Behandlung von 23 (21-24) Injektionen und bei Patienten unter pro re nata Behandlungsschema mit 13 (8-17) Injektionen erzielt.

Aus der IVAN Studie können keine Angaben zum Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von <15 ETDRS Buchstaben) beziehungsweise eine Sehverbesserung von  $\geq$ 15 Buchstaben verzeichnen konnte, entnommen werden.

#### *Morphologische Ergebnisse*

Die mittlere Abnahme der fovealen Netzhautdicke vom Ausgangswert war bei Patienten, die monatlich behandelt wurden größer als in den pro re nata Behandlungsgruppen. Der mittlere gewichtete Unterschied zwischen pro re nata *und* monatlich behandelte Patienten nach 12/24 Monaten betrug dabei: -41,2 (95%-KI -75,3; -7,1)  $\mu$ m/-38,8 (95%-KI -66,8; -10,7)  $\mu$ m. Der Patientenanteil ohne Flüssigkeit im OCT-Befund war ebenfalls bei monatlich behandelten Patienten größer als bei Patienten unter pro re nata Behandlungsschema (nach 12/24 Monaten): 44%/54% (monatlich behandelt) versus 31%/37% (pro re nata behandelt); (gepoolter Effektschätzer der 12- und 24-Monatsergebnisse: RR=1,4 [95%-KI 1,3; 1,7]).

#### *Unerwünschte Wirkungen*

In der IVAN Studie war die Todesfallrate unter der pro re nata Behandlung im Vergleich zur monatlichen Behandlung leicht erhöht (OR 0,5 [95%-KI 0,2; 1,0]; p=0,05; nach 24 Monaten). Das

Risiko, an einer arteriellen Thromboembolie zu erkranken oder einen Myokardinfarkt zu erleiden, war zwischen den Behandlungsschemata jedoch ähnlich (OR 0,6 [95%-KI 0,3; 1,2;  $p=0,13$ ]). Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Studie aufgrund der geringen Patientenzahl nicht darauf ausgelegt war, Unterschiede an unerwünschten Wirkungen zwischen den Behandlungsschemata aufzudecken.

#### *Lebensqualität*

Die Studie verwendet die MacDQoL, MacTSQ, EQ-5D Instrumente zur Evaluierung der Lebensqualität.<sup>72 73</sup> Dabei zeigte sich kein Unterschied in der Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen ( $p=0,74-0,51$ , je nach Qualitätsbewertungsinstrument).

#### *Implikation*

Im Gegensatz zur CATT Studie erhielten die Patienten im pro re nata Studienarm der IVAN Studie drei konsekutive monatliche Injektionen, bevor das eigentliche pro re nata Behandlungsschema, unter dem bei jedem Aktivitätszeichen ebenfalls drei konsekutive monatliche Injektionen verabreicht wurden, einsetzte. Die funktionellen Ergebnisse zwischen den Behandlungsschemata unterschieden sich dabei – im Gegensatz zu CATT Studie – zu keinem Zeitpunkt signifikant. Ähnlich wie in der CATT Studie waren geringe Unterschiede in den morphologischen Parametern (OCT-Outcomes) zugunsten der monatlichen Therapie messbar. Die mediane Injektionsrate der pro re nata behandelten Patienten lag deutlich unter der Rate der monatlich therapierten Patienten (Median: 13 [8-17] versus 23 [21-24]).

### **HARBOR 2013<sup>62</sup>**

#### *Studiencharakteristika*

Die HARBOR Studie ist ebenfalls eine auf 24 Monate angelegte, multizentrische, doppelt verblindete Studie, die insgesamt 1098 nicht-vorbehandelte Patienten mit aktiver CNV in vier Behandlungsgruppen randomisierte (Ranibizumab 0,5 mg: monatlich versus pro re nata [N=551 Patienten]; Ranibizumab 2,0 mg: monatlich versus pro re nata [N=547]). Da Ranibizumab 2,0 mg in der klinischen Praxis jedoch keine routinemäßige Anwendung findet, wird diese Dosierung im vorliegenden Bericht nicht weiter berücksichtigt. Auch diese Studie berichtet als primäres Ziel die Veränderung der mittleren Sehschärfe vom Ausgangswert. Patienten in der pro re nata Studiengruppe erhielten – wie in der IVAN Studie – drei initiale Injektionen (loading phase). Danach erfolgte die eigentliche pro re nata Behandlung (monatliche Kontrollen, eine Injektion bei CNV Aktivität). Als Wiederbehandlungskriterien dafür diente jedes Aktivitätszeichen in der SD-OCT oder eine Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfen von  $\geq 5$  Buchstaben im Vergleich zur vorherigen Untersuchung.

#### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Sowohl monatlich als auch pro re nata behandelte Ranibizumab Patienten zeigten eine Zunahme der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten. Mittlere Zunahme der Sehschärfe $\pm$ SD [Buchstaben]:  $+10,1\pm 13,3$  (monatlich) versus  $+8,2\pm 13,3$  (pro re nata). Der Unterschied zwischen den Behandlungsschemata war dabei nicht signifikant (gewichteter mittlerer Unterschied der Sehschärfe zwischen pro re nata und monatlich behandelte Patienten nach 12 Monaten [Buchstaben]:  $-1,9$ ; 95%-KI  $-4,1$ ;  $0,3$ ).



Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von <15 ETDRS Buchstaben) über 12 Monate aufrechterhalten konnte und der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnen konnte, war ebenfalls zwischen monatlich und pro re nata behandelten Patienten nahezu identisch (Patientenanteil mit stabiler Sehschärfe: 97,8% versus 94,5%, p-Wert nicht gegeben; Patientenanteil mit Sehverbesserung  $\geq 15$  Buchstaben: 34,5% versus 30,2%, p-Wert nicht gegeben; Ergebnisse nicht tabellarisch dargestellt).

Die 12-Monats-Ergebnisse wurden in der monatlich behandelten Gruppe mit im Durchschnitt 3,6 (95%-KI 3,2; 4,0) Injektionen weniger erreicht ( $11,3 \pm 1,8$  Injektionen [monatlich behandelt] versus  $7,7 \pm 2,7$  [pro re nata behandelt]).

#### *Morphologische Ergebnisse*

Unter beiden Behandlungsschemata konnte eine Abnahme der fovealen Netzhautdicke im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten verzeichnet werden. Mittlere Abnahme der fovealen Netzhautdicke [ $\mu\text{m}$ ]: -172,0 (monatlich) versus -161,2 (pro re nata). Die mittlere Abnahme der fovealen Netzhautdicke war bei Patienten, die monatlich behandelt wurden, geringfügig größer als in der pro re nata Behandlungsgruppe (gewichteter mittlerer Unterschied zwischen pro re nata *und* monatlich behandelte Patienten [ $\mu\text{m}$ ]: -10,8 (95%-KI nicht berechenbar). Der Patientenanteil ohne Flüssigkeit im OCT-Befund wurde in dieser Studie nicht evaluiert.

#### *Unerwünschte Wirkungen*

Die Risiken für okuläre und systemische unerwünschte Wirkungen waren gering und mit bereits veröffentlichten Ranibizumab Studien vergleichbar.<sup>9 74</sup> Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsschemata wurde weder für okuläre (jegliche okuläre Komplikation: 64,2% [monatlich] versus 62,2% [pro re nata]) noch systemische Komplikationen [jegliches schweres unerwünschtes Ereignis: 1,1% in beiden Behandlungsschemata) berichtet. Einschränkend muss auch bei dieser Studie angemerkt werden, dass die Patientenzahl nicht ausreichend war, um Unterschiede im Sicherheitsrisiko festzustellen.

#### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

#### *Implikation*

Ähnlich zu den Ergebnissen der IVAN Studie berichtet auch die HARBOR Studie keine signifikanten Sehschärfeunterschiede im Vergleich zum Ausgangswert zwischen den Behandlungsschemata:  $+10,1 \pm 13,3$  Buchstaben (monatlich) versus  $+8,2 \pm 13,3$  Buchstaben (pro re nata). Der mittlere Anstieg der Sehschärfe über 12 Monate konnte in der pro re nata Gruppe jedoch mit im Durchschnitt 3,5 Injektionen weniger erreicht werden. Die morphologischen Parameter waren für monatlich behandelte Patienten geringfügig besser. Da sich der Unterschied jedoch im 10  $\mu\text{m}$ -Bereich befindet, ist die klinische Relevanz eher fragwürdig beziehungsweise nicht gegeben. Im Gegensatz zur CATT und IVAN Studie wurde in der HARBOR Studie ausschließlich das hochauflösende SD-OCT-Verfahren zur Behandlungssteuerung eingesetzt.

**Meta-Analyse: CATT<sup>63 64</sup>, IVAN<sup>65 66</sup>, HARBOR<sup>62</sup> Studie***Funktionelle Ergebnisse*

Der gepoolte Effektschätzer der CATT, IVAN und HARBOR Studien nach einer Behandlung von 12 Monaten weist auf eine Unterlegenheit der pro re nata Behandlung im Vergleich zur monatlichen Therapie hin (gewichteter mittlerer Unterschied der Sehschärfe zwischen pro re nata und monatlicher Behandlung [Buchstaben]: -1,6 [95%-KI -2,8; -0,5]; N=1175/1170 Patienten pro re nata/monatlich behandelt, Abbildung 11). Der Effekt zugunsten der monatlichen Therapie ist auch nach 24 Monaten nachweisbar (gewichteter mittlerer Unterschied der IVAN und CATT Studie [Buchstaben]: -2,2 [95%-KI -3,9; -0,5]; N=773/522 Patienten pro re nata/monatlich behandelt; Abbildung 12).

Bei dieser Analyse muss angemerkt werden, dass in den Studien unterschiedliche Injektionsmuster bei der pro re nata Behandlung eingesetzt wurden: In der IVAN und HARBOR Studie wurden die Patienten anfänglich mit drei konsekutiven monatlichen Injektionen behandelt und immer wenn ein Aktivitätszeichen der CNV nachgewiesen wurde, erfolgten wieder drei konsekutive Injektionen im Abstand von vier Wochen. In der CATT Studie hingegen wurde bei jedem Aktivitätszeichen einmal behandelt (die Kontrollen fanden dabei im Abstand von vier Wochen statt).

*Morphologische Ergebnisse*

Der gepoolte Effektschätzer der IVAN und CATT Studie favorisierte ebenfalls die monatliche Behandlung (gewichteter mittlerer Unterschied der fovealen Netzhautdicke zwischen pro re nata und monatlicher Behandlung nach 24 Monaten [ $\mu\text{m}$ ]: -32 [95%-KI -52; -11]; Abbildung 13). Die HARBOR Studie lieferte keine Daten zu diesem Endpunkt und konnte deshalb nicht gepoolt werden.

Der gepoolte Patientenanteil mit geographischer Atrophie (trockene Spätform der nAMD) war nach 24 Monaten bei pro re nata behandelten Patienten signifikant niedriger als bei monatlich behandelten Patienten: OR 1,5 (95%-KI 1,0; 2,1;  $p=0,03$ , weder tabellarisch noch graphisch dargestellt).<sup>65 66</sup>

*Unerwünschte Wirkungen*

Die gepoolten systemischen unerwünschten Ereignisse aus der CATT (Ranibizumab+Bevacizumab, 24 Monate), IVAN (Ranibizumab+Bevacizumab, 24 Monate) und HARBOR (Ranibizumab, 12 Monate) Studie deuten ein leicht, aber nicht signifikant erhöhtes Sicherheitsrisiko unter dem pro re nata Behandlungsschema an: (1) Das Sicherheitsrisiko, an einer arteriellen Thromboembolie zu erkranken, ist unter pro re nata Bedingungen leicht erhöht (RR 1,3 [95%-KI 0,8; 2,1], Abbildung 14); (2) Ebenfalls zeigte sich ein Trend zu einer erhöhten Mortalität und schweren unerwünschten systemischen Ereignissen unter dem pro re nata Schema (RR 1,3 [95%-KI 0,8; 2,1], Abbildung 15 beziehungsweise RR 1,2 [95%-KI 1,0; 1,4], Abbildung 16).

*Risk of Bias*

Eine Qualitätsbewertung der Studien nach modifizierten Kriterien des Cochrane Handbuchs<sup>29</sup> ist in Tabelle 19 dargestellt. Eine der Studien wurde durch die Pharmaindustrie finanziert<sup>62</sup>, bei den beiden anderen erfolgte die Finanzierung durch öffentliche Geldgeber. Da die Studien in

erster Linie dazu angelegt waren, verschiedene Interventionen oder Dosierungen miteinander zu vergleichen, waren die Patienten im Hinblick auf das Behandlungsschema nicht verblindet. Andere qualitative Studienmerkmale wie die Gleichverteilung von demographischen Daten zwischen den Behandlungsgruppen, Berücksichtigung von Störfaktoren wie zum Beispiel eine unterschiedliche Ausgangssehstärke oder Angaben zu Studienabbrecher wurden in den Studien zum Großteil berichtet beziehungsweise in der Analyse beachtet. Zusammenfassend kann die Studienqualität der CATT und IVAN Studie, bis auf den Aspekt der nicht-Verblindung, als „hoch“ (niedriges Verzerrungspotential) eingestuft werden. Die Studienqualität der HARBOR Studie wurde als „mittel“ (mittleres Verzerrungspotential) degradiert.

#### *Implikation*

Zusammenfassend zeigte die Meta-Analyse der CATT, IVAN und HARBOR Studien eine geringfügige statistische Überlegenheit der funktionellen und morphologischen Ergebnisse für monatlich behandelte Patienten im Vergleich zu Patienten, die pro re nata behandelt wurden. Der gewichtete mittlere Unterschied der bestkorrigierten Sehschärfe nach 24 Monaten Behandlungszeit lag bei 2,2 (95%-KI 0,5; 3,9) Buchstaben zugunsten der monatlichen Therapie. Legt man eine nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5 ETDRS Buchstaben fest (so wie es auch oft in Studien erfolgt), dann kann der Sehschärfenunterschied zwischen den beiden Behandlungsschemata jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet werden. Die mittlere Zunahme der Sehschärfe über einen Zeitraum von 24 Monaten konnte in der pro re nata Behandlungsgruppe im Vergleich zur monatlich behandelten Gruppe mit in etwa neun bis zehn Injektionen weniger erreicht werden.

Die stärkere Ausprägung der geographischen Atrophie unter monatlicher Injektion könnte darauf hinweisen, dass der geringfügig bessere Seherfolg, der unter monatlicher Therapie erreicht wird, nicht langfristig aufrechterhalten werden kann.

Über das leicht erhöhte, aber nicht signifikante, Sicherheitsrisiko unter pro re nata Behandlungsbedingungen kann momentan nur spekuliert werden: Zum einen kann es sich um einen Zufallsbefund handeln, zum anderen kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass das schwankende VEGF-Level unter pro re nata Bedingungen systemische Komplikationen hervorruft. Eine strenge Überwachung der Pharmakovigilanz ist deshalb weiterhin erforderlich.

**Tabelle 16:** Charakteristika der Studien für den Vergleich monatliche *versus* pro re nata nAMD Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie).

Studie	Studientyp	Land / Rekrutierungs- zeitraum	Intervention	Anzahl Patienten (Gesamt)	Anzahl Patienten		Wiedervorstellung und Wiederbehandlungskriterien (für prn Behandlung)	OCT-Typ
					monatlich behandelt	prn behandelt		
CATT Martin 2011/12 <sup>63 64</sup>	RCT (multizentrisch)	USA 02/08-12/09	RAB 0,5 mg	599	<u>12/24 Monate</u> 284/134*	<u>12/24 Monate</u> 285/264	Monatliche Vorstellung (28 Tage) /Wiederbehandlungskriterien/schema: Keine <i>loading phase</i> , sondern: Jeweils 1 Behandlung bei jedem Aktivitätszeichen, d.h. sobald Flüssigkeit im OCT sichtbar (ohne minimalen Schwellenwert für retinale Dickenzunahme).** „zero tolerance for fluid“	TD-OCT oder SD-OCT <sup>#</sup>
			BEV 1,25 mg	586	<u>12/24 Monate</u> 286/129*	<u>12/24 Monate</u> 300/251		
			RAB 0,5 mg + BEV 1,25 mg	1185	<u>12/24 Monate</u> 587/263*	<u>12/24 Monate</u> 598/515		
IVAN Chakravarthy 2012/2013 <sup>65 66</sup>	RCT (multizentrisch)	UK 03/08-10/10	RAB 0,5 mg + BEV 1,25 mg	610	<u>12/24 Monate</u> 308/259	<u>12/24 Monate</u> 302/258	Monatliche Vorstellung / Wiederbehandlungskriterien/schema: 3 konsekutive monatliche Behandlungen ( <i>loading phase</i> ), dann jeweils 3 Behandlungen nacheinander bei jedem Aktivitätszeichen: d.h. sobald Flüssigkeit im OCT sichtbar (ohne min. Schwellenwert für retinale Dickenzunahme). <sup>§</sup> „zero tolerance for fluid“	TD-OCT
HARBOR Busbee 2013 <sup>62</sup>	RCT (multizentrisch)	USA 03/08-10/10	RAB 0,5 mg <sup>§§</sup>	551	<u>12 Monate</u> 275	<u>12 Monate</u> 275	Monatliche Vorstellung / Wiederbehandlungskriterien/schema: 3 konsekutive monatliche Behandlungen, dann jeweils 1 Behandlung bei jedem Aktivitätszeichen in der OCT oder bei Abnahme der Sehschärfe (≥5 Buchstaben BCVA im Vergleich zur vorherigen Untersuchung)	SD-OCT

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe, CATT: Comparison of Age related macular degeneration Treatment Trials, HARBOR: The phase III, double-masked, multicenter, randomized Active treatment-controlled study of the efficacy and safety of 0,5 mg and 2,0 mg Ranibizumab administered monthly or on an as-needed Basis in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration, IVAN: Inhibit VEGF in Age related choroidal Neovascularisation, prn: Pro re nata, SD-OCT: Spectral-Domain-OCT, TD-OCT: Time-Domain-OCT

\*CATT<sup>63 64</sup> 24 Monate: Nach 12 Monaten wurden die monatlich behandelte Patienten nochmals randomisiert und wie folgt zugeteilt: entweder „wieder“ in die monatlich behandelte oder pro re nata behandelte Gruppe; in der vorliegenden Analyse wurden aber nur die Patienten eingeschlossen, die über 2 Jahre mit dem gleichen Schema behandelt wurden.

\*\*CATT<sup>63 64</sup> Wiederbehandlungskriterien im Detail: Aktive CNV wurde wie folgt definiert: Flüssigkeit im OCT, neue oder persistierende Hämorrhage, Abnahme der Sehschärfe im Vergleich zur vorherigen Untersuchung, Leakage in der FAG.

<sup>§</sup>IVAN Wiederbehandlungskriterien im Detail: Behandlung bei jeder subretinaler Flüssigkeit, zunehmender intraretinaler Flüssigkeit, frischem Blut. Falls eines dieser Kriterien als unsicher eingestuft wurde, aber eine Abnahme der Sehschärfe ≥10 Buchstaben im Vergleich zur letzten Untersuchung vorlag, dann konnte auch eine Wiederbehandlung eingeleitet werden. Falls in der OCT keine Flüssigkeit sichtbar war, oder auch keine Abnahme der Sehschärfe vorlag, konnte eine Wiederbehandlung nur eingeleitet werden, wenn eine FAG-Leakage >25% oder eine CNV Ausdehnung vorlag.

<sup>§§</sup>Studie evaluiert auch RAB 2,0 mg, keine gängige Dosierung, deshalb hier nicht mit aufgenommen.

<sup>#</sup>SD-OCT bei 22,6% der Scans im 2. Jahr.

**Tabelle 17:** Ergebnisse der Studien für den Vergleich monatliche *versus* pro re nata nAMD Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie).

Studie	Intervention	Beobachtung (Monate)	Injektionen (Anzahl) MW±SD oder Median		Injektionen Gewichtete mittlere Differenz* (95%-KI)	Sehschärfe±SD** (Buchstaben)		Sehschärfe (Buchstaben) Gewichtete mittlere Differenz* (95%-KI)	Foveale Netzhautdicke±SD** (µm)		Netzhautdicke (µm) Gewichtete mittlere Differenz* (95%-KI)
			monatlich	prn		monatlich	prn		monatlich	prn	
CATT 2011 <sup>63 64</sup>	RAB 0,5 mg	12	11,7±1,5	6,9±3,0	-4,8 (-4,4; -5,2) p<0,001	+8,5±14,1	+6,8±13,1	-1,7 (-3,9; 0,5) p=0,13	-196±176	-168±186	-28 (-58; 2) p=0,07
		24	22,4±3,9	12,6±6,6	-9,8 (-8,8; -10,8) p<0,001	+8,8±15,9	+6,7±14,6	-2,1 (-4,6; 0,4) p=0,10	-190±172	-166±190	-24 (-54; 6) p=0,11
	BEV 1,25 mg	12	11,9±1,2	7,7±3,5	-4,2 (-3,7; -4,7) p<0,001	+8,0±15,8	+5,9±15,7	-2,1 (-4,7; 0,5) p=0,11	-164±181	-152±178	-12 (-41; 17) p=0,43
24		23,4±2,8	14,1±7,0	-9,3 (-8,3; -10,3) p<0,001	+7,8±15,5	+5,0±17,9	-2,8 (-5,5; -0,1) p=0,04	-180±196	-153±189	-27 (-58; 4) p=0,09	
IVAN 2012 <sup>65 66</sup>	RAB + BEV	12	11,8±1,4	7,3±3,3	-4,5 (-4,2; -4,8) p<0,001	+8,3±14,9	+6,4±14,0	-1,9 (-3,6; -0,3) p=0,02	-181±178	-160±182	-21 (-42; 1) p=0,06
		24	22,9±3,4	13,4 ±6,8	-9,5 (-8,8; -10,2) p<0,001	+8,3±15,7	+5,9±16,3	-2,4 (-4,8; 0,0) p=0,06	-185±184	-159±189	-26 (-47; -4) p=0,02
HARBOR 2013 <sup>62</sup>	RAB 0,5 mg	12	11,3±1,8	7,7±2,7	-3,6 (-3,2; -4,0) p<0,001	+10,1±13,3	+8,2±13,3	-1,9 (-3,6; -0,3) p=0,02	-172 ±na	-161±na	-11 (-)
		24	23 (21-24)	13 (8-17)	-10,0 (-)	+5,5±15,3	+3,5±13,1	-2,0 (-4,5; 0,5) p=0,12	-159±178	-120±175	-39 (-67; -11) p=0,01

- od. na: Nicht in Originalpublikation angegeben, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, NH: Netzhaut, prn: Pro re nata, SD: Standardabweichung.

\*Gewichtete mittlere Differenz zwischen pro re nata und monatlicher Behandlung (pro re nata *minus* monatliche Behandlung).

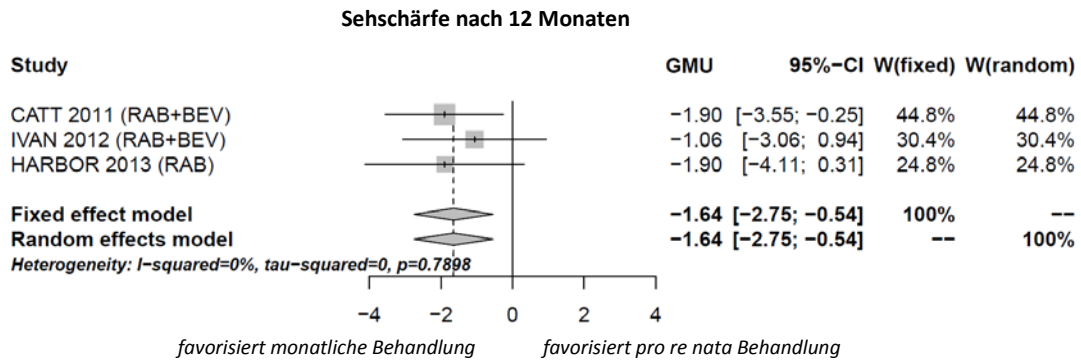
\*\*Mittlere Veränderung vom Ausgangswert.

**Tabelle 18:** Qualität der Studien für den Vergleich monatliche *versus* pro re nata nAMD Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch).

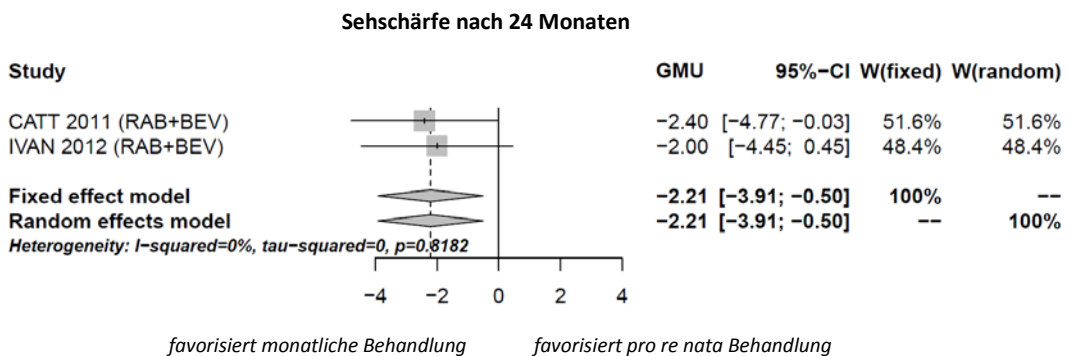
	Verblindet in Bezug auf Behandlungsschema?	Gleichverteilung der demographischen Daten zwischen den Gruppen?	Berücksichtigung von Störfaktoren (wie z.B. Alter, Ausgangsschärfe, fehlende Daten)?	Einschlusskriterien berichtet?	Intention-To-Treat-Analyse durchgeführt?	Patientenfluss dargestellt?	Wurden Studienpatienten bereits vorbehandelt?	1 Auge/Patient als Auswertungseinheit?	Sponsoring?
CATT 2011/12 <sup>63 64</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja*
IVAN 2012/13 <sup>65 66</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja*
HARBOR 2013 <sup>62</sup>	Nein	Ja	zum Teil	Ja	-	Ja	Nein	Ja	Ja**

\*Öffentliche Mittel.

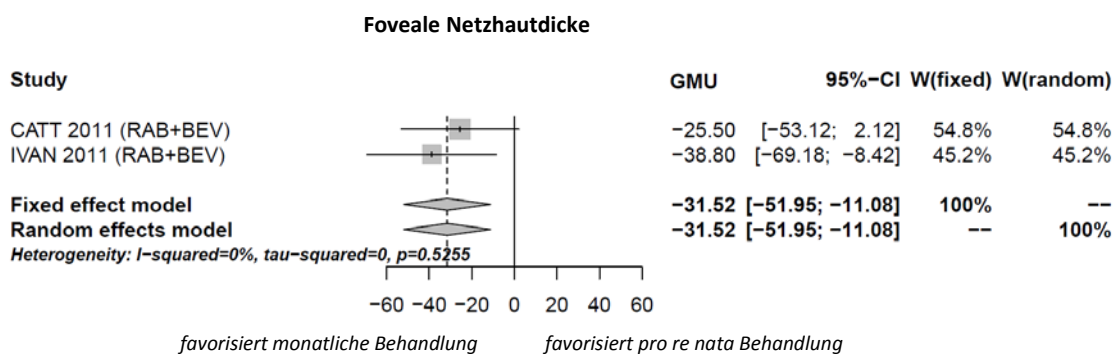
\*\*Pharmaindustrie (Genentech).



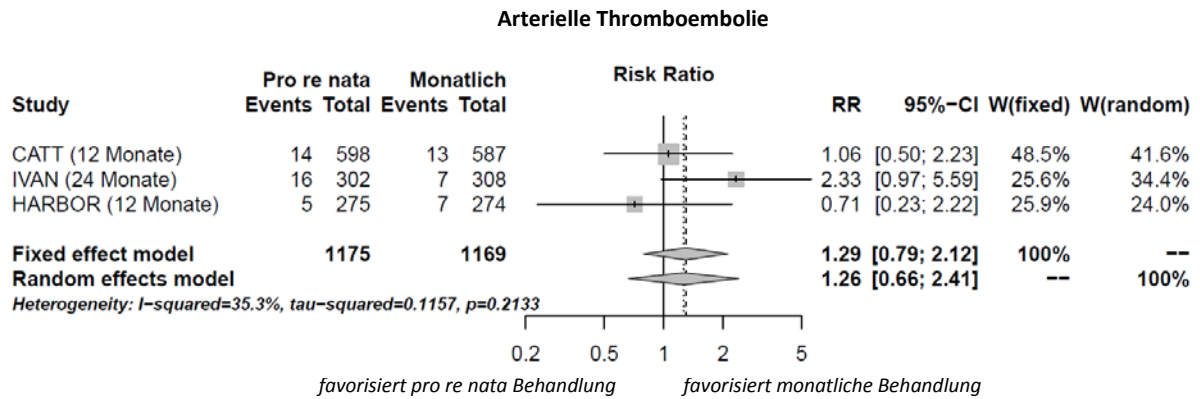
**Abb. 11:** Forest Plot: Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe vom Ausgangswert zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten nach 12 Monaten (direkter Vergleich). *GMU*: Gewichteter mittlerer Unterschied der bestkorrigierten Sehschärfe in Buchstaben zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten.



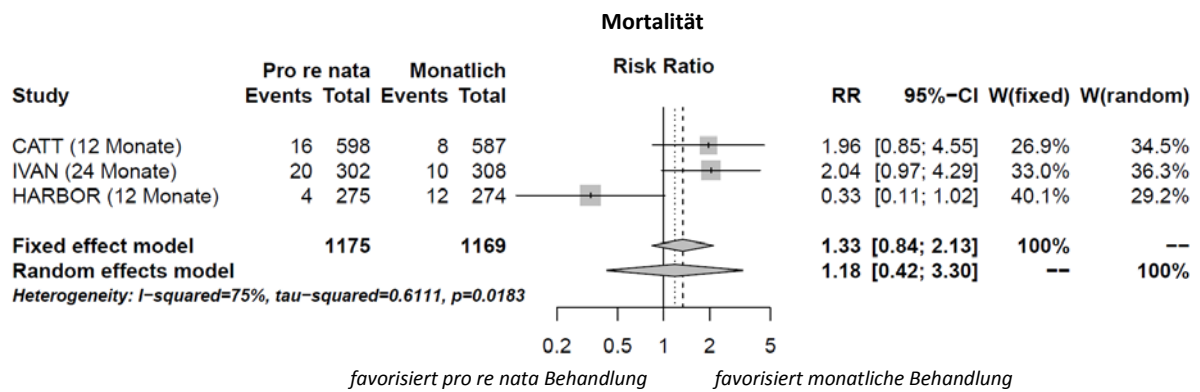
**Abb. 12:** Forest Plot: Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe vom Ausgangswert zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten nach 24 Monaten (direkter Vergleich). *GMU*: Gewichteter mittlerer Unterschied der bestkorrigierten Sehschärfe in Buchstaben zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten.



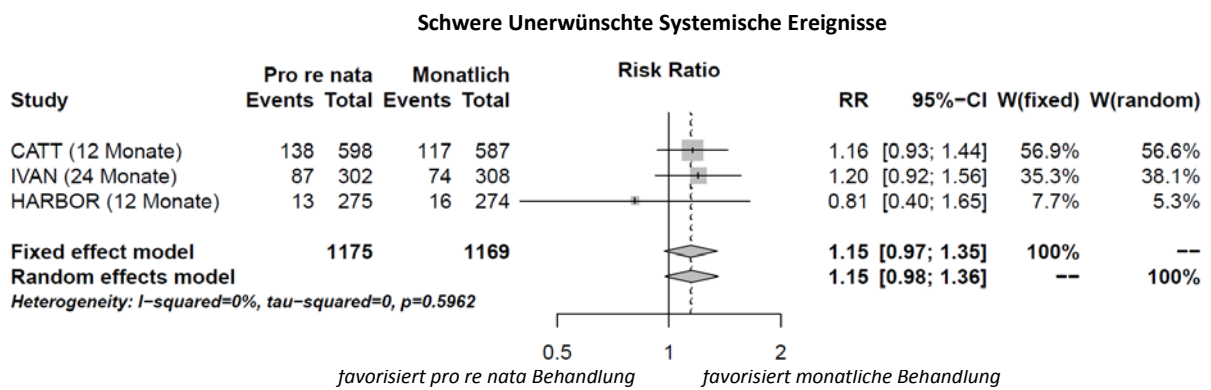
**Abb. 13:** Forest Plot: Veränderung der fovealen Netzhautdicke vom Ausgangswert zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten (direkter Vergleich). *GMU*: Gewichteter mittlerer Unterschied der fovealen Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$  zwischen pro re nata und monatlich behandelten Patienten nach 24 Monaten.



**Abb. 14:** Forest Plot: Arterielle Thromboembolie (direkter Vergleich). RR: Relatives Risiko.



**Abb. 15:** Forest Plot: Mortalität (direkter Vergleich). RR: Relatives Risiko.



**Abb. 16:** Forest Plot: Schwere unerwünschte systemische Ereignisse (direkter Vergleich). RR: Relatives Risiko.



### 3.1.3 Indirekte Vergleiche zwischen Studien

#### 3.1.3.1 Studien, in denen Patienten nach Sehschärfekriterien behandelt wurden

Es wurde keine Studie identifiziert, in der nAMD Patienten ausschließlich nach Sehschärfekriterien behandelt wurden und welche die vordefinierten Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllte.

#### 3.1.3.2 Studien, in denen Patienten monatlich behandelt wurden

Insgesamt wurden vier randomisierte Studien identifiziert, in denen nAMD Patienten monatlich behandelt wurden. Die Charakteristika dieser Studien sind in Tabelle 19 dargestellt. Eine ausführliche Ergebnisdarstellung präsentiert Tabelle 20 und die Studienqualität für selektive Qualitätsmerkmale ist in Tabelle 21 wiedergegeben. Auf eine Darstellung von unerwünschten Wirkungen innerhalb der indirekten Vergleiche wurde aufgrund mangelnder Berichterstattung innerhalb der Studien und methodischen Limitationen verzichtet.

### ANCHOR 2009<sup>6,8</sup>

#### *Studiencharakteristika*

Die ANCHOR Studie ist eine randomisierte kontrollierte, multizentrische und multinationale Studie, die insgesamt 423 Patienten mit vorwiegend klassischer CNV in drei Behandlungsgruppen randomisierte (Rekrutierungszeitraum: 06/03-09/04): Ranibizumab 0,3 mg monatlich, Ranibizumab 0,5 mg monatlich oder PDT. Für die vorliegende Systematische Übersichtsarbeit wird jedoch nur die Patientengruppe betrachtet, die monatlich mit Ranibizumab 0,5 mg behandelt wurde (N=140), da diese Dosierung dem klinischen Standard entspricht. Die Studienpatienten wurden insgesamt für 24 Monate beobachtet und im Abstand von vier Wochen behandelt. Knapp über 40% der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden bereits vorbehandelt. Anti-VEGF behandelte Patienten durften sich, im Gegensatz zur nachfolgenden MARINA Studie, keiner zusätzlichen PDT Behandlung unterziehen.

#### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe vom Ausgangswert nach 12/24 Monaten betrug für Patienten, die monatlich mit Ranibizumab 0,5 mg behandelt wurden, +11,3/+10,7 Buchstaben. Aus der ANCHOR Studie sind keine numerischen Werte für die Standardabweichungen zu entnehmen. Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von <15 ETDRS Buchstaben) über 12/24 Monate aufrechterhalten konnte, betrug 96,4%/90,0%. Der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnen konnte, lag bei 40,3%/41,0%. Die funktionellen Ergebnisse wurden nach 12/24 Monaten mit im Durchschnitt 11,2/21,3 Injektionen erreicht.

#### *Morphologische Ergebnisse*

Die ANCHOR Studie machte keine Angaben zur Reduktion der mittleren fovealen Netzhautdicke und/oder zur Flüssigkeit im OCT-Befund.

#### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

## **MARINA 2006<sup>7</sup>**

### *Studiencharakteristika*

Bei der MARINA Studie handelt es sich wie bei der ANCHOR Studie um eine randomisierte, multizentrische Studie, mit einer Laufzeit von 24 Monaten. Die Studie wurde in den USA durchgeführt und randomisierte insgesamt 716 Patienten mit minimal klassischer (38%) oder okkult (62%) CNV in drei Behandlungsgruppen (Rekrutierungszeitraum: 03/03-12/03): Ranibizumab 0,3 mg monatlich, Ranibizumab 0,5 mg monatlich oder Sham Behandlung. Identisch zur ANCHOR Studie wird auch bei dieser Studie nur der Studienarm betrachtet, der monatlich mit Ranibizumab 0,5 mg behandelt wurde (N=240). Knapp 60% der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden bereits vorbehandelt. Patienten, die mit anti-VEGF behandelt wurden, durften unter bestimmten Voraussetzungen zusätzlich mit PDT therapiert werden.

### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe nach 12/24 Monaten betrug für Patienten, die monatlich mit Ranibizumab 0,5 mg behandelt wurden +7,2/+6,6 Buchstaben. Numerische Standardabweichungen werden auch in dieser Studie nicht berichtet. Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von <15 ETDRS Buchstaben) über 12/24 Monate aufrechterhalten konnte, betrug 94,6%/90,0%. Der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnen konnte, lag bei 33,8%/33,3%. Aus der Studie konnten keine Angaben zur Anzahl der Injektionen über 12 beziehungsweise 24 Monate entnommen werden.

### *Morphologische Ergebnisse*

Die MARINA Studie machte keine Angaben zur Reduktion der mittleren fovealen Netzhautdicke und/oder zur Flüssigkeit im OCT-Befund.

### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

## **DENALI 2012<sup>75</sup>**

### *Studiencharakteristika*

Die DENALI Studie ist eine randomisierte, multizentrische, amerikanische Studie, mit einer Laufzeit von 12 Monaten. Insgesamt wurden 321 Patienten unabhängig von CNV-Typ (d.h. minimal klassischer, vorwiegend klassisch und okkult in etwa gleich verteilt) in drei Behandlungsgruppen randomisiert (Rekrutierungszeitraum nicht gegeben): Ranibizumab 0,5 mg monatlich, PDT+Ranibizumab 0,5 mg (Kombinationstherapie) pro re nata oder PDT+Ranibizumab 0,5 mg (Kombinationstherapie) pro re nata. Für den vorliegenden Vergleich wird wieder nur der anti-VEGF Studienarm betrachtet, der Ranibizumab 0,5 mg als Monotherapie monatlich injizierte (N=110). Die DENALI Studie rekrutierte Patienten, die sich noch keiner nAMD Vorbehandlung unterzogen haben.

### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe $\pm$ SD nach 12 Monaten betrug für Patienten, die monatlich mit Ranibizumab 0,5 mg behandelt wurden, +8,1 $\pm$ 15,3 Buchstaben. Der Patientenanteil, der

eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von <15 ETDRS Buchstaben) über 12 Monate aufrechterhalten konnte, betrug 98,9% und der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnen konnte, lag bei 41,1%. Die funktionellen Ergebnisse wurden mit im Durchschnitt 10,6 Injektionen über einen Zeitraum von 12 Monaten erreicht.

#### *Morphologische Ergebnisse*

Nach 12 Monaten zeigte sich bei monatlich behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke $\pm$ SD von  $-172\pm 166,7\mu\text{m}$ .

#### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

### **VIEW 1/2 2012<sup>11</sup>**

#### *Studiencharakteristika*

Bei der VIEW Studie handelt es sich um zwei randomisierte kontrollierte, multizentrische Studien, die auf verschiedenen Kontinenten durchgeführt wurden (VIEW 1 und VIEW 2). Insgesamt wurden 2419 Patienten mit allen CNV-Typen eingeschlossen und über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet. Die Patienten wurden dabei in vier Behandlungsgruppen randomisiert (Rekrutierungszeitraum: 07/07-07/11 [VIEW 1], 04/08-08/11 [VIEW 2]): Ranibizumab 0,5 mg monatlich, Aflibercept 0,5 mg monatlich, Aflibercept 2,0 mg monatlich, Aflibercept 2,0 mg im Abstand von 2 Monaten. Für den vorliegenden indirekten Vergleich wird auch bei dieser Studie nur der Studienarm betrachtet, der monatlich mit Ranibizumab 0,5 mg behandelt wurde (N=304/309, VIEW1/2). Auch in diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich noch keiner Vorbehandlung unterzogen haben.

#### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe $\pm$ SD nach 12 Monaten betrug für Patienten, die monatlich mit Ranibizumab 0,5 mg behandelt wurden,  $+8,1\pm 15,1/+9,4\pm 13,5$  Buchstaben (VIEW1/2). Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von <15 ETDRS Buchstaben) über 12 Monate aufrechterhalten konnte, betrug in beiden Studien 94,4%. Der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnen konnte, lag bei 30,9%/34,0 (VIEW 1/2). Die funktionellen Ergebnisse nach 12 Monaten wurden mit im Durchschnitt 12,3 Injektionen erreicht (Durchschnittswert von beiden Studien).

#### *Morphologische Ergebnisse*

Nach 12 Monaten zeigte sich bei monatlich behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke $\pm$ SD von  $-116,8\pm 109,0/-138,5\pm 122,2\mu\text{m}$  (VIEW1/2).

#### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

**Tabelle 19:** Charakteristika der Studien, um die monatliche nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).

Studie	Studientyp	Land / Rekrutierungszeitraum	CNV-Typ	Intervention	Anzahl Patienten (in Analyse eingeschlossen)	Wiederbehandlungskriterium	Zeitpunkt Zielgrößen-erhebung (Monate)
ANCHOR 2009* Brown 2006/09 <sup>6,8</sup>	RCT (multizentrisch) (3-armig)	USA, Europa, Australien 03/03- 09/04	vorwiegend klassisch (96,4%) minimal klassisch (3,6%) okkult ohne klassische Anteile (0%)	RAB 0,5 mg	140/140	Monatliche Injektionen (23-37 Tage)	12/24
MARINA 2006** Rosenfeld 2006 <sup>7</sup>	RCT (multizentrisch) (3-armig)	USA 03/03-12/03	vorwiegend klassisch (0%) minimal klassisch (37,9%) okkult ohne klassische Anteile (62,1%)	RAB 0,5 mg	240/240	Monatliche Injektionen (23-37 Tage)	12/24
DENALI 2012 <sup>§</sup> Kaiser 2012 <sup>75</sup>	RCT (multizentrisch) (3-armig)	USA nicht gegeben	vorwiegend klassisch (31,3%) minimal klassisch (31,3%) okkult ohne klassische Anteile (33,9%) keine CNV sichtbar (3,6%)	RAB 0,5 mg	110 (Wirksamkeit)	Monatliche Injektionen	12
VIEW 1/2 2012 <sup>§§</sup> Heier 2012 <sup>11</sup>	RCT (2 multinationale Studien) (4-armig)	View1: USA, Canada 07/07-07/11  View 2: Europa, Asien, Pazifik Region, Lateinamerika  04/08-08/11	<u>View1/2</u> vorwiegend klassisch (27,0%, 24,1%), minimal klassisch (33,2%, 35,7%) okkult ohne klassische Anteile (37,8%, 39,9%) juxtafoveale Läsion (4,9%, 6,9%)	RAB 0,5 mg	<u>View 1/2</u> 304/309	Monatliche Injektionen	12

ANCHOR: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration, MARINA: Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration, PDT: Photodynamische Therapie, RAB: Ranibizumab, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, VIEW: VEGF Trap-EYE: Investigation of Efficacy and Safety in wAMD.

\*ANCHOR<sup>6,8</sup>: 41,4% der eingeschlossenen Patienten wurden bereits vorbehandelt. Nach der 12-Monats-Analyse wurde im Rahmen eines Studien-Amendments (Oktober 2005) allen Patienten aus der aktiven PDT Gruppe (Kontrollgruppe der RCT, Daten aus dieser Gruppe für den vorliegenden Bericht nicht relevant und deshalb nicht dargestellt) ein Wechsel in die RAB 0,5 mg Gruppe, unter Aufrechterhaltung der Verblindung, angeboten. Eine zusätzliche PDT Behandlung der in die RAB Gruppe eingeschlossenen Patienten war nicht erlaubt.

\*\*MARINA<sup>7</sup>: 57,9% der eingeschlossenen Patienten wurden bereits vorbehandelt. Eine zusätzliche PDT Behandlung der in die RAB Gruppe eingeschlossenen Patienten war erlaubt. Nach der 12-Monats-Analyse wurde im Rahmen eines Studien-Amendments (Oktober 2005) allen Patienten unter Placebo Behandlung (Kontrollgruppe der RCT, Daten aus dieser Gruppe für den vorliegenden Bericht nicht relevant und deshalb nicht dargestellt) ein Wechsel in die RAB Gruppe, unter Aufrechterhaltung der Verblindung, angeboten. 5% der Patienten machen in den beiden Monaten vor Studienende davon Gebrauch.

<sup>§</sup>DENALI<sup>75</sup>: Es wurden nicht-vorbehandelte Patienten eingeschlossen.

<sup>§§</sup>VIEW 1/2<sup>11</sup>: Es wurden nicht-vorbehandelte Patienten eingeschlossen.

**Tabelle 20:** Ergebnisse der Studien, um die monatliche nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).

Studie	Anzahl der Injektionen (MW±SD oder Bandbreite)	Sehschärfe	Morphologie
ANCHOR 2009 <sup>6,8</sup>	<u>12/24 Monate</u> 11,2±na /21,3±na	<u>12/24 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +11,3±na/+10,7±na  Verlust <15 Buchstaben (stabil): 96,4/90,0 % Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 40,3/41,0 %	<u>12/24 Monate</u> Veränderung der mittleren CNV Gesamtgröße: -0,67/-0,72 (Papillenfläche)  Veränderung der mittleren Leakagegröße: -2,05/-2,37 mm <sup>2</sup>
MARINA 2006 <sup>7</sup>	<u>12/24 Monate</u> na/na (RAB 0,5 mg)	<u>12/24 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +7,2±na/+6,6±na  Verlust <15 Buchstaben (stabil): 94,6% / 90,0 % Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 33,8 / 33,3%	<u>12/24 Monate</u> Veränderung der mittleren CNV Gesamtgröße: Keine signifikante Änderung  Veränderung der mittleren Leakagegröße: Fläche der Leckage nahm signifikant ab  Darstellung in der Studie als Balkendiagramm, nicht numerisch.
DENALI 2012 <sup>75</sup>	<u>12 Monate</u> 10,6±na (RAB 0,5mg)	<u>12 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +8,1±15,3  Verlust <15 Buchstaben (stabil):78,9% Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 41,1%	<u>12 Monate</u> Veränderung der fovealen NH-Dicke (vom Ausgangswert): -172,2±166,7 µm  Veränderung der mittleren Leakagegröße: -3.75±5,80 mm <sup>2</sup>
VIEW 1 2012 <sup>11</sup>	<u>12 Monate</u> 12,1-12,5	<u>12 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +8,1±15,1  Verlust <15 Buchstaben (stabil): 94,4% Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 30,9% 6	<u>12 Monate</u> Veränderung der fovealen NH-Dicke (vom Ausgangswert): -116,8±109,0 µm  Veränderung der mittleren CNV-Größe: -4,2±5,6 mm <sup>2</sup>
VIEW 2 2012 <sup>11</sup>	<u>12 Monate</u> 12,2-12,4	<u>12 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +9,4±13,5  Verlust <15 Buchstaben (stabil): 94,4% Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 34,0%	<u>12 Monate</u> Veränderung der fovealen NH-Dicke (vom Ausgangswert): -138,5±122,2 µm  Veränderung der mittleren CNV-Größe: -4,2±5,9 mm <sup>2</sup>

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, na: Nicht in Originalpublikation angegeben, NH: Netzhaut, SD: Standardabweichung.

**Tabelle 21:** Qualität der Studien, um die monatliche nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch).

	Verblindet in Bezug auf Behandlungsschema?	Berücksichtigung von Störfaktoren (wie z.B. Alter, Ausgangsschärfe, fehlende Daten)?	Einschlusskriterien berichtet?	Intention-To-Treat Analyse durchgeführt?	Patientenfluss dargestellt?	Wurden Studienpatienten bereits vorbehandelt?	1 Auge/ Patient als Auswertungseinheit?	Sponsoring?
ANCHOR 2009 <sup>6,8</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja*
MARINA 2006 <sup>7</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja*
DENALI 2012 <sup>75</sup>	Nein	zum Teil	Ja	-	Ja	Nein	Ja	Ja*
VIEW 1/2 2012 <sup>11</sup>	Nein	Ja	Ja	-	Ja	Nein	Ja	Ja*

\*Durch Pharmaindustrie finanziert.

### **3.1.3.3 Studien, in denen ausschließlich nach OCT-Kriterien behandelt wurde**

Es wurde keine Studie identifiziert, in der nAMD Patienten ausschließlich nach OCT-Kriterien behandelt wurden und welche die vordefinierten Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllte.

### **3.1.3.4 Studien, in denen nach pro re nata Schema behandelt wurde**

Insgesamt wurden fünf randomisierte Studien identifiziert, in denen Patienten, die an der nAMD erkrankt sind, nach pro re nata Kriterien behandelt wurden. Die Charakteristika dieser Studien sind in Tabelle 22 dargestellt. Eine Ausführliche Ergebnisdarstellung präsentiert Tabelle 23 und die Studienqualität für selektive Qualitätsmerkmale ist in Tabelle 24 wiedergeben. Auf eine Ergebnisdarstellung von unerwünschten Wirkungen innerhalb des indirekten Vergleichs wurde aufgrund mangelnder Berichterstattung innerhalb der Studien und methodischen Limitationen verzichtet.

Einige der nachfolgenden Studien waren als direkt vergleichende Studien (head-to-head Studien) konzipiert.<sup>67 69 70</sup> Ziel dieser Studien war es, die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab und Bevacizumab auf nicht-Unterlegenheit zu vergleichen. Für den vorliegenden indirekten Vergleich zwischen monatlichen und pro re nata behandelten Patienten aus verschiedenen Studien wurde nur der Studienarm ausgewertet, in dem mit Ranibizumab behandelt wurde, da diese Intervention auch hauptsächlich in den Studien, in denen monatlich injiziert wurde, zum Einsatz kam (siehe Kapitel IV, Abschnitt 3.1.3.2).

### **SAILOR 2009<sup>68</sup>**

#### *Studiencharakteristika*

Die SAILOR Studie ist eine randomisierte, multizentrische, amerikanische Studie, die insgesamt 2378 Patienten mit vorwiegend klassischer (29,4%), minimal klassischer (20,2%) und okkulter (48,6%) CNV in zwei Behandlungsgruppen randomisierte (Rekrutierungszeitraum: 11/05-06/06): Ranibizumab 0,3 mg und Ranibizumab 0,5 mg. Für die vorliegende Systematische Übersichtsarbeit wird jedoch nur die nicht-vorbehandelte Patientengruppe betrachtet, die mit Ranibizumab 0,5 mg nach dem pro re nata Schema behandelt wurde (N=490). Die Patienten erhielten dabei drei konsekutive monatliche Injektionen, dann erfolgten monatliche Kontrollen. Bei einem Sehschärfeverlust und/oder einer Zunahme der zentralen Netzhautdicke wurde eine Wiederbehandlung eingeleitet.

#### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe vom Ausgangswert nach 12 Monaten betrug +2,3 Buchstaben. Aus der SAILOR Studie sind keine numerischen Werte für die Standardabweichungen und den Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von <15 ETDRS Buchstaben) aufrechterhalten konnte, zu entnehmen. Der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von ≥15 Buchstaben verzeichnen konnte, lag bei 19,3%. Die funktionellen Ergebnisse wurden mit im Durchschnitt 4,6 Injektion über einen Zeitraum von 12 Monaten erreicht.

#### *Morphologische Ergebnisse*

Nach 12 Monaten zeigte sich bei pro re nata behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke von  $-92 \mu\text{m}$ . Eine Standardabweichung wurde dazu nicht berichtet.

#### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

### **Biswas 2011<sup>67</sup>**

#### *Studiencharakteristika*

In der head-to-head Studie von Biswas 2011 wurden 120 nicht-vorbehandelte Patienten aus Indien mit klassischer (56%) und okkulten (44%) CNV in zwei Interventionsgruppen, die beide nach dem pro re nata Schema behandelt wurden, randomisiert (Rekrutierungszeitraum nicht gegeben): Bevacizumab 1,25 mg und Ranibizumab 0,5 mg. Für den weiteren Vergleich wird nur der Studienarm betrachtet, der mit Ranibizumab 0,5 mg behandelt wurde (N=54). Ähnlich wie in der SAILOR Studie erhielten die Patienten drei konsekutive monatliche Injektionen, dann erfolgten monatliche Kontrollen (Studienzeitraum: 18 Monate). Bei einem Verlust der Sehschärfe oder einer Zunahme der zentralen Netzhautdicke wurde eine Wiederbehandlung eingeleitet.

#### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe vom Ausgangswert nach 12/18 Monaten betrug  $+3,2/+3,6$  Buchstaben. Eine Standardabweichung wurde in der Publikation nicht angegeben. Die Studie berichtet keine Daten zum Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe oder eine Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnen konnte. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 18 Monaten im Durchschnitt 5,6 Injektionen. Eine Standardabweichung dazu wurde in der Publikation nicht angegeben.

#### *Morphologische Ergebnisse*

Nach 12/18 Monaten zeigte sich bei pro re nata behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke von  $-28/-45 \mu\text{m}$ . Die dazugehörige Standardabweichung wurde in der Originalpublikation nicht berichtet.

#### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

### **MONT BLANC 2012<sup>71</sup>**

#### *Studiencharakteristika*

Die MONT BLANC Studie ist eine randomisierte, multizentrische Studie, die in 12 europäischen Ländern durchgeführt wurde. Insgesamt wurden in der Studie 255 nicht-vorbehandelte Patienten mit vorwiegend klassischer (42,9%), minimal klassischer (18,8%) und okkulten (38,3%) CNV in zwei Behandlungsgruppen randomisiert (Rekrutierungszeitraum nicht berichtet): Ranibizumab 0,5 mg und Sham PDT (Monotherapie); Ranibizumab 0,5 mg und PDT (Kombinationstherapie). Im Folgenden wird nur die Patientengruppe betrachtet, die mit Ranibizumab 0,5 mg nach dem pro re nata Schema behandelt wurde (N=132). Die Patienten



wurden in der Studie ebenfalls mit drei konsekutiven monatlichen Injektionen behandelt. Im Anschluss wurde monatlich kontrolliert. Eine Behandlung wurde bei einem Sehschärfeverlust, einer Zunahme der zentralen Netzhautdicke, bei subretinaler Flüssigkeit (OCT), Hämorrhage oder Leakage eingeleitet.

#### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe $\pm$ SD vom Ausgangswert nach 12 Monaten betrug  $+4,4\pm 15,9$  Buchstaben. Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe aufrechterhalten konnte, lag bei 90,9%. 25,8% der Patienten konnten eine Verbesserung der Sehschärfe von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnen. Die funktionellen Ergebnisse wurden im Durchschnitt mit  $5,1\pm 2,0$  Injektionen erreicht.

#### *Morphologische Ergebnisse*

Nach 12 Monaten zeigte sich bei pro re nata behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke $\pm$ SD von  $-108\pm 11$   $\mu$ m.

#### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

### **GEFAL 2013<sup>69</sup>**

#### *Studiencharakteristika*

GEFAL ist eine als head-to-head Studie randomisierte, multizentrische, französische Studie, die insgesamt 501 Patienten mit allen CNV-Typen in zwei Behandlungsgruppen randomisierte (Rekrutierungszeitraum nicht gegeben): Ranibizumab 0,5 mg und Bevacizumab 1,25 mg. Im Gegensatz zur IVAN und CATT Studie wurden beide Interventionsgruppen nach dem pro re nata Schema behandelt. Deshalb ist ein direkter Vergleich innerhalb der Studie nicht möglich. Die eingeschlossenen Patienten durften sich vor Studienbeginn noch keiner VEGF-Behandlung unterzogen haben. Für den vorliegenden Vergleich wird wieder nur die Patientengruppe betrachtet, die mit Ranibizumab 0,5 mg nach dem pro re nata Schema behandelt wurde (N=183). Die Patienten erhielten dabei drei konsekutive monatliche Injektionen, dann erfolgten monatliche Kontrollen. Eine Wiederbehandlung wurde unter anderem eingeleitet, wenn sich ein Verlust der Sehschärfe und gleichzeitig Flüssigkeit im OCT zeigte.

#### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe $\pm$ SD vom Ausgangswert nach 12 Monaten betrug  $+2,9\pm 15,0$  Buchstaben. Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe aufrechterhalten konnte, betrug in der Studie 95,6% und der Patientenanteil mit einer Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben lag bei 21,3%. Insgesamt erhielten die Patienten  $6,5\pm 2,4$  Injektionen über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten.

#### *Morphologische Ergebnisse*

Nach 12 Monaten zeigte sich bei pro re nata behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke $\pm$ SD von  $-107\pm 103$   $\mu$ m.

#### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

## **MANTA 2013<sup>70</sup>**

### *Studiencharakteristika*

Bei der MANTA Studie handelt es sich ebenfalls um eine multizentrische, head-to-head Studie, die in Österreich durchgeführt wurde. Die 317 nicht-vorbehandelten Patienten wurden in zwei Behandlungsgruppen randomisiert und nach pro re nata Kriterien behandelt (Rekrutierungszeitraum nicht gegeben): Ranibizumab 0,5 mg und Bevacizumab 1,25 mg. Für den vorliegenden Vergleich wird wieder nur die Patientengruppe betrachtet, die mit Ranibizumab 0,5 mg behandelt wurde (N=163). Die Patienten erhielten auch in dieser Studie drei konsekutive monatliche Injektionen. Bei den darauffolgenden monatlichen Kontrollen wurde eine Wiederbehandlung eingeleitet, wenn sich unter anderem ein Verlust der Sehschärfe und gleichzeitig Flüssigkeit im OCT zeigte.

### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe vom Ausgangswert nach 12 Monaten betrug +4,1 (95%-KI +1,5; +6,3) Buchstaben. Der Patientenanteil mit einer stabilen Sehschärfe betrug in der Studie 93,4% und 21,5% der Patienten konnten eine Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnen. Diese Ergebnisse wurden mit  $5,8 \pm 2,7$  intravitrealen Injektionen erreicht.

### *Morphologische Ergebnisse*

Nach 12 Monaten zeigte sich bei pro re nata behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke  $\pm$ SD von  $-90 \pm 7,5$   $\mu$ m.

### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

**Tabelle 22:** Charakteristika der Studien, um die pro re nata nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).

Studie	Studientyp	Land / Rekrutierungs- zeitraum	CNV-Typ	Intervention	Anzahl Patienten (Analyse)	Wiedervorstellung und Wiederbehandlungskriterien (für prn Behandlung)	Zielgrößen- erhebung (Monate)	OCT-Typ
SAILOR* Boyer 2009 <sup>68</sup>	RCT (multizentrisch) (Kohorte 1: 2-armig)	USA  11/05-06/06	minimal klassisch (20,2%) vorwiegend klassisch (29,4%) okkult (48,6)	RAB 0,5 mg	490	monatliche Vorstellung/ 3 konsekutive monatliche Behandlungen, dann prn: 1) Verlust der Sehschärfe > 5 ETDRS Buchstaben oder 2) Verlust der Sehschärfe und/oder Zunahme der zentralen NH-Dicke > 100 µm (OCT) und intra/subretinale Flüssigkeit	12	-
Biswas 2011 <sup>67</sup>	RCT (monozentrisch) (2-armig)	Indien  nicht gegeben	klassisch (56%) okkult (44%)	RAB 0,5 mg	54	monatliche Vorstellung/ 3 konsekutive monatliche Behandlungen, dann prn: 1) Zunahme der zentralen NH-Dicke > 100 µm (OCT) oder 2) Verlust der Sehschärfe > 5 Buchstaben	12/18	TD-OCT (Stratus, Zeiss)
MONT BLANC Larsen 2012 <sup>71</sup>	RCT (multizentrisch) (2-armig)	Europa  nicht gegeben	minimal klassisch (18,8%) vorwiegend klassisch (42,9%) okkult (38,3%)	RAB 0,5mg	132	monatliche Vorstellung/ 3 konsekutive monatliche Behandlungen, dann prn: 1) Zunahme der zentralen NH-Dicke 100 µm (OCT) oder 2) Subretinale Flüssigkeit oder Hämorrhage oder 3) Verlust der Sehschärfe > 5 ETDRS Buchstaben oder 4) Leakage(FAG)	12	TD-OCT (Stratus, Zeiss)
GEFAL Kodjikian 2013 <sup>69</sup>	RCT (multizentrisch) (2-armig)	Frankreich  nicht gegeben	alle aktiven CNV-Typen (keine % Angaben)	RAB 0,5 mg	183	monatliche Vorstellung (25±5Tage)/ 3 konsekutive monatliche Behandlungen, dann prn: 1) Verlust der Sehschärfe ≥5 Buchstaben und Flüssigkeit (OCT) oder 2) aktive Exsudation (OCT) oder vergrößerte CNV oder Leakage (FAG) oder sub/intraretinalen Hämorrhage	12	SD- oder TD-OCT (abhg. vom Zentrum)
MANTA Krebs 2013 <sup>70</sup>	RCT (multizentrisch) (2-armig)	Österreich  nicht gegeben	alle aktiven CNV-Typen (keine % Angaben)	RAB 0,5 mg	163	monatliche Vorstellung (30±7Tage)/ 3 konsekutive monatliche Behandlungen, dann prn: 1) Verlust der Sehschärfe ≥ 5 Buchstaben und Flüssigkeit in der Makula (OCT/FAG) oder 2) Zunahme der zentralen NH-Dicke > 100 µm (OCT) oder 3) Hämorrhage oder vergrößerte klassische CNV oder persistierende Flüssigkeit(OCT)	12	TD-OCT (Stratus, Zeiss) oder SD-OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering)

-: Nicht in Originalpublikation angegeben, FAG: Fluoreszenzangiografie, OCT: Optische Kohärenztomographie.

\* SAILOR<sup>68</sup>: Die Studie evaluiert unterschiedliche Kohorten. Für den vorliegenden Bericht wir nur Kohorte 1 betrachtet, da in dieser Kohorte die Patientenaufnahme randomisiert erfolgte.

**Tabelle 23:** Ergebnisse der Studien, um die pro re nata nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).

Studie	Intervention	Injektionen (Anzahl) MW±SD oder Median	Sehschärfe	Morphologie
SAILOR 2009 <sup>68</sup>	RAB 0,5 mg	<u>12 Monate</u> 4,6±na	<u>12 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (Buchstaben): +2,3±na Verlust <15 Buchstaben (stabil): - Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 19,3%	<u>12 Monate</u> Veränderung der fovealen NH-Dicke (vom Ausgangswert): -92±na µm
Biswas 2011 <sup>67</sup>	RAB 0,5 mg	<u>18 Monate</u> 5,6±na	<u>12/18 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +3,2±na/+3,6±na Verlust <15 Buchstaben (stabil): - Verbesserung von ≥15 Buchstaben: -	<u>12/18 Monate</u> Veränderung der fovealen NH-Dicke (vom Ausgangswert): -28±na /-45±na µm
MONT BLANC 2012 <sup>71</sup>	RAB 0,5 mg	<u>12 Monate</u> 5,1±2,0	<u>12 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +4,4±15,9 Verlust <15 Buchstaben (stabil): 90,9% Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 25,8%	<u>12 Monate</u> Veränderung der fovealen NH-Dicke (vom Ausgangswert): -108±11 µm  Patientenanteil ohne Leakage: 75%
GEFAL 2013 <sup>69</sup>	RAB 0,5 mg	<u>12 Monate</u> 6,5±2,4	<u>12 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +2,9±15,0 Verlust <15 Buchstaben (stabil): 95,6 Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 21,3%	<u>12 Monate</u> Veränderung der fovealen NH-Dicke (vom Ausgangswert): -107±103 µm
MANTA 2013 <sup>70</sup>	RAB 0,5 mg	<u>12 Monate</u> 5,8±2,7	<u>12 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +4,1 (95%-KI 1,5; 6,3) Verlust <15 Buchstaben (stabil): 93,4% Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 21,5%	<u>12 Monate</u> Veränderung der fovealen NH-Dicke (vom Ausgangswert): -90±8 µm

- od. na: Nicht in Originalpublikation angegeben, ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

**Tabelle 24:** Qualität der Studien, um die pro re nata nAMD Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch).

	Verblindet in Bezug auf Behandlungsschema?	Berücksichtigung von Störfaktoren (wie z.B., Alter, Ausgangsschärfe, fehlende Daten)?	Einschlusskriterien berichtet?	Intention-To-Treat Analyse durchgeführt?	Patientenfluss dargestellt? (d.h. Studienabbrecher angegeben?)	Wurden Studienpatienten bereits vorbehandelt?	1 Auge/ Patient als Auswertungseinheit?	Sponsoring?
SAILOR 2009 <sup>68</sup>	Nein	zum Teil*	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja <sup>§§</sup>
Biswas 2011 <sup>67</sup>	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
MONT BLANC 2012 <sup>71</sup>	Nein	-	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja <sup>§</sup>
GEFAL 2013 <sup>69</sup>	Nein	zum Teil**	Ja	Ja <sup>§</sup>	Ja	Nein	Ja	Ja <sup>§§</sup>
MANTA 2013 <sup>70</sup>	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja

\*Vorherige Behandlung und fehlende Daten berücksichtigt; keine Stratifizierung nach Alter, Geschlecht.

\*\*Anzahl der Injektionen und Zeit berücksichtigt.

<sup>§</sup>Intention-To Treat Analyse durchgeführt. Allerdings wurden Patienten, die nicht injiziert wurden und Patienten, bei denen die bestkorrigierte Sehschärfe nicht gemessen wurde, nicht berücksichtigt.

<sup>§§</sup>Durch Pharmaindustrie finanziert (Genentech).

<sup>§</sup>Durch Pharmaindustrie finanziert (Novartis).

<sup>§§</sup>Einzelne Autoren wurden durch Novartis, Bayer, Bausch, Thea and Alcon, Zeiss oder Allergan gesponsort.

<sup>#</sup>Nicht durch Pharmaindustrie finanziert (öffentliche Finanzierung durch Austrian Ophthalmologic Society, Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Lasersurgery).

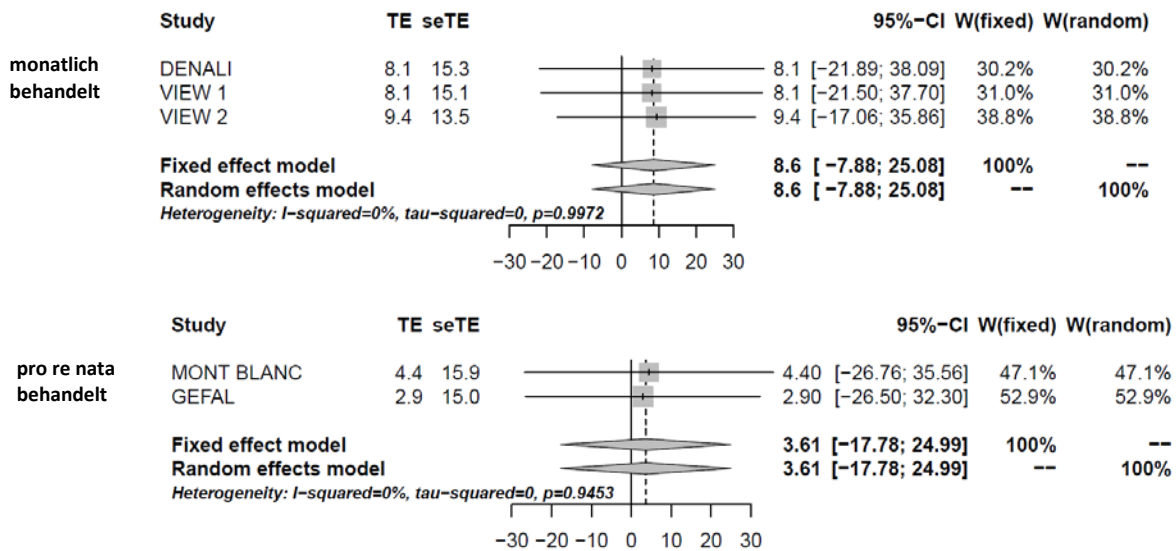
### 3.1.3.5 Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studienarme (aus unterschiedlichen Studien), die monatliche oder nach dem pro re nata Schema behandelte Patienten evaluierten, gegenübergestellt. Dabei ist anzumerken, dass nur die Studienarme abgebildet werden konnten, die ausreichend Informationen lieferten, d.h. Studienergebnisse mit fehlenden Standardabweichungen oder Konfidenzintervallen sind in den Forest Plots nicht berücksichtigt. Insgesamt zeigte sich bei den vorliegenden Vergleichen folgender Trend nach einer Behandlungszeit von 12 Monaten:

- Patienten, die monatlich behandelt wurden, zeigten zwar eine etwas höhere Zunahme der mittleren Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert, die breiten Konfidenzintervalle schließen eine zuverlässige Aussage jedoch aus: 8,6 Buchstaben (95%-KI -7,9; +25,1) versus 3,6 (95%-KI -17,8; +25,0); Abbildung 17.
- Der Patientenanteil, der eine Verbesserung der Sehschärfe von  $\geq 15$  Buchstaben aufzeigte, lag bei monatlich behandelten Patienten höher: 35% (95%-KI 32%; 37%) versus 21% (19%; 24%); Abbildung 18.
- Der Patientenanteil mit einer stabilen Sehschärfe (Verlust von  $< 15$  Buchstaben) unterschied sich zwischen den Behandlungsschemata nicht: 92% (95%-KI 90%; 94%) versus 93% (91%; 95%); Abbildung 19.
- Patienten, die monatlich behandelt wurden, zeigten zwar eine höhere Abnahme der mittleren Netzhautdicke im Vergleich zum Ausgangswert, die hohen Standardabweichungen schließen einen zuverlässigen Vergleich jedoch aus ( $142 \pm 132,6^{75}$  versus  $101 \pm 41^{69\ 70\ 71}$ ; nicht als Forest Plot dargestellt).
- Monatlich behandelte Patienten erhielten zwischen im Mittel 12,5 und 10,6 Injektionen und pro re nata behandelte Patienten zwischen im Mittel 4,6 und 6,5 Injektionen. Aufgrund fehlender Standardabweichungen konnten für diesen Endpunkt keine gepoolten Werte angegeben werden.

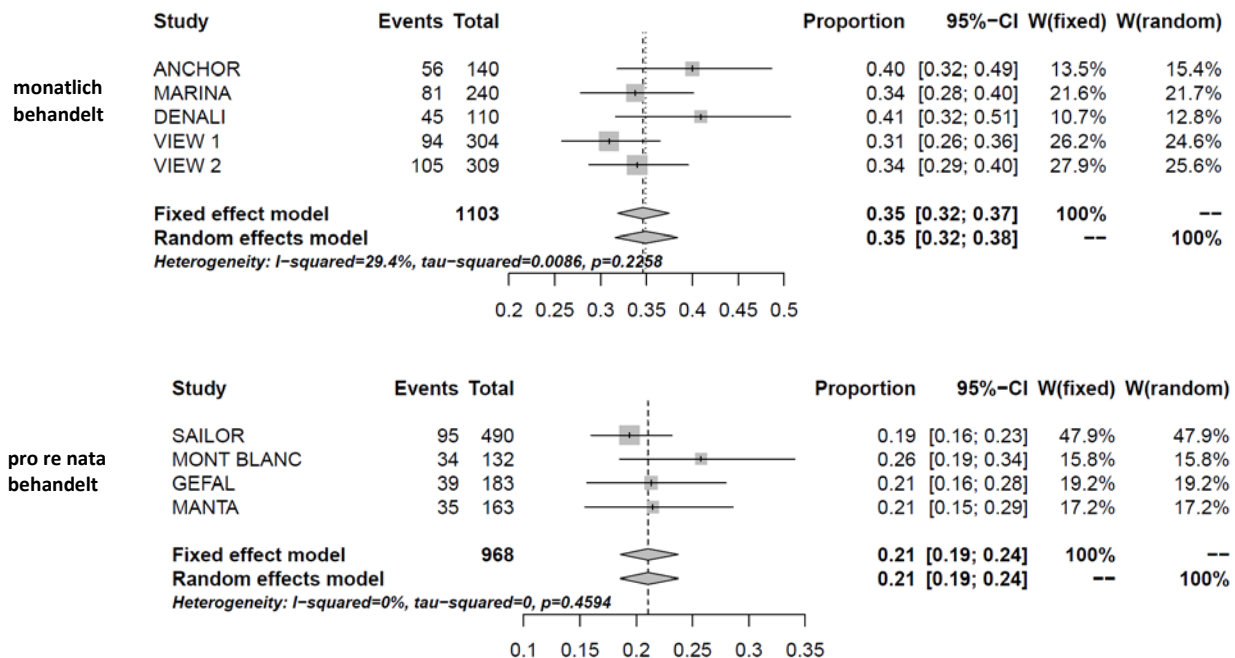
Methodische Defizite wie zum Beispiel Unterschiede in den Einschlusskriterien der einzelnen Studien, Unterschiede in den Patientencharakteristika und methodischen Vorgehensweisen zwischen den Studien schränken die Validität dieser Vergleiche sehr stark ein (Vergleiche dazu auch die Studiencharakteristika [Tabelle 19/22] und Qualitätsmerkmale [Tabelle 21/24] der einzelnen Studien. Diese Ergebnisse müssen deshalb mit erhöhter Vorsicht interpretiert werden.

Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe vom Ausgangswert (in ETDRS Buchstaben) nach 12 Monaten



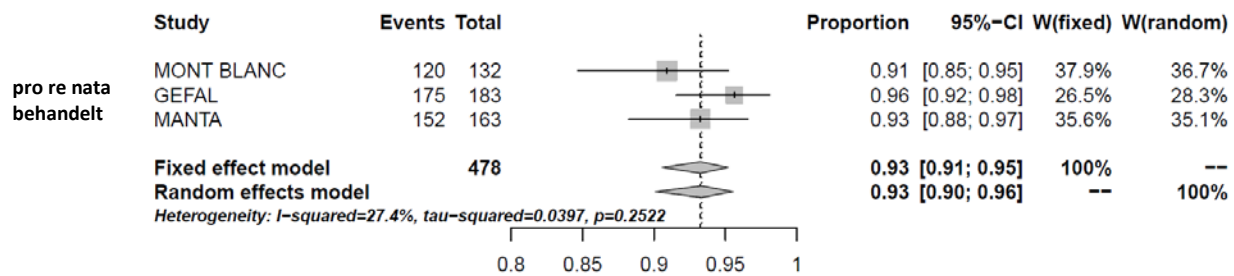
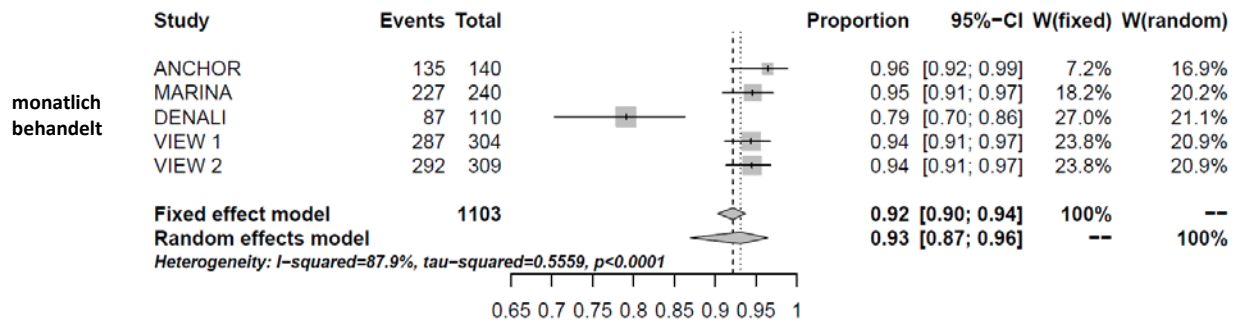
**Abb. 17:** Forest Plots: Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe vom Ausgangswert (ETDRS Buchstaben) für Patienten, die mit Ranibizumab 0,5 mg über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt wurden (indirekter Vergleich). *Obere Abbildung:* Monatlich behandelte Patienten. *Untere Abbildung:* Nach pro re nata Schema behandelte Patienten mit 0,5 mg. Es konnten nur die Studien aus Tabelle 20 und 23 dargestellt werden, die ausreichend Daten für diesen Endpunkt lieferten.

Patientenanteil mit einer Verbesserung der Sehschärfe von  $\geq 15$  Buchstaben nach 12 Monaten



**Abb. 18:** Forest Plots: Patientenanteil mit einer Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe von  $\geq 15$  Buchstaben unter Ranibizumab 0,5 mg Behandlung nach 12 Monaten (indirekter Vergleich). *Obere Abbildung:* Monatlich behandelte Patienten. *Untere Abbildung:* Nach pro re nata Schema behandelte Patienten. Es konnten nur die Studien aus Tabelle 20 und 23 dargestellt werden, die ausreichend Daten für diesen Endpunkt lieferten.

Patientenanteil mit stabiler Sehschärfe (Verlust <15 Buchstaben) nach 12 Monaten



**Abb. 19:** Forest Plots: Patientenanteil mit einem Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe von <15 Buchstaben (stabile Sehschärfe) unter Ranibizumab 0,5 mg Behandlung nach 12 Monaten (indirekter Vergleich). *Obere Abbildung:* Monatlich behandelte Patienten. *Untere Abbildung:* Nach pro re nata Schema behandelte Patienten. Es konnten nur die Studien aus Tabelle 20 und 23 dargestellt werden, die ausreichend Daten für diesen Endpunkt lieferten.



## 3.2 Diabetische Retinopathie

### 3.2.1 Resultierender Studienpool

Im veröffentlichten Studienpool ist keine randomisierte kontrollierte Studie identifizierbar, die eine Sehschärfe-gesteuerte mit einer OCT-gesteuerten Behandlung direkt vergleicht.

Insgesamt konnte für den vorliegenden Bericht jedoch eine direkt vergleichende Studie (zwei Publikationen) identifiziert werden, in der als Surrogatbehandlung monatlich injiziertes VEGF Trap-Eye einer pro re nata Behandlung gegenübergestellt wurde.<sup>76 77</sup>

Für potentielle indirekte Vergleiche wurden insgesamt vier Studien identifiziert: eine Studie (zwei Publikationen) untersuchte Patienten, die in einem Studienarm monatlich behandelt wurden,<sup>78 79</sup> zwei Studien (vier Publikationen) untersuchten Patienten, die in einem Studienarm nach pro re nata Kriterien (d.h. sowohl nach morphologischen als auch funktionellen Kriterien) behandelt wurden<sup>23 80-82</sup> und zwei weitere Studien (vier Publikationen) evaluierten Patienten, die ausschließlich nach OCT-Kriterien, d.h. der Netzhautdicke, eine Wiederbehandlung einleiteten.<sup>83 84-86</sup>

Eine detaillierte Auflistung der eingeschlossenen Studien befindet sich in Anhang A.

### 3.2.2 Direkt vergleichende Studien

#### 3.2.2.1 Sehschärfe- versus OCT-gesteuerte Behandlung

Zu diesem Vergleich liegen momentan keine Studiendaten vor.

#### 3.2.2.2 Monatliche versus pro re nata Behandlung

Die Charakteristika dieser Studie sind in Tabelle 25 dargestellt.<sup>76 77</sup> Eine ausführliche Ergebnisdarstellung präsentiert Tabelle 26 und die Studienqualität für selektive Qualitätsmerkmale ist in Tabelle 27 wiedergegeben.

### DA VINCI 2012<sup>76 77</sup>

#### *Studiencharakteristika*

Bei der DA VINCI Studie handelt es sich um eine 12-monatige, multizentrische, doppelverblindete Phase-II Studie, die insgesamt 221 Patienten mit einem zentralen DMÖ randomisierte. Die Studie zielte darauf ab, verschiedene VEGF Trap-Eye Dosierungen und Behandlungsschemata mit der Laserbehandlung zu vergleichen (die Laserbehandlung ist für den vorliegenden Bericht unwesentlich). Den Patienten wurde VEGF Trap-Eye monatlich, im Abstand von zwei Monaten (dieses Behandlungsschema wurde für den vorliegenden Bericht jedoch nicht weiter evaluiert) oder nach pro re nata Behandlungsschema injiziert. Patienten in der pro re nata Gruppe erhielten drei initiale Injektionen. Danach erfolgte die eigentliche pro re nata Behandlung. Die Wiederbehandlungskriterien dafür beinhalteten unter anderem den Nachweis zystoider Veränderungen, die Ansammlung subretinaler Flüssigkeit (TD-OCT), eine Zunahme der zentralen Netzhautdicke (TD-OCT) und Veränderungen der Sehschärfe.

### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die funktionellen Ergebnisse für monatlich injiziertes VEGF Trap-Eye (2,0 mg) im Vergleich zur pro re nata Behandlung scheinen identisch zu sein: die mittlere Zunahme der Sehschärfe nach 12 Monaten betrug dabei +12 (monatlich behandelt) beziehungsweise +11 (pro re nata behandelt) ETDRS Buchstaben. Eine Standardabweichung wurde in der Publikation nicht angegeben.

Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von <15 ETDRS Buchstaben) über 12 Monate aufrechterhalten konnte, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: 97,7% (monatlich behandelt) versus 100% (pro re nata behandelt). Auch zeigte der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von ≥15 Buchstaben verzeichnen konnte, keine Gruppenunterschiede: 45% (95%-KI 30%; 61%) (monatlich behandelt) versus 41% (95%-KI 26%; 57%) (pro re nata behandelt).

Die funktionellen Ergebnisse bei Patienten in der pro re nata Gruppe konnten nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten mit im Durchschnitt 3,4 (95%-KI 4,7; 2,1) VEGF Trap-Eye Injektionen weniger erreicht werden.

### *Morphologische Ergebnisse*

Nach 12 Monaten zeigte sich bei monatlich beziehungsweise pro re nata behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke von -220 beziehungsweise -160 µm. Die dazugehörige Standardabweichung wurde in der Originalpublikation nicht berichtet. Zu anderen morphologischen Endpunkten wurden in der Studie keine Angaben gemacht.

### *Unerwünschte Wirkungen*

Nach 12 Monaten war der Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine systemische unerwünschte Wirkung eintrat unter den monatlich behandelte Patienten signifikant erhöht: 29,5% (95%-KI 16,8%; 45,2%) [monatlich behandelt] versus 13,3% (95%-KI 1,0%; 26,8%) [pro re nata behandelt].

### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

### *Risk of Bias*

Die DA VINCI Studie ist eine durch die Pharmaindustrie finanzierte Studie. Da die Studie in erster Linie dazu angelegt waren, verschiedene Interventionen oder Dosierungen miteinander zu vergleichen, waren die Patienten im Hinblick auf das Behandlungsschema nicht verblindet. Dem behandelnden Arzt war das jeweilige Behandlungsschema jedoch nicht bekannt. Weitere qualitative Studienmerkmale, wie die Gleichverteilung von demographischen Daten zwischen den Behandlungsgruppen, Berücksichtigung von Störfaktoren, Angaben zu Studienabbruchern und die Auswertung der Daten nach dem Prinzip der „unit of analysis“ wurden in der Studie eingehalten beziehungsweise ausführlich berichtet. Jedoch wurde in der Studie keine Angabe dazu gemacht, ob eine Intention-To-Treat Analyse durchgeführt wurde. Auch war die Anzahl der in den beschriebenen Behandlungsarmen (monatlich versus pro re nata) evaluierten Patienten eher gering (N Gesamt<100 Patienten). Zusammenfassend wurde die Studienqualität deshalb als mit „mittleren Mängeln behaftet“ eingestuft.

*Implikation*

Die funktionellen Ergebnisse zeigten für beide Behandlungsschemata gleiche Erfolge. Bei Patienten, die mit VEGF Trap-Eye 2,0 mg pro re nata behandelt wurden, konnten die Resultate nach 12 Monaten jedoch mit 3,4 Injektionen weniger erreicht werden. Im Gegensatz zu den gepoolten Ergebnissen der nAMD-Studien zeigen DMÖ-Patienten bei monatlicher anti-VEGF Behandlung ein signifikant erhöhtes Risiko an systemischen unerwünschten Wirkungen. Durch die geringe Fallzahl der DA VINCI Studie (N=89) müssen die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

**Tabelle 25:** Charakteristika der Studie für den Vergleich monatliche *versus* pro re nata DMÖ Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie).

Studie	Studientyp	Land/ Rekrutierungs- zeitraum	Intervention	Anzahl Patienten (Gesamt)	Anzahl Patienten			Wiedervorstellung und Wiederbehandlungskriterien (für prn Behandlung)	OCT-Typ
					monatlich behandelt	2-monatlich behandelt	prn behandelt		
DA VINCI 2012 Do 2011/12 <sup>76,77</sup>	RCT (multizentrisch)	USA, Kanada, Österreich  12/08-06/09	VEGF Trap Eye 0,5 mg *	44	<u>12 Monate</u> 44	-	-	Monatliche Vorstellung / Wiederbehandlungskriterien/schema: 3 monatliche Injektionen, dann pro re nata: - Zunahme der fovealen NH-Dicke >50 µm - neue/zunehmende zystoide Veränderungen, subretinale Flüssigkeit, diffuses Ödem von >250µm - Verlust von >5 Buchstaben BCVA in Verbindung mit zentraler NH-Dicken Zunahme - Verbesserung von >5 Buchstaben im Vergleich zum letzten Besuch	TD-OCT (Stratus, Zeiss)
			VEGF Trap Eye 2,0 mg	89	<u>12 Monate</u> 44	<u>12 Monate**</u> 42	<u>12 Monate</u> 45		

-: Nicht in Originalpublikation angegeben, DA VINCI: The primary purpose of the DME and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact, NH: Netzhaut, OCT: Optische Kohärenztomografie.

\*Da die monatliche Behandlung mit VEGF Trap Eye 0,5 mg nicht mit einem pro re nata Behandlungsschema verglichen wurde, wir auf diese Dosierung nicht weiter eingegangen.

\*\*Das vorliegende Ziel ist, die monatliche mit der pro re nata Behandlung zu vergleichen, deshalb wurde auf die Ergebnisse unter 2-monatlicher Behandlung nicht näher eingegangen.

**Tabelle 26:** Ergebnisse der Studie für den Vergleich monatliche *versus* pro re nata DMÖ Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie).

Studie	Intervention	Beobachtung (Monate)	Injektionen (Anzahl) MW±SD		Injektionen  Gewichtete mittlere Differenz* (95%-KI)	Sehschärfe±SD** (Buchstaben)		Sehschärfe (Buchstaben)  Gewichtete mittlere Differenz* (95%-KI)	Foveale Netzhautdicke±SD** (µm)		Netzhautdicke (µm)  Gewichtete mittlere Differenz* (95%-KI)
			monatlich	prn		monatlich	prn		monatlich	prn	
DA VINCI 2012 <sup>76,77</sup>	VEGF Trap-Eye 2,0 mg	12	10,8±2,9	7,4±3,2	-3,4 (-4,7; -2,1) p<0,001	+12±na	+11±na	-1,0 (nicht berechenbar)	-220±na	-160±na	-60 (nicht berechenbar)

KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, na: Nicht in Originalpublikation angegeben, prn: Pro re nata, SD: Standardabweichung.

\*\*Mittlere Veränderung vom Ausgangswert.

**Tabelle 27:** Qualität der Studien für den Vergleich monatliche *versus* pro re nata DMÖ Behandlung (Vergleich innerhalb einer Studie, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch).

	Verblindet in Bezug auf Behandlungsschema?	Gleichverteilung der demographischen Daten zwischen den Gruppen?	Berücksichtigung von Störfaktoren (wie z.B. Alter, Ausgangsschärfe, fehlende Daten)?	Einschlusskriterien berichtet?	Intention-To-Treat Analyse durchgeführt?	Patientenfluss dargestellt?	Wurden die Patienten bereits vorbehandelt?	1 Auge/ Patient als Auswertungseinheit?	Sponsoring?
DA VINCI 2012 <sup>76 77</sup>	Ja (Arzt) <sup>§</sup>	Ja	Ja*	Ja	-	Ja	Ja	Ja	Ja**

-: Nicht in Originalpublikation angegeben.

\*Fehlende Daten wurden mit dem „last observation carried forward approach“ approximiert.

\*\*Pharmaindustrie.

<sup>§</sup>Die Studie wurde zwar doppelt verblindet durchgeführt, jedoch bezieht sich die Doppelverblindung auf die injizierte Intervention. Diesbezüglich waren Arzt und Patient verblindet. In Bezug auf das Behandlungsschema war jedoch nur der Arzt verblindet.

### 3.2.3 Indirekte Vergleiche zwischen Studien

#### 3.2.3.1 Studien, in denen nach Sehschärfekriterien behandelt wurde

Keine der im veröffentlichten Studienpool identifizierten Publikationen, erfüllte die Einschlusskriterien für diesen Bericht.

#### 3.2.3.2 Studien, in denen monatlich behandelt wurde

Die Charakteristika dieser Studien sind in Tabelle 28 dargestellt. Eine ausführliche Ergebnisdarstellung wird in Tabelle 29 und die Studienqualität für selektive Qualitätsmerkmale in Tabelle 30 wiedergeben. Auf eine Ergebnisdarstellung von unerwünschten Wirkungen wurde aufgrund mangelnder Berichterstattung innerhalb der Studien und methodischen Limitationen verzichtet.

#### **RISE/RIDE 2012/13**<sup>78 79</sup>

##### *Studiencharakteristika*

Bei den RISE/RIDE Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte, multizentrische Studien, die in Nord- beziehungsweise Südamerika durchgeführt wurden. Insgesamt wurden 377 Patienten vom Diabetes Typ 1 und 2 mit zentralen DMÖ über einen Zeitraum von 36 Monaten beobachtet und monatlich behandelt. Die zum Teil bereits vorbehandelten Patienten wurden dabei in drei Behandlungsgruppen randomisiert: Ranibizumab 0,5 mg monatlich, Ranibizumab 0,3 mg monatlich und Sham-Behandlung. Für den vorliegenden indirekten Vergleich wird auch bei dieser Studie nur der Studienarm betrachtet, der monatlich mit anti-VEGF (Ranibizumab 0,5 mg) behandelt wurde (N=125 Patienten, RISE/RIDE<sup>78 79</sup>). Eine Laserbehandlung war nach einem vordefinierten Studienprotokoll zusätzlich zur anti-VEGF-Behandlung erlaubt.

##### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die funktionellen Ergebnisse wurden für beide Studienpopulationen getrennt berichtet. In der RISE Studie betrug die mittlere Zunahme der Sehschärfe $\pm$ SD nach 24/36 Monaten für Patienten, die monatlich mit Ranibizumab 0,5 mg behandelt wurden,  $+9,8\pm 11,3/+11,0\pm 12,9$  Buchstaben. Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von  $<15$  ETDRS Buchstaben) über 24/36 Monate aufrechterhalten konnte, betrug 97,6%/97,6%. Der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnen konnte, lag bei 39,2%/41,6%. In der RIDE Studienpopulation betrug die mittlere Zunahme der Sehschärfe $\pm$ SD nach 24/36 Monaten  $+12,8\pm 11,0/+11,4\pm 16,3$  Buchstaben. Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe über 24/36 Monate aufrechterhalten konnte, lag bei 96,1%/96,1% und der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnete, betrug 45,7%/40,2%. Die mittlere Anzahl der Injektionen $\pm$ SD für die dargestellten funktionellen Ergebnisse war zwischen den beiden Studien ähnlich:  $20,9\pm 6,3/28,5\pm 10,4$  (RISE);  $21,9\pm 5,8/30,4$  (RIDE). Nach 24 Monaten wurden zusätzlich  $0,8\pm 1,3$  Laserbehandlungen in den Ranibizumab 0,5 mg Behandlungsgruppen durchgeführt (Mittelwert $\pm$ SD für beide RIDE/RISE).<sup>78 79</sup>

*Morphologische Ergebnisse*

Nach 24/36 Monaten zeigte sich bei monatlich behandelten Patienten eine Änderung der mittleren fovealen Netzhautdicke $\pm$ SD von  $-253\pm 184/-269\pm 179$   $\mu\text{m}$  (RISE) beziehungsweise von  $-271\pm 202/-267\pm 208$   $\mu\text{m}$  (RIDE).

*Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

**Tabelle 28:** Charakteristika der Studien, um die monatliche DMÖ Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).

Studie	Studientyp	Land/ Rekrutierungs- zeitraum	Indikation	Intervention	Anzahl Patienten/Augen	Alter (Jahre) MW±SD	Wiederbehandlungs- Kriterium	Zielgrößen- erhebung (Monate)
RISE / RIDE Nguyen 2012 <sup>79</sup> , Brown 2013 <sup>78</sup>	2 RCTs (multizentrisch) (3-armig)	USA, Südamerika 09/05-05/07	Typ 1,2 DMÖ (zentral)	RAB 0,5 mg *	Für beide Studien: 125/125	Für beide Studien: 62,5±10,0	Monatliche Injektionen	24/36

-: Nicht in Originalpublikation angegeben, BEV: Bevacizumab, DMÖ: Diabetisches Makulaödem, MW: Mittelwert, RAB: Ranibizumab, RIDE: Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema with Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus, RISE: Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema, SD: Standardabweichung.

\*Laserbehandlung nach vordefinierten Kriterien zusätzlich erlaubt. Nach 24 Monaten wurden 0,8±1,3 Laserbehandlungen in der RAB 0,5 mg Behandlungsgruppe durchgeführt.

**Tabelle 29:** Ergebnisse der Studien, um die monatliche DMÖ Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).

Studie	Intervention	Anzahl der Injektionen (MW±SD)	Sehschärfe	Morphologie Veränderung der mittleren fovealen NH-Dicke±SD (vom Ausgangswert)
RISE 2012/13 <sup>78 79</sup>	RAB 0,5 mg	<u>24/36 Monate</u> 20,9±6,3/28,5±10,4	<u>24/36 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe±SD (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +9,8±11,3 /+11,0±12,9 Patientenanteil mit Verlust <15 Buchstaben (stabil): 97,6%/97,6% Patientenanteil mit Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 39,2%/41,6%	<u>24/36 Monate</u> -253±184/-269±179 µm
RIDE 2012/13 <sup>78 79</sup>	RAB 0,5 mg	<u>24/36 Monate</u> 21,9±5,8/30,4±9,2	<u>24/36 Monate*</u> Veränderung mittlere Sehschärfe±SD (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +12,8±11,0/+11,4±16,3 Patientenanteil mit Verlust <15 Buchstaben (stabil):96,1%/96,1% Patientenanteil mit Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 45,7%/40,2%	<u>24/36 Monate*</u> -271±202/-267±208 µm

- od. na: Nicht in Originalpublikation berichtet angegeben, logMAR: Logarithmischer minimaler Auflösungswinkel, NH: Netzhaut, SD: Standardabweichung.

\*Die Mehrheit der Patienten in der Sham Gruppe wechselte nach 24 Monaten in die RAB 0,5 mg Interventionsgruppe. Für die Wirksamkeit (Sehschärfe und Morphologie) wurden jedoch nur die Patienten betrachtet, die ursprünglich in die RAB 0,5 mg Gruppe randomisiert wurden (Intention-To-Treat Analyse).



**Tabelle 30:** Qualität der Studien zur Evaluierung der monatlichen DMÖ Behandlung (für indirekte Vergleiche, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch).

	Verblindet in Bezug auf Behandlungsschema?	Berücksichtigung von Störfaktoren (wie z.B. Alter, Ausgangsschärfe, fehlende Daten)?	Einschlusskriterien berichtet?	Intention-To-Treat Analyse durchgeführt?	Patientenfluss dargestellt?	Wurden Studienpatienten bereits vorbehandelt?	1 Auge/ Patient als Auswertungseinheit?	Sponsoring?
RISE/RIDE 2012/13 <sup>78 79</sup>	Nein	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

-: Nicht in Originalpublikation angegeben.

\*Pharmaindustrie (Genentech).

### **3.2.3.3 Studien, in denen nach OCT-Kriterien oder pro re nata behandelt wurde**

Die Charakteristika dieser Studien sind in Tabelle 31 dargestellt. Eine ausführliche Ergebnisdarstellung wird in Tabelle 32 und die Studienqualität für selektive Qualitätsmerkmale ist in Tabelle 33 wiedergegeben. Auf eine Ergebnisdarstellung von unerwünschten Wirkungen wurde aufgrund mangelnder Berichterstattung innerhalb der Studien und methodischen Limitationen verzichtet.

#### **Nepomuceno 2010<sup>83</sup> (behandelt ausschließlich nach OCT-Kriterien)**

##### *Studiencharakteristika*

Bei der Studie von Nepomuceno 2013 handelt es sich um eine direkt vergleichende, randomisierte Studie der beiden VEGF-Antikörper Ranibizumab 0,5 mg und Bevacizumab 1,25 mg, die in einem Studienzentrum in Brasilien durchgeführt wurde. Es wurden insgesamt 48 Diabetiker vom Typ 1 und 2 mit zentralen DMÖ, die schon mindestens eine Lasertherapie erhalten haben, für 12 Monate beobachtet und nach pro re nata Kriterien behandelt. Die Studienpatienten erhielten dabei eine konsekutive anti-VEGF-Injektionen, dann erfolgten monatliche Kontrollen. Es wurde dabei nur injiziert, wenn die zentrale Netzhautdicke Werte über 275 µm, gemessen mit dem SD-OCT, aufzeigte. Eine „rescue therapie“, d.h. eine zusätzliche Behandlung mit der Laserbehandlung, war unter bestimmten Bedingungen erlaubt.

##### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Veränderung der Sehschärfe wurde in dieser Studie in logMAR Einheiten angegeben. Die mittlere Zunahme der Sehschärfe vom Ausgangswert $\pm$ SD nach 12 Monaten betrug dabei 0,3 $\pm$ 0,1 (Ranibizumab)/0,2 $\pm$ 0,1 (Bevacizumab) logMAR Einheiten, was in etwa 1,5 ETDRS Buchstaben entspricht. Aus der Studie sind keine Angaben zum Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe aufrechterhalten konnte, zu entnehmen. Der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von  $\geq$ 15 Buchstaben nach 12 Monaten verzeichnen konnte, lag bei 48,0% (Ranibizumab)/39,0% (Bevacizumab). Die funktionellen Ergebnisse wurden im Durchschnitt mit 7,0 $\pm$ 0,6 (Ranibizumab)/9,8 $\pm$ 0,6 (Bevacizumab) Injektionen erreicht.

##### *Morphologische Ergebnisse*

Nach 12 Monaten zeigte sich bei pro re nata behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke um -102 µm (Ranibizumab). Eine Standardabweichung wurde dazu nicht berichtet.

##### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

#### **BOLT 2010<sup>84-86</sup> (behandelte ausschließlich nach OCT-Kriterien)**

##### *Studiencharakteristika*

Die BOLT Studie ist eine 24-monatige Studie, die in einem Studienzentrum in England durchgeführt wurde. Es wurden insgesamt 80 Diabetiker (Typ 1 und 2) mit zentralem DMÖ, die schon mindestens eine Lasertherapie erhalten haben, in zwei Behandlungsgruppen randomisiert: (1) Bevacizumab 1,25 mg und (2) Laserbehandlung. Patienten in der Bevacizumab 1,25 mg Gruppe erhielten drei konsekutive anti-VEGF- Injektionen im Abstand von sechs

Wochen. Bei den weiteren Kontrollen, ebenfalls im Abstand von sechs Wochen, wurde nur injiziert, wenn die zentrale Netzhautdicke Werte über 270 µm, gemessen mit dem Stratus TD-OCT, aufzeigte.

#### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe±SD nach 12/24 Monaten betrug für Patienten, die monatlich mit Bevacizumab 1,25 mg behandelt wurden +5,6±10,1/+8,6±9,1 Buchstaben. Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von <15 ETDRS Buchstaben) über 12/24 Monate aufrechterhalten konnte, lag bei 97,6%/100%. Der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von ≥15 Buchstaben verzeichnen konnte, lag bei 11,9%/32,0%.

#### *Morphologische Ergebnisse*

Nach 12/24 Monaten zeigte sich bei pro re nata behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke±SD von -130±122/-146±171 µm.

#### *Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

### **RESTORE 2011<sup>23 80</sup>** (behandelt nach pro re nata Kriterien)

#### *Studiencharakteristika*

Bei der RESTORE Studie handelt es sich um eine 12-monatige multizentrische Studie, die in Europa, Kanada und Australien durchgeführt wurde. Es wurden insgesamt 345 Diabetiker (Typ 1 und 2) mit DMÖ in drei Behandlungsgruppen randomisiert: Ranibizumab 0,5 mg, Ranibizumab 0,5 mg und Laserbehandlung (Kombinationstherapie) oder Laserbehandlung. Patienten in der Ranibizumab 0,5 mg Gruppe (die für die vorliegenden Systematische Übersichtsarbeit relevante Patientengruppe) erhielten drei monatliche konsekutive anti-VEGF-Injektionen. Dann erfolgten monatliche Kontrollen. Eine Wiederbehandlung wurde entweder bei einem Verlust der Sehschärfe und/oder bei Verlust der morphologischen Parameter (OCT-gesteuert) eingeleitet. Eine Vorbehandlung der Patienten war bis zu drei Monate vor Studienbeginn zulässig.

#### *Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe±SD vom Ausgangswert nach 12 Monaten betrug +6,1±6,4 Buchstaben. Die Studie berichtet keine Daten zum Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe verzeichnen konnte. Der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von ≥15 Buchstaben verzeichnen konnte, lag bei 22,6%. Die funktionellen Ergebnisse wurden mit im Durchschnitt 7,0±2,8 Injektion über einen Zeitraum von 12 Monaten erreicht.

#### *Morphologische Ergebnisse*

Nach 12 Monaten zeigte sich bei pro re nata behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke±SD von -119±115 µm.

#### *Lebensqualität*

Die Studie benutzt das NEIVFQ-25 Instrument zur Evaluierung der Lebensqualität. Jedoch können keine für die Fragestellung des Berichts relevanten Ergebnisse entnommen werden.

**DRCR 2010/12<sup>81 82</sup>** (*behandelt nach pro re nata Kriterien*)

*Studiencharakteristika*

Die DRCR Studie ist eine 36-monatige, multizentrische, amerikanische Studie, die insgesamt 691 vorbehandelte Diabetiker vom Typ 1 und 2 mit zentralem DMÖ in vier Behandlungsgruppen randomisierte: Ranibizumab 0,5 mg und sofortige Laserbehandlung (Kombinationstherapie), Ranibizumab 0,5 mg und verzögerter Laserbehandlung (nach sechs Wochen) (Kombinationstherapie), Laserbehandlung oder Triamcinoloninjektionen. Da in dieser Studie keine Ranibizumab Behandlung als Monotherapie zum Einsatz kam, wurden für den vorliegenden Bericht die Daten aus der Ranibizumab 0,5 mg und verzögerten Laserbehandlungs-Gruppe (Kombinationstherapie) herangezogen (N=144 Augen). Die Patienten in dieser Gruppe erhielten vier konsekutive monatliche Injektionen. Dann erfolgten monatliche Kontrollen, bei denen sowohl bei Sehschärfeverlust als auch bei morphologischer Verschlechterung injiziert wurde.

*Funktionelle Ergebnisse (Sehschärfe)*

Die mittlere Zunahme der Sehschärfe $\pm$ SD nach 12/36 Monaten betrug für Patienten, die monatlich mit Ranibizumab 0,5 mg und verzögerter Lasertherapie behandelt wurden,  $+9,0\pm 12,0/+10,0\pm 11,0$  Buchstaben. Der Patientenanteil, der eine stabile Sehschärfe (Verlust der Sehschärfe von  $<15$  ETDRS Buchstaben) über 12/36 Monate aufrechterhalten konnte, lag bei 95%/96%. Der Anteil der Patienten, der eine Sehverbesserung von  $\geq 15$  Buchstaben verzeichnen konnte, betrug 28,0%/32,0%.

*Morphologische Ergebnisse*

Nach 12/36 Monaten zeigte sich bei pro re nata behandelten Patienten eine Abnahme der mittleren fovealen Netzhautdicke $\pm$ SD von  $-137\pm 136/-174\pm 139$   $\mu\text{m}$ .

*Lebensqualität*

Die Studie machte keine Angaben zur Lebensqualität.

**Tabelle 31:** Charakteristika der Studien, um die OCT-gesteuerte beziehungsweise pro re nata DMÖ Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).

Studie	Studientyp	Land / Rekrutierungszeitraum	Indikation	Intervention	Anzahl Patienten/Augen	Alter (Jahre) MW±SD	Wiedervorstellung und Wiederbehandlungskriterien	Zielgrößen-erhebung (Monate)	OCT-Typ
Nepomuceno 2013 <sup>83</sup>	RCT (monozentrisch) (2-armig)	Brasilien 07/10 -08/11	Typ 1,2 DMÖ (zentral)	RAB 0,5mg/ BEV 1,25 mg	RAB/BEV: 28/32Augen	RAB/BEV: 63,7±9,0/ 63,8±8,8	1 Behandlung, dann prn (monatliche Vorstellung) wenn NH-Dicke ≥275 µm*  <i>behandelte ausschließlich nach OCT-Kriterien</i>	12	SD-OCT
BOLT 2010 Michaelides 2010 <sup>84</sup> Sivaprasad 2013 <sup>86</sup> Rajendram 2012 <sup>85</sup>	RCT (monozentrisch) (2-armig)	England -	Typ 1,2 DMÖ (zentral)	BEV 1,25mg	80/80	64,9±9,4	3 konsekutive Behandlungen (Zeitpunkt: 0, 6, 12 Wochen), dann prn (6-Wochen Kontrollen) wenn NH-Dicke >270 µm  <i>behandelte ausschließlich nach OCT-Kriterien</i>	12/24	TD-OCT (Stratus)
RESTORE Mitchell 2011/13 <sup>23,80</sup>	RCT (multizentrisch) (3-armig)	Europa, Kanada, Australien, Türkei 2008-2010	Typ 1,2 DMÖ (zentral)	RAB 0,5 mg	116/116	62,9 ±9,3	3 konsekutive monatliche Behandlungen, dann prn (bei monatliche Vorstellung): Verlust der Sehschärfe bestätigt durch klinische Untersuchung und/oder OCT oder andere anatomische Gegebenheiten (inkl. Entscheidungsfreiheit des Untersuchers)	12	-
DRCRN Elman 2010/12 <sup>81,82</sup>	RCT (multizentrisch) (4-armig)	USA -	Typ 1,2 DMÖ (zentral)	RAB 0,5mg + verzögerte Lasertherapie	-/144	63,0±10,0	4 konsekutive monatliche Behandlungen, dann prn (monatliche Vorstellung): Verlust der Sehschärfe und Änderungen im OCT (Behandlung erfolgte Großteils nach Entscheidungsfreiheit des Untersuchers)**	12/36	TD-OCT

- oder na: Nicht in Originalpublikation angegeben, BCVA: Beste korrigierte Sehschärfe, BEV: Bevacizumab, KS-DMÖ: Klinisch-signifikantes diabetisches Makulaödem, MW: Mittelwert, NH: Netzhaut, RAB: Ranibizumab, SD: Standardabweichung, SD-OCT: Spectral-Domain-OCT, TD-OCT: Time-Domain-OCT.

\*Einschließlich „Rescue Therapy“: wenn sich nach drei konsekutiven Behandlungen keine Reduktion der zentralen NH-Dicke oder Zunahme der bestkorrigierten Sehschärfe von mindestens 5 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zeigte, wurden die Patienten entweder mit Laser behandelt oder erhielten nochmals drei konsekutive Injektionen.

\*\*Zwischen der 16ten und 20ten Woche: keine Behandlung wenn Sehschärfe >20/20 oder NH-Dicke <250 µm; nach 20ter Woche: Behandlung nach Entscheidungsfreiheit des Arztes (nach 24ter Woche: komplexe Kriterien, u.a. kam dabei die Laserbehandlung zum Einsatz, Kriterien hier nicht dargestellt, aber in Originalpublikation ausführlich erläutert).

**Tabelle 32:** Ergebnisse der Studien, um die OCT-gesteuerte beziehungsweise pro re nata DMÖ Behandlung zu evaluieren (für indirekte Vergleiche).

Studie	Intervention	Injektionen (Anzahl) MW±SD/Median mit Quartilen	Sehschärfe	Morphologie Veränderung der mittleren fovealen NH-Dicke±SD (vom Ausgangswert)
Nepomuceno 2013 <sup>83</sup>	RAB 0,5 mg/ BEV 1,25	<u>12 Monate</u> 7,0±0,6 9,8±0,6	<u>12 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (logMAR): Zunahme: 0,3±0,1 (RAB) / 0,24±0,05 BEV  Verlust <15 Buchstaben (stabil): - Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 48,0% (RAB) / 39,0% (BEV)	<u>12 Monate</u> -136±23 µm
BOLT 2010 <sup>84 85</sup>	BEV 1,25 mg	<u>12/24 Monate</u> 9 (8-9)/13 (11-15)	<u>12/24 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +5,6±10,1/+8,6±9,1  Verlust <15 Buchstaben (stabil): 97,6%/100% Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 11,9%/32,0%	<u>12/24 Monate</u> -130±122/-146±171 µm
RESTORE 2011 <sup>23 80</sup>	RAB 0,5 mg	<u>12 Monate</u> 7,0±2,8	<u>12 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +6,1±6,4  Verlust <15 Buchstaben (stabil): - Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 22,6%	<u>12 Monate</u> -119±115 µm
DRCRN 2010/12 <sup>81 82</sup>	RAB 0,5 mg (+ verzögerte Lasertherapie)	<u>12/36 Monate</u> 9 (6-11)/15 (9-22)	<u>12/36 Monate</u> Veränderung mittlere Sehschärfe (vom Ausgangswert) (ETDRS Buchstaben): +9,0±12,0/+10,0±11,0  Verlust <15 Buchstaben (stabil): 95,0%/96,0% Verbesserung von ≥15 Buchstaben: 28,0%/32,0%	<u>12/36 Monate</u> -137±136/-174±139 µm

- od. na: Nicht in Originalpublikation angegeben, BEV: Bevacizumab, NH: Netzhaut, RAB: Ranibizumab, SD: Standardabweichung.

**Tabelle 33:** Qualität der Studien zur Evaluierung der OCT-gesteuerten beziehungsweise pro re nata DMÖ Behandlung (für indirekte Vergleiche, modifiziert nach dem Cochrane Handbuch).

	Verblindet in Bezug auf Behandlungsschema?	Berücksichtigung von Störfaktoren (wie z.B. Alter, Ausgangsschärfe, fehlende Daten)?	Einschlusskriterien berichtet?	Intention-To-Treat Analyse durchgeführt?	Patientenfluss dargestellt? (d.h. Studienabbrecher angegeben?)	Wurden Studienpatienten bereits vorbehandelt?	1 Auge/ Patient als Auswertungseinheit?	Sponsoring?
Nepomuceno 2013 <sup>83</sup>	Nein	-	Ja	Ja	Ja	-	Nein	Ja <sup>§</sup>
BOLT 2010 <sup>84-86</sup>	Nein	-	Ja	Ja	Ja	Ja*	Ja	Nein
RESTORE 2011 <sup>23,80</sup>	Nein	-	Ja	Ja	Ja	Ja*	Ja	Ja*
DRCRN 2010/12 <sup>81,82</sup>	Nein	-	Ja	Ja	Ja	Ja*	Nein	Ja <sup>§§</sup>

-: Nicht in Originalpublikation angegeben.

\*Patienten durften sich bis zu drei beziehungsweise vier Monaten vor Studienbeginn einer Vorbehandlung unterzogen haben.

<sup>§</sup>Durch Pharmaindustrie finanziert (entweder Genentech oder Novartis).

<sup>§§</sup>Durch öffentliche Mittel finanziert (University of Sao Paulo).

### 3.2.3.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus verschiedenen Studien von monatlichen und nach OCT-Kriterien beziehungsweise nach dem pro re nata Schema behandelte Patienten gegenübergestellt. Dabei ist anzumerken, dass nur die Studienarme vergleichend abgebildet wurden, die eine identische Nachbeobachtungszeit und ausreichend Informationen zur Darstellung der Endpunkte lieferten:

#### Indirekter Vergleich I:

Endpunkt (nach 24 Monaten)	Monatliche Behandlung	OCT-gesteuert
	<u>RISE/RIDE 2012/13</u> <sup>78 79</sup> Ranibizumab* 125 Patienten	<u>BOLT 2010</u> <sup>84-86</sup> Bevacizumab 80 Patienten
Veränderung der mittleren Sehschärfe±SD vom Ausgangswerte (Buchstaben)	+11,3±11,1	+8,6±9,1
Patientenanteil mit Verlust <15 Buchstaben	95% (95%-KI 89%; 96%)	100% (KI na)
Patientenanteil mit Verbesserung ≥15 Buchstaben	42% (95%-KI 37%; 49%)	32% (KI na)
Veränderung der mittleren fovealen Dicke±SD vom Ausgangswert (µm)	-262±193	-146±171
Anzahl der Injektionen (MW±SD bzw. Median mit Quartilen)	21,4±6,1	13 (11-15)

KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, na: Nicht in Originalpublikation angegeben, SD: Standardabweichung.  
\*Laserbehandlung war nach einem vordefinierten Studienprotokoll zusätzlich zur anti-VEGF- Behandlung erlaubt.

#### Indirekter Vergleich II:

Endpunkt (nach 36 Monaten)	Monatliche Behandlung	Pro re nata
	<u>RISE/RIDE 2012/13</u> <sup>78 79</sup> Ranibizumab 125 Patienten/125 Augen	<u>DRCRN 2010/12</u> <sup>81 82</sup> Ranibizumab+Laser 144 Augen
Veränderung der mittleren Sehschärfe±SD vom Ausgangswerte (Buchstaben)	+11,2±14,6	+10,0±11,0
Patientenanteil mit Verlust <15 Buchstaben	93% (95%-KI 89%; 96%)	96% (KI na)
Patientenanteil mit Verbesserung ≥15 Buchstaben	41% (95%-KI 35%; 47%)	32% (KI na)
Veränderung der mittleren fovealen Dicke±SD vom Ausgangswert (µm)	-268±194	-174±139
Anzahl der Injektionen (MW±SD bzw. Median mit Quartilen)	29,5±9,8	15 (9-22)

KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, na: Nicht in Originalpublikation angegeben, SD: Standardabweichung. \*In der DRCRN 2010/12<sup>81 82</sup> Studie wurden die Patienten entweder bei Sehschärfeverlust oder bei morphologischen Verschlechterungen wiederbehandelt.

Die indirekten Vergleiche deuten auf keine Unterschiede zwischen den Behandlungsschemata bei Patienten mit DMÖ hin. Aber Unterschiede der Interventionen, Einschlusskriterien, Patientencharakteristika (Alter, Stoffwechselfparameter) und in methodischen Vorgehensweisen innerhalb der einzelnen Studien schränken die Validität diese Gegenüberstellung sehr stark ein (siehe Qualitätsbewertung in Tabelle 30 und 33).



## V. Diskussion

### 1. Diagnostische Genauigkeit der OCT: Validität und klinische Relevanz

#### 1.1 Indikation nAMD

Letztendlich konnten zur Bestimmung der *diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens zur Erstdiagnose der nAMD* nur aus zwei Studien Daten abgeleitet werden: Die Sensitivität des TD-OCT-Verfahrens gemessen am FAG-Befund lag bei potentiellen Risikopatienten – Patienten, die bereits am Partnerauge an einer nAMD erkrankt waren – bei 69,2% (95%-KI 42,4; 87,3)<sup>41</sup> und bei Patienten mit Verdachtsdiagnose, welche dem Klientel in einer Augenklinik näher kommen, bei 96,4% (95%-KI 90,0; 98,8).<sup>44</sup> Betrachtet man die Spezifität aus diesen beiden Studien, so zeigte sich eine Übereinstimmung der TD-OCT-Untersuchung mit dem FAG-Befund bei 66,1% (95%-KI 57,2; 74,0) der unauffälligen Patienten. Dabei muss betont werden, dass sich die diagnostische Genauigkeit aus diesen beiden Studien auf die ältere Technik des TD-OCT-Verfahrens (Stratus und Humphreys) bezieht. Keine der Studien evaluierte das SD-OCT-Verfahren, das Einzug in die offiziellen Empfehlungen der DOG, der RG und des BVA gehalten hat.<sup>12 27</sup>

Für die *Testgüte des OCT-Verfahrens zur Indikation der Wiederbehandlung* lieferten hingegen sieben Studien Ergebnisse:<sup>43 46-51</sup> Zwei davon evaluierten das höher auflösende SD-OCT. Die gepoolten Ergebnisse des SD-OCT-Verfahrens zeigten dabei eine höhere Sensitivität als das TD-OCT-Verfahren gemessen am FAG-Befund (92,2% versus 78,5%;  $p=0,054$ ). Die höhere Sensitivität der SD-OCT im Vergleich zur TD-OCT resultiert daraus, dass Anzeichen einer aktiven CNV (wie zum Beispiel intraretinale Ödeme oder subretinale Flüssigkeit) durch die bessere Auflösung des SD-OCT-Verfahrens detaillierter dargestellt und somit auch genauer diagnostiziert werden können als mit der älteren Technik der TD-OCT. Ähnlich wie bei den Studien zur Erstdiagnose zeigte sich auch bei der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens zur Indikation der Behandlungsfortführung eine relativ geringe Spezifität (TD-OCT: 53,4% [95%-KI 42,3; 64,2]; SD-OCT: 36,1% [95%-KI 19,0; 57,5]). Die niedrige Spezifität kann dadurch erklärt werden, dass zwei bildgebende Verfahren verglichen wurden, die den Flüssigkeitsaustritt unterschiedlich evaluieren. Während die FAG als dynamische Untersuchung den Austritt von Fluoreszein aus Gefäßen über einen bestimmten Zeitraum darstellt (Leakage), dokumentiert die OCT das Vorhandensein von Flüssigkeit, d.h. die morphologische Konsequenz dieses Flüssigkeitsaustritts. Als klinisches Beispiel hierfür sei genannt, dass die okkulte CNV wenig Flüssigkeitsaustritt aufweist und deshalb häufig nur geringe Veränderungen in der FAG zeigte, während in der OCT morphologische Veränderungen darstellbar sind. Die Spezifität der SD-OCT von 12% für okkulte CNV-Typen, die in der Studie von Giani 2011<sup>47</sup> berichtet wurde, untermauert diese These. Darüber hinaus kann die sehr geringe Spezifität des (SD)-OCT-Verfahrens auch daraus resultieren, dass durch diese hochauflösende Technik intra- und subretinale Flüssigkeit darstellbar ist, die weder durch die TD-OCT noch durch den Referenzstandard sichtbar ist. Das Ergebnis dabei ist eine „scheinbar“ hohe Rate an falsch positiven Befunden. Auf der anderen Seite können zystoide Flüssigkeitsansammlungen auch Ausdruck einer Atrophie oder Degeneration von

Netzhautarealen sein (d.h. anatomische altersbedingte Netzhautveränderungen), ohne dass eine Exsudation von Flüssigkeit als Folge einer aktiven CNV die pathogenetische Grundlage darstellt. Zusammenfassend konnte die diagnostische Genauigkeit der SD-OCT in der Verlaufskontrolle, d.h. zur Indikation der Wiederbehandlung, durch eine relativ hohe Sensitivität gezeigt werden. Gleichzeitig könnte die niedrigere Spezifität Ausdruck dafür sein, dass mit dieser Technik retinale Veränderungen erfasst werden, die mit dem bisherigen Standard der FAG nicht darstellbar sind. Es sind jedoch nur wenige Diagnosestudien veröffentlicht, die eine Bewertung des neueren OCT-Verfahrens am Befund der FAG-Untersuchung zulassen.

## 1.2 Indikation DR

Durchschnittlich erreichte die OCT in den ausgewerteten Studien eine Sensitivität von 80,7% (95%-KI 75,7; 84,9) und eine Spezifität von 82,4% (95%-KI 70,1; 90,3) für die Indikationsstellung eines behandlungsbedürftigen klinisch-signifikanten DMÖs. D.h. werden 1000 Diabetiker, von denen 500 ein klinisch-signifikantes DMÖ aufweisen (mediane Prävalenz: 50,5%), mit den OCT-Verfahren untersucht, um zu entscheiden, ob eine Therapie eingeleitet werden soll oder nicht, führt eine Sensitivität von 80,7% dazu, dass 97 Patienten nicht diagnostiziert und deshalb nicht behandelt werden (falsch negative Befunde). Durch eine Spezifität von 82,4% werden 88 Gesunde einer unnötigen Behandlung unterzogen (falsch positive Befunde). Auch bei der Diagnostik des DMÖs sollte diskutiert werden, inwiefern der in den Studien eingesetzte Referenztest (Biomikroskopie, stereoskopische Fundusfotographie, „orale“ FAG<sup>53</sup>) für die Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens geeignet ist. Während die Biomikroskopie klinischer Standard bei der Diagnosestellung des DMÖs ist, stellt die stereoskopische Fundusfotographie ein aufwändiges, in Deutschland im klinischen Alltag nicht etabliertes, diagnostisches Verfahren dar. Bei der „oralen“ FAG handelt es sich ebenfalls, im Hinblick auf die orale Gabe, um ein diagnostisches Verfahren, das in Deutschland nicht in der Routine-Diagnostik des DMÖs implementiert ist. Betrachtet man außerdem die Schwellenwerte, die als Indikator für einen positiven OCT-Befund herangezogen wurden, so zeigt sich, dass in fast allen Studien die foveale Netzhautdicke als Krankheitskriterium diente. Eine Verdickung der Netzhaut mit Beteiligung oder Bedrohung der Fovea, basierend auf eine Untersuchung mit der Biomikroskopie oder Stereofotographie, ist Bestandteil der Definition des klinisch-signifikanten DMÖs nach konventionellem ETDRS Protokoll, welches die DMÖ Behandlung über Jahrzehnte lang – bis zum Einsatz der VEGF-Inhibitoren – steuerte.<sup>22</sup> Veränderungen im parafovealen Netzhautareal, welche seit der erfolgreichen Behandlung mit VEGF-Inhibitoren Eingang in die Diagnostik und Verlaufskontrolle des DMÖs gefunden haben<sup>87</sup>, wurden jedoch nur in einer Studie betrachtet.<sup>53</sup> Darüber hinaus liegen Bedenken bezüglich der Anwendbarkeit der Ergebnisse im Hinblick auf den „veralteten“ Indextext vor, da in den meisten Studien das TD-OCT-Verfahren evaluiert wurde. Die multiplen Messungen an einem Patienten – wie in der Qualitätsbewertung der Studien beschrieben – könnten außerdem eine Fehleinschätzung der Ergebnisse mit sich bringen.

## 2. Das OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung

Es wurde keine veröffentlichte randomisierte Studie identifiziert, die das Sehschärfe- mit dem OCT-gesteuerten Behandlungsschemata in den Indikationen nAMD und DR verglich. Als Surrogatbehandlung wurde deshalb die monatliche mit der pro re nata Behandlung verglichen. Hintergrund für diesen Ansatz waren die Zulassungsstudien zu Ranibizumab, in denen Patienten monatlich eine intravitreale Injektion erhielten, um die funktionellen Parameter (d.h. die Sehschärfe) aufrecht zu erhalten oder zu verbessern.<sup>6-8</sup> Die monatliche Behandlung basierte dabei auf einem mathematischen Modell, das einen erneuten Visusverlust von 5 ETDRS Buchstaben als Kriterium für eine Wiederbehandlung anlegte.<sup>35</sup> In neueren Studien wurde das monatliche Injektionsschema verlassen und es wurde auf eine pro re nata Behandlung übergegangen, bei der die Injektionen nach OCT-basierten morphologischen und/oder Sehschärfe-basierten funktionellen Wiederbehandlungskriterien erfolgten. Ziel der pro re nata Behandlung ist es, eine möglichst geringe Anzahl an Injektionen, bei gleichem Behandlungserfolg wie auch mit der monatlichen Therapie, zu verabreichen.

### 2.1 Indikation AMD

Zusammenfassend zeigte die Meta-Analyse der CATT<sup>63 64</sup>, IVAN<sup>65 66</sup> und HARBOR<sup>62</sup> Studien eine geringfügige statistische Überlegenheit der funktionellen und morphologischen Ergebnisse für monatlich behandelte Patienten im Vergleich zu Patienten, die nach pro re nata Kriterien behandelt wurden. Der gewichtete mittlere Unterschied der bestkorrigierten Sehschärfe nach 24 Monaten Behandlungszeit lag bei 2,2 (95%-KI 0,5; 3,9) Buchstaben zugunsten der monatlichen Therapie. Legt man eine nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5 ETDRS Buchstaben fest (so wie es auch oft in den Studien erfolgte), dann kann der Sehschärfeunterschied zwischen den beiden Behandlungsschemata nicht als klinisch relevant betrachtet werden. Nach 24 Monaten wurde die mittlere Zunahme der Sehschärfe bei pro re nata behandelten im Vergleich zu monatlich behandelten Patienten mit in etwa neun bis zehn Injektionen weniger erreicht.

Unter monatlicher Behandlung zeigte sich zudem eine stärkere Ausprägung der geographischen Atrophie<sup>65 66</sup>, welche darauf hinweisen könnte, dass der geringfügig bessere Seherfolg, der unter diesem Behandlungsschema erreicht wurde, nicht langfristig aufrechterhalten werden kann. Im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsschemata berichtet.<sup>65 66</sup>

Über das leicht, aber nicht signifikant erhöhte Sicherheitsrisiko unter pro re nata Behandlungsbedingungen kann momentan nur spekuliert werden: Zum einen kann es sich um einen Zufallsbefund handeln, zum anderen kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass der schwankende VEGF-Level unter pro re nata Bedingungen systemische Komplikationen hervorruft. Für diese Hypothese gibt es bisher jedoch keinen belastbaren pathophysiologischen Erklärungsansatz. Eine strenge Überwachung der Pharmakovigilanz ist deshalb weiterhin erforderlich.

Bei der Interpretation der gepoolten Ergebnisse dürfen Unterschiede in den pro re nata Wiederbehandlungskriterien nicht außer Acht gelassen werden: Während in der IVAN und

HARBOR Studie die Patienten anfänglich mit drei konsekutiven monatlichen Injektionen und einem darauffolgenden pro re nata Schema, das bei jedem Aktivitätszeichen wieder drei konsekutive Injektionen im Abstand von vier Wochen vorsah, behandelt wurden, erfolgte in der CATT Studie bei jedem Aktivitätszeichen eine einmalige Behandlung (Kontrollen im Abstand von vier Wochen). Die mittlere Anzahl der verabreichten Injektionen unterschied sich dabei jedoch weder nach 12 noch nach 24 Monaten. Die besten funktionellen Ergebnisse erreichte die HARBOR Studie, sie setzte als einzige ausschließlich das hochauflösende SD-OCT-Verfahren in der Verlaufskontrolle ein.

Jede pro re nata Strategie beinhaltete neben morphologischen (nach OCT-Befund) auch funktionelle Parameter (d.h. die Sehschärfe) als Wiederbehandlungskriterium. Keine der Studien machte jedoch Angaben darüber, wie häufig der OCT-Befund beziehungsweise der Visusabfall für eine Wiederbehandlung ausschlaggebend war.

Die Studien, die für die indirekten Vergleiche herangezogen wurden, favorisierten zwar zum Großteil die monatliche Behandlung, breite Konfidenzintervalle und methodische Defizite (wie zum Beispiel Unterschiede in den Einschlusskriterien der einzelnen Studien im Hinblick auf Patientencharakteristika wie Alter und Komorbidität) schränken die Validität dieser Vergleiche jedoch stark ein.

## **2.2 Indikation DR**

Eine direkt vergleichende Studie, die VEGF Trap-Eye 2,0 mg bei Patienten mit DMÖ sowohl monatlich als auch pro re nata injizierte, zeigte für beide Behandlungsschemata gleiche Erfolge (mittlere Zunahme der Sehschärfe: +11,5 Buchstaben).<sup>76 77</sup> Bei Patienten, die mit VEGF Trap-Eye nach dem pro re nata Schema behandelt wurden, konnten die Resultate nach 12 Monaten jedoch mit im Mittel 3,4 Injektionen weniger erreicht werden. Im Gegensatz zu den gepoolten Ergebnissen der nAMD Studien zeigten DMÖ Patienten bei monatlicher Behandlung mit VEGF-Inhibitoren ein signifikant erhöhtes Risiko an systemischen unerwünschten Wirkungen zu erkranken als Patienten unter pro re nata Behandlungsschema. Die geringe Fallzahl der DA VINCI Studie lässt jedoch keine abschließende Schlussfolgerung zu.

Die beiden indirekten Vergleiche der Studien deuten zwar darauf hin, dass keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsschemata bei Patienten mit DMÖ bestehen, methodische Limitationen dieser Vergleiche schränken aber auch bei dieser Indikation die Validität dieser Gegenüberstellung stark ein.

Auch wenn bisher nur Surrogatbehandlungen betrachtet werden konnten, um ansatzweise die OCT- mit der Sehschärfe-gesteuerten Therapie zu vergleichen, sollten bei diesem Patientenkollektiv auch variierende Blutzuckerwerte mit bedacht werden, die sich nachteilig auf Schwankungen der Sehschärfe auswirken können. Andere Ursachen, wie zum Beispiel Hornhautbenetzung, Katarakt und Glaskörpertrübung, die mit einer Sehschärfeschwankung einhergehen, könnten bei einer Sehschärfe-gesteuerten Therapie zusätzlich problematisch sein.

### **3. Ergebnisse aus anderen Systematischen Übersichtsarbeiten**

#### **3.1 Diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens**

Das OCT-Verfahren wird immer häufiger als neuer Referenzstandard in der Diagnostik des DMÖs, klinisch-signifikanten DMÖs und der nAMD empfohlen.<sup>88 89</sup> Ein Health Technology Assessment aus Kanada aus dem Jahr 2009<sup>89</sup> bezieht sich dabei auf zwei bereits durchgeführte Health Technology Assessments (aus Deutschland und Kanda)<sup>90 91</sup> und eine Systematische Übersichtsarbeit.<sup>92</sup> Zusätzlich beruft es sich auf Expertenmeinungen, da die vorliegende Evidenz aufgrund der Wahl des Referenzstandards (FAG, Biomikroskopie, Fundusfotographie) als nicht ausreichend valide betrachtet wurde. Das kanadische Health Technology Assessment schlussfolgerte daraufhin, dass das OCT-Verfahren eine wesentliche diagnostische Maßnahme sowohl bei der Diagnosestellung als auch bei der Verlaufskontrolle bei den Indikationen nAMD und DMÖ darstellt. Die Autoren dieses Berichts räumen außerdem ein, dass sich der Stellenwert des OCT-Verfahrens in der Diagnostik dieser beiden Indikationen aufgrund fehlender valider Referenzverfahren nicht durch Studien belegen lässt und deshalb Expertenmeinungen einen hohen Stellenwert aufweisen sollten.

Ein im Jahr 2013 veröffentlichtes Health Technology Assessment aus Großbritannien betonte, dass das OCT-Verfahren vor allem in Zusammenhang mit einer Sehschärfemessung einen validen Referenztest in der Diagnose des DMÖs darstellt.<sup>88</sup> Als Vorteile des OCT-Verfahrens wurden insbesondere die Schnelligkeit der Untersuchung, das geringe Nebenwirkungsprofil, die Patienten-Compliance und die Tatsache, dass es sich bei der OCT um ein nicht-invasives Verfahren handelt, betont. Der Bericht aus Großbritannien machte außerdem darauf aufmerksam, dass in Interventionsstudien zur Behandlung des DMÖs bereits gezeigt werden konnte<sup>24 78 79 93</sup>, dass mit intravitrealen VEGF-Inhibitoren erstmalig eine Behandlung des DMÖs zur Verfügung steht, die es ermöglicht, den Sehschärfeverlust durch OCT-basierte Behandlungsparadigmen zu stoppen beziehungsweise eine Reversibilität einzuleiten.

Ein Cochrane Review, das das OCT-Verfahren bei Patienten mit diabetischer Retinopathie bewertete, kam zu ähnlichen Ergebnissen der Testgüte wie die vorliegende Systematische Übersichtsarbeit.<sup>94</sup> Die Reviewautoren bezogen sich in Ihrer Schlussfolgerung auf die Arbeiten von Olson 2013<sup>88</sup> und das kanadische Health Technology Assessment.<sup>89</sup> Sie postulierten ebenfalls, dass das OCT-Verfahren einen hohen Stellenwert in der Diagnose und klinischen Versorgung von Patienten mit DMÖ aufweist und deshalb als neuer Referenzstandard betrachtet werden sollte.

Eine weitere Systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014, die in erster Linie das TD-OCT-Verfahren in der Indikation nAMD evaluierte, schlussfolgerte, dass die Sensitivität dieses Verfahrens zufriedenstellend sei, die Spezifität allerdings nur moderat. Die Autoren empfehlen deshalb, dass die Diagnose der nAMD nicht ausschließlich mit dem OCT-Verfahren erfolgen sollte.<sup>95</sup>

Neben den oben genannten Systematischen Übersichtsarbeiten, die den Stellenwert des OCT-Verfahrens in der klinischen Praxis evaluierten, existieren auch klinische Studien, die diese Technik bereits als Goldstandard-Untersuchung in der Diagnostik einer aktiven CNV

einsetzen.<sup>96 97</sup> Hörster 2011<sup>96</sup> verglich dabei die diagnostische Genauigkeit der subjektiven Patientenwahrnehmung, der Sehschärfemessung und Fundusuntersuchung mit den Ergebnissen des SD-OCT-Verfahrens, um die Reaktivierung einer CNV bei Patienten mit nAMD zu diagnostizieren. Die Studie schlussfolgerte, dass eine abnehmende Sehschärfe zwar auf ein CNV Rezidiv hinweist, dieser Parameter jedoch nicht sensitiv genug ist, um erste Anzeichen von morphologischen Netzhautveränderungen (Flüssigkeit) vorherzusagen. Von 40 Rezidiven, die durch das SC-OCT-Verfahren diagnostiziert wurden, konnten 15% durch die subjektive Patientenwahrnehmung nachgewiesen werden. Der Amsler Test diagnostizierte 30% der Rezidive und 28% waren durch eine abnehmende Sehschärfe nachweisbar. Durch die FAG konnte in 25% der Fälle eine richtige Diagnose gestellt werden. Die „Gesamt“-Sensitivität der eingesetzten diagnostischen Indexverfahren im Vergleich zum SD-OCT-Verfahren lag bei 67,5%. Es ist anzumerken, dass diese Studie nicht mit in die vorliegende Systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen wurde, da das OCT-Verfahren den Referenztest (Goldstandard) darstellte und somit die vordefinierten Einschlusskriterien nicht erfüllte.

### **3.2 Das OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung**

Es wurde keine Systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die das OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung evaluierte. Eine Meta-Analyse, die innerhalb der IVAN Studie<sup>65 66</sup> durchgeführt wurde, poolte jedoch verschiedene Endpunkte der CATT<sup>63 64</sup> und IVAN<sup>65 66</sup> Studien. Die Autoren der IVAN<sup>65 66</sup> Studie schlussfolgern, dass die bestkorrigierte Sehschärfe unter kontinuierlicher (d.h. monatlicher) Behandlung signifikant besser war als unter pro re nata Behandlungsbedingungen. Der Unterschied war jedoch zu gering, um eine klinische Relevanz aufzuweisen. Aufgrund der Meta-Analyse äußerte die IVAN Studie jedoch Bedenken bezüglich eines erhöhten Mortalitätsrisikos unter der pro re nata Behandlung im Vergleich zur kontinuierlichen Therapie.

Neben der Meta-Analyse innerhalb der IVAN Studie wurde eine einarmige Beobachtungsstudie identifiziert, in der nAMD Patienten nach Sehschärfekriterien ohne zusätzliche morphologische Befunderhebung über 24 Monate behandelt wurden.<sup>98</sup> Diese Studie (SECURE)<sup>98</sup> wurde ursprünglich als Sicherheitsstudie konzipiert. Hinzu kommt, dass die eingeschlossenen Patienten bereits innerhalb der EXCITE<sup>99</sup> und SUSTAIN<sup>100</sup> Studien entweder im festen Abstand von drei Monaten oder nach pro re nata Kriterien behandelt wurden. In der SECURE Studie<sup>98</sup> erfolgte eine monatliche Messung der bestkorrigierten ETDRS Sehschärfe. Eine Wiederbehandlung wurde dann eingeleitet, wenn ein Verlust der Sehschärfe von  $\geq 5$  Buchstaben im Vergleich zur bisher höchst gemessenen Sehschärfe vorlag. Nach 24 Monaten zeigten die Patienten unter dieser Behandlungsstrategie einen mittleren Verlust der Sehschärfe von 4,3 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert. Die mittlere Anzahl der Ranibizumab Injektionen betrug dabei 6,1. Vergleicht man die Anzahl der Injektionen mit den 24-Monatsergebnissen der Patienten, die in der CATT<sup>63 64</sup> oder IVAN<sup>65 66</sup> Studie nach pro re nata Kriterien (OCT- und Sehschärfe-gesteuert) behandelt wurden, so zeigt sich, dass in diesen Studien mindestens doppelt so viele Injektionen verabreicht wurden – die Patienten aber auch gleichzeitig einen Zugewinn der Sehschärfe von im

Durchschnitt +5 Buchstaben, über einen Zeitraum von 24 Monaten, verzeichnen konnten. Bei der SECURE Studie ist außerdem anzumerken, dass 42% der in die Studie eingeschlossenen Patienten bei sieben oder mehr Besuchen keine intravitreale Injektion erhielten, obwohl ein Verlust der Sehschärfe von  $\geq 5$  Buchstaben vorlag. Man kann deshalb spekulieren, dass der mittlere Sehschärfeverlust darauf hindeutet, dass eine Krankheitsprogression stattfand, die jedoch durch das alleinige funktionelle Wiederbehandlungskriterium nicht rechtzeitig erkannt wurde, oder die Krankheitsprogression das Resultat einer nicht konsequent durchgeführten Behandlung trotz Visusindikation darstellt.

#### **4. Stärken und Schwächen der Systematischen Übersichtsarbeit**

Die Ergebnisse der vorliegenden Systematischen Übersichtsarbeit basieren auf zwei umfassenden systematischen Literaturrecherchen in verschiedenen medizinischen Datenbanken. Für jede Fragestellung wurde dabei eine eigene Literaturrecherche entwickelt und für die jeweilige Datenbank angepasst. Außerdem wurde für jede der eingeschlossenen Diagnosestudien eine Qualitätsbewertung nach QUADAS I<sup>30</sup> und QUADAS II<sup>31</sup> durchgeführt. Für die in dem vorliegenden Bericht eingeschlossenen Interventionsstudien zur Evaluierung der verschiedenen Behandlungsschemata wurde eine Bewertung nach den Methoden des Cochrane Handbuchs für Interventionsstudien durchgeführt.<sup>37</sup> Die aus den Studien erhobenen Endpunkte wurden mit Hilfe statistisch etablierter Methoden innerhalb verschiedener Meta-Analysen zusammengefasst und/oder deskriptiv beschrieben.

Es wurde keine Studie identifiziert, in welcher die Testgüte der OCT-Technik an den Ergebnissen der Sehschärfemessung (funktioneller Parameter) bestimmt wurde. Als Referenzverfahren in den Studien kamen die FAG, Biomikroskopie oder die Fundusfotographie zum Einsatz. Keines dieser Verfahren stellt jedoch einen geeigneten Referenztest zur Bewertung der Testgüte des OCT-Verfahrens dar.<sup>89</sup> Es wird jedoch immer häufiger postuliert, dass das OCT-Verfahren als neuer, den bisherigen Referenzverfahren überlegenerer, Goldstandard in der Diagnostik der nAMD und DR betrachtet werden kann.<sup>88</sup>

<sup>89 94</sup> Eine valide Möglichkeit, um die Einführung eines neuen Referenztests zu prüfen, würde darin bestehen, einen dritten unabhängigen Test („fair umpire“ Test) hinzuzuziehen, auch wenn dieser als weniger Akkurat als der „neue“ beziehungsweise herkömmliche Goldstandard gilt.<sup>101</sup> Dieses Vorgehen ist jedoch aufgrund der momentanen Studienlage, in der kein solcher dritter Test zur Verfügung steht, nicht durchführbar.

Trotz der Tatsache, dass es sich durch Evidenz aus klinischen Studien nicht eindeutig beweisen lässt, dass das OCT-Verfahren den herkömmlichen Goldstandard ersetzen kann, wird diese Technik immer häufiger in der klinischen Praxis eingesetzt.<sup>102</sup> Gleichzeitig nahmen die Untersuchungen mit der FAG und Fundusfotographie in den Indikationen nAMD und DMÖ über das letzte Jahrzehnt stark ab.<sup>102</sup> Umso wichtiger ist es deshalb, dass neben der diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens zum herkömmlichen Referenztest auch der Nutzen des OCT-Verfahrens in der Therapiesteuerung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte, so wie es in der vorliegenden Übersichtsarbeit erfolgte, evaluiert wird. Aus dem

momentan veröffentlichten Studienpool konnte jedoch keine randomisierte Studie identifiziert werden, welche die Sehschärfe- oder FAG-gesteuerte mit der OCT-gesteuerten Behandlung mit VEGF-Inhibitoren verglich. Eine solche von Novartis gesponsorte Studie wurde jedoch im Studienregister für laufende Studien (ClinicalTrials.gov) identifiziert (OCTAVE Studie, Identifier: NCT01780935). Erste Ergebnisse werden im Jahr 2016 erwartet. Um den Nutzen des OCT-Verfahrens in der Therapiesteuerung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte zwischenzeitlich ansatzweise bewerten zu können, wurden deshalb für die Erstellung der vorliegenden Systematischen Übersichtsarbeit Surrogatbehandlungen definiert. Als Surrogat für die Sehschärfe-gesteuerte Therapie wurde dabei die monatliche Behandlung evaluiert und als Surrogat für die OCT-gesteuerte Therapie kam das pro re nata Behandlungsschema zum Einsatz. Die monatliche Therapie erfolgte dabei kontinuierlich ohne Beachtung der Krankheitsaktivität. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien favorisierten dabei zwar die monatliche Therapie, der Unterschied zwischen den Behandlungsschemata war jedoch klinisch unbedeutend (weniger als 4 ETDRS Buchstaben). Es ist offensichtlich, dass bei einer Therapie, bei deren Steuerung die Krankheitsaktivität mit einfließt, in den meisten Fällen weniger Injektionen mit VEGF-Inhibitoren notwendig sind als bei einer kontinuierlichen Behandlung. Momentan kann aber nicht endgültig beantwortet werden, ob das Behandlungsschema nach OCT-Kriterien ausreichend ist, um die funktionellen Parameter dauerhaft aufrechtzuerhalten. Außerdem darf bei den evaluierten pro re nata Behandlungsschemata nicht außer Acht gelassen werden, dass in diese Strategie neben morphologischen auch funktionelle Parameter Einfluss gefunden haben. Es wird zwar häufig postuliert, dass morphologische Netzhautveränderungen den funktionellen Veränderungen vorausgehen<sup>103</sup> und somit das pro re nata Schema in erster Linie OCT-gesteuert ist, in wieweit eine Korrelationen zwischen diesen Parametern besteht, ist momentan jedoch nicht ausreichend geklärt.<sup>104 105</sup>



## VI. Fazit

### *Diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens*

Übertragen auf den klinischen Alltag bedeuten die Ergebnisse (insbesondere die niedrige Spezifität) zur diagnostischen Genauigkeit des OCT-Verfahrens sowohl für die Behandlung der nAMD als auch der DR, dass mit der neueren nicht-invasiven Technik des SD-OCT-Verfahrens retinale Veränderungen erfasst werden können, die mit den bisherigen Referenzstandards (FAG, Biomikroskopie, stereoskopische Fundusfotographie) nicht darstellbar sind. Zum einen stellt sich also die Frage, ob die bisherigen Referenzverfahren einen geeigneten Goldstandard darstellen, da die OCT eine Darstellung der Netzhautmorphologie mit zusätzlicher, hochauflösender Tiefeninformation ermöglicht und so eine zusätzliche Informationsebene gegenüber herkömmlichen Verfahren bietet. Auf der anderen Seite – vor allem bei der nAMD – darf auch nicht außer Acht gelassen werden, dass Flüssigkeitsansammlungen auch auf altersbedingte degenerative Netzhautveränderungen zurückzuführen sein können und somit keine sekundären Veränderungen als Folge einer aktiven CNV darstellen. Bei Diabetikern könnten Unstimmigkeiten, insbesondere falsch positive Ergebnisse, zwischen OCT- und Fundusuntersuchung auch auf ein subklinisches DMÖ hinweisen, das mit einem hohen Risiko behaftet ist, in ein behandlungsbedürftiges klinisch-signifikantes DMÖ überzugehen.<sup>94 106</sup>

Da maßgebende Interventionsstudien zeigen konnten, dass die Behandlung der nAMD mit VEGF-Inhibitoren bei alle CNV-Typen ähnlich wirksam ist,<sup>6-8</sup> ist das Argument, die FAG zur genauen Klassifizierung des CNV-Types im Hinblick auf eine Behandlungsinitiierung einzusetzen, nicht weiter ausschlaggebend. Außerdem hat sich gezeigt, dass das OCT-Verfahren in der Differentialdiagnose bei anderen Netzhauterkrankungen wie zum Beispiel einer epiretinalen Gliose, die in der FAG auch eine Hyperfluoreszenz verursacht, hilfreich sein kann.<sup>107 108</sup> Bei klinisch und in der OCT unklaren Befunden, wie zum Beispiel einer Netzhautverdickung ohne darstellbare intra- oder subretinale Flüssigkeit, ist jedoch eine additive FAG zur Absicherung einer CNV als Folge einer nAMD obligatorisch.

### *Das OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung*

Zusammenfassend ist aufgrund fehlender Studienergebnisse weder die Eignung der OCT- noch der Sehschärfe-gesteuerten Therapie als alleiniges Wiederbehandlungskriterium für die Indikationen nAMD und DR belegt. Die vorliegende Systematische Übersichtsarbeit konnte jedoch aufgrund von Surrogatbehandlungen zeigen, dass Patienten, die nach pro re nata Kriterien behandelt wurden, keine klinisch relevanten Nachteile im Vergleich zu monatlich behandelten Patienten aufweisen. Die Ergebnisse in der pro re nata Behandlungsgruppe konnten zu dem noch – bei einer Behandlungszeit von 24 Monaten – mit in etwa neun bis zehn intravitrealen Injektionen weniger erreicht werden.

Über das leicht, aber nicht signifikant erhöhte Sicherheitsrisiko unter pro re nata Behandlungsbedingungen kann dabei momentan nur spekuliert werden: Zum einen kann es sich um einen Zufallsbefund handeln, zum anderen kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass der schwankende VEGF-Level unter pro re nata Bedingungen systemische

Komplikationen hervorruft. Eine strenge Überwachung der Pharmakovigilanz ist deshalb bei jedem Behandlungsschemata erforderlich.

Insgesamt beinhaltete jede pro re nata Strategie neben morphologischen (nach OCT-Befund) auch funktionelle Parameter (d.h. die Sehschärfe) als Wiederbehandlungskriterium. Keine der Studien machte jedoch Angaben darüber, wie häufig der OCT-Befund beziehungsweise der Abfall der Sehschärfe für eine Wiederbehandlung ausschlaggebend war. Für den Ophthalmologen ist es jedoch auch unabdingbar, funktionelle und morphologische Parameter sowohl bei Indikationsstellung als auch zur Indikation der Wiederbehandlung gemeinsam zu betrachten.

## VII. Literaturverzeichnis

1. Berufsverband der Augenärzte Deutschland. Statistische Datenbank: Augenkrankheiten. [http://www.augeninfo.de/stat\\_db/amd.php](http://www.augeninfo.de/stat_db/amd.php), Zugriff: 15. Oktober 2014.
2. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 1977;106(1):17-32.
3. Vedula SS, Krzystolik M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(16):CD005139.
4. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102(11):1640-42.
5. Cukras C, Fine SL. Classification and grading system for age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007;47(1):51-63.
6. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57-65.e5.
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-31.
8. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-44.
9. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, et al. A Safety Review and Meta-Analyses of Bevacizumab and Ranibizumab: Off-Label versus Goldstandard. *PLoS ONE* 2012;7(8):e42701.
10. Schmucker C, Ehlken C, Hansen LL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21(3):218-26.
11. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. VIEW 1+2: Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-48.
12. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Dezember 2012. <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/08/Stellungnahme-Anti-VEGF-Therapie-bei-der-neovaskul%C3%A4ren-Therapeutische-Strategie-Febr-2012-final.pdf>, Zugriff: 14. Oktober 2014.
13. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, et al. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993;116(1):113-4.
14. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Progress in retinal and eye research* 2008;27(1):45-88.
15. Cucu RG, Podoleanu AG, Rogers JA, et al. Combined confocal/en face T-scan-based ultrahigh-resolution optical coherence tomography in vivo retinal imaging. *Opt Lett* 2006;31(11):1684-6.
16. Joeres S, Tsong JW, Updike PG, et al. Reproducibility of quantitative optical coherence tomography subanalysis in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(9):4300-7.
17. Frank RN. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350(1):48-58.
18. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.

19. Claessen H, Genz J, Bertram B, et al. Evidence for a considerable decrease in total and cause-specific incidences of blindness in Germany. *Eur J Epidemiol* 2012;27(7):519-24.
20. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetische Retinopathie. *Diabetologie* 2010;6(6):491-502.
21. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, et al. Diabetic macular edema. *Developments in Ophthalmology* 2010;47:73-110.
22. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Photocoagulation for diabetic macular edema: Early treatment diabetic retinopathy study report number 1*. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1796-806.
23. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-25.
24. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-405.
25. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetische Retinopathie: Frühzeitige Diagnostik und effiziente Therapie. *Dtsch Arztebl International* 2010;107(5):75-84.
26. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31(5):915-23.
27. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Therapie der diabetischen Makulopathie. April 2013.  
[http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/17\\_01\\_2011\\_diabet\\_makulopathie.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/17_01_2011_diabet_makulopathie.pdf), Zugriff: 14. Oktober 2014.
28. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM, Jr., et al. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004;111(4):712-5.
29. Cochrane Handbook for DTA Reviews. <http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>, Zugriff: 14. Oktober 2014.
30. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
31. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
32. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AWS, et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58(10):982-90.
33. R Development Core Team 2013. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2013. <http://www.R-project.org/>, Zugriff: 14. Oktober 2014.
34. Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, et al. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3):279-301.
35. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Secondary Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000715/WC500043546.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf), Zugriff: 04. November 2014
36. Schulz KF, DA G. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002;359(9305):515-9.

37. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
38. Schwarzer G. Meta: An R package for Meta-Analysis. *R News* 2007; 7(3).
39. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58.
40. Cachulo L, Silva R, Fonseca P, et al. Early markers of choroidal neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2011;225(3):144-9.
41. Do DV, Gower EW, Cassard SD, et al. Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study. *Ophthalmology* 2012;119(4):771-8.
42. Kozak I, Morrison VL, Clark TM, et al. Discrepancy between fluorescein angiography and optical coherence tomography in detection of macular disease. *Retina* 2008;28(4):538-44.
43. Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Maldonado MJ, et al. Using optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2005;140(1):23-8.
44. Sandhu SS, Talks SJ. Correlation of optical coherence tomography, with or without additional colour fundus photography, with stereo fundus fluorescein angiography in diagnosing choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2005;89(8):967-70.
45. Talks J, Koshy Z, Chatzinikolas K. Use of optical coherence tomography, fluorescein angiography and indocyanine green angiography in a screening clinic for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007;91(5):600-1.
46. Eter N, Spaide RF. Comparison of fluorescein angiography and optical coherence tomography for patients with choroidal neovascularization after photodynamic therapy. *Retina* 2005;25(6):691-6.
47. Giani A, Luiselli C, Esmaili DD, et al. Spectral-domain optical coherence tomography as an indicator of fluorescein angiography leakage from choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5579-86.
48. Henschel A, Spital G, Lommatzsch A, et al. Optical coherence tomography in neovascular age related macular degeneration compared to fluorescein angiography and visual acuity. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(5):831-5.
49. Khurana RN, Dupas B, Bressler NM. Agreement of time-domain and spectral-domain optical coherence tomography with fluorescein leakage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2010;117(7):1376-80.
50. Van de Moere A, Sandhu SS, Talks SJ. Correlation of optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography following photodynamic therapy for choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):304-6.
51. van Velthoven ME, de Smet MD, Schlingemann RO, et al. Added value of OCT in evaluating the presence of leakage in patients with age-related macular degeneration treated with PDT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(9):1119-23.
52. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, et al. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):140-9.
53. Barteselli G, Chhablani J, Lee SN, et al. Safety and efficacy of oral fluorescein angiography in detecting macular edema in comparison with spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2013;33(8):1574-83.

54. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, et al. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):330-5.
55. Campbell RJ, Coupland SG, Buhrmann RR, et al. Optimal optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema: retinal volume vs foveal thickness. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):619-23.
56. Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, et al. Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(5):1745-52.
57. Goebel W, Franke R. Retinal thickness in diabetic retinopathy: comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. *Retina* 2006;26(1):49-57.
58. Nunes S, Pereira I, Santos A, et al. Central retinal thickness measured with HD-OCT shows a weak correlation with visual acuity in eyes with CSME. *Br J Ophthalmol* 2010;94(9):1201-4.
59. Sadda SR, Tan O, Walsh AC, et al. Automated detection of clinically significant macular edema by grid scanning optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113(7):1187.e1-12.
60. Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, et al. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(5):1588-94.
61. Strom C, Sander B, Larsen N, et al. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(1):241-5.
62. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. HARBOR Study: Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(5):1046-56.
63. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-98.
64. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration The CATT Research Group. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-908.
65. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9900):1258-67.
66. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. IVAN Year 1: Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119(7):1399-411.
67. Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, et al. Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2011;59(3):191-6.
68. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(9):1731-9.
69. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013;120(11):2300-9.
70. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013;97(3):266-71.

71. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 2012;119(5):992-1000.
72. Bradley C. Importance of differentiating health status from quality of life. *Lancet* 2001;357(9249):7-8.
73. Mitchell J, Wolffsohn JS, Woodcock A, et al. Psychometric evaluation of the MacDQoL individualised measure of the impact of macular degeneration on quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3(1):25.
74. Moja L, Lucenteforte E, Kwag Koren H, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(9):CD011230.
75. Wieseler B, Kerekes MF, Vervoelgyi V, et al. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: A comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ* 2012;344(7838).
76. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658-65.
77. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(9):1819-26.
78. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120(10):2013-22.
79. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801.
80. Mitchell P, Bressler N, Tolley K, et al. Patient-Reported Visual Function Outcomes Improve After Ranibizumab Treatment in Patients With Vision Impairment Due to Diabetic Macular Edema: Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology* 2013;131(10):1339-47.
81. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064-77.e35.
82. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Qin H, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119(11):2312-8.
83. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for the Management of Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2013;156(3):502-10.e2.
84. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117(6):1078-86.e2.
85. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130(8):972-9.
86. Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Heng LZ, et al. Injection frequency and response to bevacizumab monotherapy for diabetic macular oedema (BOLT Report 5). *Br J Ophthalmol* 2013;97(9):1177-80.
87. Virgili G, Parravano M, Menchini F, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10(10):CD007419.

88. Olson J, Sharp P, Goatman K, et al. Improving the economic value of photographic screening for optical coherence tomography-detectable macular oedema: a prospective, multicentre, UK study. *Health Technol Assess* 2013;17(51):1-142.
89. Health Quality Ontario. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009;9(13):1-22.
90. Stürzlinger H, Fröschl B, Genser D. Wertigkeit der optischen Kohärenztomographie im Vergleich zur Fluoreszenztomographie in der Diagnostik der altersbedingten Makuladegeneration 2007. <http://www.egms.de/de/journals/hta/2007-3/hta000037.shtml>, Zugriff: 14. Oktober 2014.
91. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Optical coherence tomography for diagnosing retinal disease. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). Technote TN 41. 2003
92. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(11):4963-73.
93. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117(11):2146-51.
94. Virgili G, Menchini F, Murro V, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(7):CD008081.
95. Castillo MM, Mowatt G, Lois N, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Eye (Lond)* 2014.
96. Horster R, Ristau T, Sadda SR, et al. Individual recurrence intervals after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(5):645-52.
97. Ibanez J, Cristobal JA, Faure E, et al. Use of retinal photography in the diagnosis of diabetic macular edema. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013;88(7):250-54.
98. Silva R, Axer Siegel R, Eldem B, et al. The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(1):130-9.
99. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118(5):831-9.
100. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118(4):663-71.
101. Glasziou P, Deeks JJ. When should a new test become the current reference standard? *Ann Intern Med* 2008;149(11):816-22.
102. Schneider EW, Mruthunjaya P, Talwar N, et al. Reduced fluorescein angiography and fundus photography use in the management of neovascular macular degeneration and macular edema during the past decade. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(1):542-9.
103. Hoerster R, Muether PS, Hermann MM, et al. Subjective and functional deterioration in recurrences of neovascular AMD are often preceded by morphologic changes in optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011;95(10):1424-6.
104. Brown DM, Tuomi L, Shapiro H. Anatomical measures as predictors of visual outcomes in ranibizumab-treated eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33(1):23-34.



105. Gerding H, Loukopoulos V, Riese J, et al. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(5):653-62.
106. Browning DJ, Fraser CM, Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115(3):533-9.e2.
107. Heimann H, Kellner U, Foerster MH. *Atlas of Fundus Angiography*. 1st Edition ed. Stuttgart, New York: Thieme, 2006.
108. Dithmar S, Holz FG. *Fluorescence Angiography in Ophthalmology*. Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2008.

## **Anhang A**

### **Liste der eingeschlossenen Studien**

#### **Diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Erstdiagnose, Indikation nAMD**

Cachulo L, Silva R, Fonseca P, et al.: Early markers of choroidal neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2011; 225(3):144-9.

Do DV, Gower EW, Cassard SD, et al.: Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study. *Ophthalmology* 2012; 119(4):771-8.

Kozak I, Morrison VL, Clark TM, et al.: Discrepancy between fluorescein angiography and optical coherence tomography in detection of macular disease. *Retina* 2008; 28(4):538-44.

Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Maldonado MJ, et al.: Using optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(1):23-8.\*

Sandhu SS, Talks SJ: Correlation of optical coherence tomography, with or without additional colour fundus photography, with stereo fundus fluorescein angiography in diagnosing choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(8):967-70.

Talks J, Koshy Z, Chatzinikolas K: Use of optical coherence tomography, fluorescein angiography and indocyanine green angiography in a screening clinic for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(5):600-1.

#### **Diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Wiederbehandlung, Indikation nAMD**

Eter N, Spaide RF: Comparison of fluorescein angiography and optical coherence tomography for patients with choroidal neovascularization after photodynamic therapy. *Retina* 2005; 25(6):691-6.

Giani A, Luiselli C, Esmaili DD, et al.: Spectral-domain optical coherence tomography as an indicator of fluorescein angiography leakage from choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(8):5579-86.

Henschel A, Spital G, Lommatzsch A, et al.: Optical coherence tomography in neovascular age related macular degeneration compared to fluorescein angiography and visual acuity. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(5):831-5.

Khurana RN, Dupas B, Bressler NM: Agreement of time-domain and spectral-domain optical coherence tomography with fluorescein leakage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2010;117(7):1376-80.

Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Maldonado MJ, et al.: Using optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2005;140(1):23-8.\*

Van de Moere A, Sandhu SS, Talks SJ.: Correlation of optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography following photodynamic therapy for choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):304-6.

van Velthoven ME, de Smet MD, Schlingemann RO, et al.: Added value of OCT in evaluating the presence of leakage in patients with age-related macular degeneration treated with PDT. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244(9):1119-23.

### **Diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens bei Indikationsstellung, Indikation DR**

Barteselli G, Chhablani J, Lee SN, et al.: Safety and efficacy of oral fluorescein angiography in detecting macular edema in comparison with spectral-domain optical coherence tomography. Retina 2013; 33(8):1574-83.

Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, et al.: Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2004;122(3):330-5.

Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM, Jr., et al.: Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. Ophthalmology 2004;111(4):712-5.

Campbell RJ, Coupland SG, Buhrmann RR, et al.: Optimal optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema: retinal volume vs foveal thickness. Arch Ophthalmol 2007;125(5):619-23.

Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, et al.: Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(5):1745-52.

Goebel W, Franke R: Retinal thickness in diabetic retinopathy: comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. Retina 2006;26(1):49-57.

Nunes S, Pereira I, Santos A, et al.: Central retinal thickness measured with HD-OCT shows a weak correlation with visual acuity in eyes with CSME. Br J Ophthalmol 2010;94(9):1201-4.

Sadda SR, Tan O, Walsh AC, et al.: Automated detection of clinically significant macular edema by grid scanning optical coherence tomography. Ophthalmology 2006;113(7):1187.e1-12.

Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, et al.: Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43(5):1588-94.

Strom C, Sander B, Larsen N, et al.: Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. In Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43(1):241-5.

\*Salinas-Alamann doppelt gelistet. Diese Studie bewertet auch die Testgüte bei Wiederbehandlung der nAMD.

## **OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung, Indikation: nAMD**

### **Direkt vergleichende Studien**

#### **HARBOR 2013**

Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al.: HARBOR Study: Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(5):1046-56.

#### **IVAN 2012/13**

Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al.: Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9900):1258-67.

Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al.: Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119(7):1399-411.

#### **CATT 2011/12**

Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al.: Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-98.

Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al.: Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration The CATT Research Group. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-908.

### **Studien für indirekte Vergleiche**

#### **ANCHOR 2006/09** (monatlich behandelt)

Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al.: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-44.

Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57-65.

#### **VIEW 1,2 2012** (monatlich behandelt)

Heier JS, Brown DM, Chong V, et al.: Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-48.

#### **DENALI 2012** (monatlich behandelt)

Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology* 2012;119(5):1001-10.

**MARINA 2006** (monatlich behandelt)

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.: MARINA Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-31.

**Biswas 2011** (pro re nata)

Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, et al.: Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2011;59(3):191-6.

**SAILOR 2009** (pro re nata)

Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al.: A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(9):1731-9.

**GEFAL 2013** (pro re nata)

Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al.: Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial *Ophthalmology* 2013;120(11):2300-9.

**MANTA 2013** (pro re nata)

Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al.: A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013;97(3):266-71.

**MONT BLANC 2012** (pro re nata)

Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al.: Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 2012;119(5):992-1000.

## **OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung, Indikation: DR**

### **Direkt vergleichende Studien**

#### **DA VINCI 2012**

Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al.: One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658-65.

Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al.: The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(9):1819-26.

### **Studien für indirekte Vergleiche**

#### **RISE/RIDE 2012/13** (monatlich behandelt)

Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al.: Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013.

Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al.: Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801.

#### **BOLT 2010** (OCT-gesteuert)

Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117(6):1078-86.

Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130(8):972-9.

Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Heng LZ, et al. Injection frequency and response to bevacizumab monotherapy for diabetic macular oedema (BOLT Report 5). *Br J Ophthalmol* 2013;97(9):1177-80.

#### **Nepomuceno 2013** (OCT-gesteuert)

Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al.: A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for the Management of Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2013;156(3):502-10.e2.

#### **DRCRN 2010/12** (pro re nata)

Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Aiello LP, et al.: Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117(6):1064-77.e35.

Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Qin H, et al.: Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012; 119(11):2312-8.

**RESTORE 2011/13** (pro re nata)

Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al.: The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4):615-25.

Mitchell P, Bressler N, Tolley K, et al.: Patient-Reported Visual Function Outcomes Improve After Ranibizumab Treatment in Patients With Vision Impairment Due to Diabetic Macular Edema: Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(10):1339-47.

## Anhang B

### Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien

#### Diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens (N=33 Publikationen)

##### Ausschlussgrund: Testgütekriterien nicht ableitbar (N=33)

Ahlers C, Michels S, Beckendorf A, et al.: Three-dimensional imaging of pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration using optical coherence tomography, retinal thickness analysis and topographic angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(10):1233-9.

Alexander P, Mushtaq F, Osmond C, et al.: Microperimetric changes in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Eye* 2012;26(5):678-83.

Bernardes R, Figueira J, Lobo C, et al.: Mapping clinically significant diabetic macular edema. Comparison between stereofundus photography, RTA and OCT. Bologna: Medimond Publishing Co. 2004.

Brancato R, Introini U, Pierro L, et al.: Optical coherence tomography (OCT) angiomatous proliferation (RAP) in retinal. *Eur J Ophthalmol* 2002;12(6):467-72.

Browning DJ, Fraser CM, Clark S: The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115(3):533-39.e2.

Byeon SH, Chu YK, Hong YT, et al.: New insights into the pathoanatomy of diabetic macular edema: angiographic patterns and optical coherence tomography. *Retina* 2012;32(6):1087-99.

Byeon SH, Chu YK, Lee H, et al.: Foveal ganglion cell layer damage in ischemic diabetic maculopathy: correlation of optical coherence tomographic and anatomic changes. *Ophthalmology* 2009;116(10):1949-59.e8.

Ciresi A, Amato MC, Morreale D, et al.: OCT is not useful for detection of minimal diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47(3):259-63.

Cohen SY, Korobelnik JF, Tadayoni R, et al.: Monitoring anti-VEGF drugs for treatment of exudative AMD. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(4):330-34.

Coscas G, Coscas F, Vismara S, et al.: Spectral Domain OCT in age-related macular degeneration: Preliminary results with Spectralis HRA-OCT (R). *Journal Francais D Ophtalmologie* 2008;31(4):353-61.

Degenring RF, Aschmoneit I, Kampeter B, et al.: Optical coherence tomography and confocal scanning laser tomography for assessment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3):354-61.

Estabrook EJ, Madhusudhana KC, Hannan SR, et al.: Can optical coherence tomography predict the outcome of laser photocoagulation for diabetic macular edema? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38(6):478-83.

Gamulescu MA, Panagakis G, Theek C, et al.: Predictive Factors in OCT Analysis for Visual Outcome in Exudative AMD. *J Ophthalmol* 2012;85:1648.

Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, et al.: Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139(5):807-13.



- Goebel W, Kretzchmar-Gross T: Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002;22(6):759-67.
- Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al.: Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105(2):360-70.
- Hong Y, Makita S, Yamanari M, et al.: Three-dimensional visualization of choroidal vessels by using standard and ultra-high resolution scattering optical coherence angiography. *Optics Express* 2007;15(12):7538-50.
- Horii T, Murakami T, Nishijima K, et al.: Optical coherence tomographic characteristics of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2010;150(6):840-8.
- Iranmanesh R, Eandi CM, Peiretti E, et al.: The nature and frequency of neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(1):75-83.
- Kakinoki M, Miyake T, Sawada O, et al.: Comparison of macular thickness in diabetic macular edema using spectral-domain optical coherence tomography and time-domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol* 2012:959721.
- Kashani AH, Keane PA, Dustin L, et al.: Quantitative subanalysis of cystoid spaces and outer nuclear layer using optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(7):3366-73.
- Koleva-Georgieva D, Sivkova N: Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(11):1461-9.
- Krebs I, Binder S, Stolba U: Value of the Optical Coherence Tomography (OCT) for Follow up Examinations after Photodynamic Therapy (PDT). *Spektrum Augenheilkd* 2003; 17(4):164-9.
- Krebs I, Ansari-Shahrezaei S, Goll A, et al.: Activity of neovascular lesions treated with bevacizumab: comparison between optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(6):811-5.
- Krebs I, Binder S, Stolba U, et al.: The value of optical coherence tomography in diagnosis and therapy of age-related macular degeneration. *Spektrum Augenheilkd* 2007;21(1):33-38.
- Kuerzinger GR, Lang GK, Lang GE.: [Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006;223(8):691-5.
- Lecleire-Collet A, Erginay A, Angioi-Duprez K, et al.: A new grading system from color fundus photographs for screening for diabetic retinopathy. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(7):674-87.
- Leuschen JN, Schuman SG, Winter KP, et al.: Spectral-domain optical coherence tomography characteristics of intermediate age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(1):140-50.
- Mackenzie S, Schmermer C, Charnley A, et al.: SDOCT imaging to identify macular pathology in patients diagnosed with diabetic maculopathy by a digital photographic retinal screening programme. *PLoS ONE* 2011;6(5):e14811.
- Park SS, Truong SN, Zawadzki RJ, et al.: High-resolution Fourier-domain optical coherence tomography of choroidal neovascular membranes associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):4200-6.

Pires I, Bernardes RC, Lobo CL, et al.: Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus - Comparison of measurements obtained by retinal thickness analysis and optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2002;120(10):1301-06.

Sayegh RG, Simader C, Scheschy U, et al.: A systematic comparison of spectral-domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence in patients with geographic atrophy. Ophthalmology 2011;118(9):1844-51.

Wolff B, Matet A, Vasseur V, et al.: En Face OCT Imaging for the Diagnosis of Outer Retinal Tubulations in Age-Related Macular Degeneration. J Ophthalmol 2012;542417.

### **OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung (N=31 Publikationen)**

#### **Ausschlussgrund: Behandlungsschema (zum Beispiel „treat and extend“; N=7)**

Abraham P, Yue H, Wilson L.: PIER Year 2: Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150(3):315-24.e1.

Li X, Hu Y, Sun X, et al.: Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in China. *Ophthalmology* 2012;119(10):2087-93.

Lushchik T, Amarakoon S, Martinez-Ciriano JP, et al.: Head to head: Bevacizumab in age-related macular degeneration: a randomized controlled trial on the effect of injections every 4weeks, 6weeks and 8weeks. *Acta Ophthalmol (Oxf)* 2013;91(6):e456-61.

Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al.: PIER Year 1: Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):239-48.

Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al.: EXCITE: Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118(5):831-9.

Tufail A, Patel PJ, Egan C, et al.: ABC Trial: Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459. (6-Wochen Interval)

Wykoff CC, Brown DM, Chen E, et al.: SAVE (Super-dose anti-VEGF) trial: 2.0 mg ranibizumab for recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 1-year results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44(2):121-6.

#### **Ausschlussgrund: Studientyp (nicht randomisierte kontrollierte Studie, die unterschiedliche Behandlungsschemata vergleichen; N=3)**

Gupta B, Adewoyin T, Patel SK, et al.: Comparison of two intravitreal ranibizumab treatment schedules for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011;95(3):386-90. (loading dosage vs prn dosage, retrospective chart review)

Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, et al.: Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31(1):26-30. (prn vs treat and extend)

Krebs I, Binder S, Stolba U, et al.: Optical coherence tomography guided retreatment of photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2005;89(9):1184-7. (OCT vs FAG, N=40)

#### **Ausschlussgrund: Fallserie (N=9)**

Chen CY, Wong TY, Heriot WJ.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):510-2.

Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al.: Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2009;148(3):409-13. (pro re nata)

Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, et al.: LUMIERE: Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina* 2013;33(3):474-81. (pro re nata)

Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al.: PRONTO Year 1: An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):566-83. (OCT-gesteuert)

Gillies MC, Walton R, Simpson JM, et al.: Prospective audit of exudative age-related macular degeneration: 12-month outcomes in treatment-naïve eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5754-60. (pro re nata)

Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al.: A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117(11):2134-40. (treat and extend)

Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al.: SUSTAIN (non-RCT): Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118(4):663-71. (pro re nata)

Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al.: PRONTO Year 2: A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):43-58.e1. (OCT-gesteuert)

Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, et al.: The SECURE study (non-RCT): long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(1):130-9. (pro re nata)

**Ausschlussgrund: Studienendpunkte (nicht für die Fragestellung der Therapiesteuerung verwertbar; N=12)**

Ababneh OH, Yousef YA, Gharaibeh AM, et al.: Intravitreal bevacizumab in the treatment of diabetic ocular neovascularization. *Retina* 2013;33(4):748-55.

Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N, et al.: Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(4):483-9.

Ahmadieh H, Ramezani AR, Bijanzadeh B, et al.: Bevacizumab vs. Combined Bevacizumab and Triamcinolon for Refractory Diabetic Macular Edema: Six-Week Results of a Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 2006.

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/717/CN-00634717/frame.html>.

Ahn J, Woo SJ, Chung H, et al.: The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118(11):2218-26.

Azad R, Sain S, Sharma YR, et al.: Comparison of intravitreal bevacizumab, intravitreal triamcinolone acetate, and macular grid augmentation in refractory diffuse diabetic macular edema: A prospective, randomized study. *Oman J* 2012;5(3):166-70.

Bressler SB, Qin H, Melia M, et al.: Exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(8):1033-40.

Diabetic Retinopathy Clinical Research N: Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(3):283-93.

Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al.: Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):609-14.

Lim JW, Lee HK, Shin MC: Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Ophthalmologica* 2012;227(2):100-6.

Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al.: RESOLVE: Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-405.

Sarraf D, Chan C, Rahimy E, Abraham P: Prospective evaluation of the incidence and risk factors for the development of rpe tears after high- and low-dose ranibizumab therapy. *Retina* 2013;33(8):1551-57.

**Anhang C****Suchstrategien****Diagnostische Genauigkeit des OCT-Verfahrens****Medline (OvidSP) 1946 to July Week 4 2013****Search date: 2013-08-01**

#	Searches	Results
1	exp Macular Degeneration/	16798
2	exp Retinal Degeneration/	30667
3	exp Retinal Neovascularization/	2299
4	exp Choroidal Neovascularization/	4571
5	exp Macula Lutea/	10090
6	((macul* or retina* or choroid*) adj5 degener*).tw.	19456
7	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neovasc*).tw.	8302
8	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neo-vasc*).tw.	13
9	amd.tw.	6775
10	cnv.tw.	4870
11	(subfoveal neovasc* or subfoveal neo-vasc*).tw.	222
12	(extrafoveal neovasc* or extrafoveal neo-vasc*).tw.	9
13	(juxtafoveal neovasc* or juxtafoveal neo-vasc*).tw.	9
14	(occult neovasc* or occult neo-vasc*).tw.	34
15	(classic neovasc* or classic neo-vasc*).tw.	21
16	(chor* neovasc* or chor* neo-vasc*).tw.	5204
17	or/1-16	52679
18	Diabetic Retinopathy/	18815
19	((macula* adj3 edema*) or (macula* adj3 oedem*)).tw.	6547
20	retinopath*.tw.	28414
21	(CME or CSME or CMO or CSMO).tw.	3953
22	(DMO or DME).tw.	1611
23	19 or 20 or 21 or 22	37483
24	diabet*.tw.	383481
25	exp Diabetes Mellitus/	312800
26	24 or 25	435402
27	23 and 26	20052
28	18 or 27	25474
29	17 or 28	72919
30	Tomography, Optical Coherence/	13693
31	Tomography/	9089
32	Tomography, Optical/	1229
33	(optical* adj3 coheren* adj3 tomograph*).tw.	11790
34	OCT.tw.	14678
35	or/30-34	31990
36	29 and 35	6215
37	exp animals/ not humans/	4004664
38	36 not 37	6092
39	di.fs.	1960602

40	"diagnostic techniques and procedures"/ or diagnostic imaging/	32823
41	Diagnostic Techniques, Ophthalmological/	4854
42	exp "Sensitivity and Specificity"/	414546
43	diagnos*.tw.	1526956
44	(sensitivit* and specificit*).tw.	131914
45	(predict* adj3 value*).tw.	79396
46	ROC.tw.	19161
47	accuracy.tw.	199337
48	correlat*.ti.	132144
49	or/39-48	3283052
50	38 and 49	3703
51	remove duplicates from 50	3003
52	(eng or ger).la.	18154384
53	51 and 52	2813

### Medline Daily Update (OvidSP) July 31, 2013

Search date 2013-08-01

#	Searches	Results
1	exp Macular Degeneration/	15
2	exp Retinal Degeneration/	18
3	exp Retinal Neovascularization/	3
4	exp Choroidal Neovascularization/	1
5	exp Macula Lutea/	2
6	((macul* or retina* or choroid*) adj5 degener*).tw.	15
7	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neovasc*).tw.	5
8	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neo-vasc*).tw.	0
9	amd.tw.	7
10	cnv.tw.	6
11	(subfoveal neovasc* or subfoveal neo-vasc*).tw.	0
12	(extrafoveal neovasc* or extrafoveal neo-vasc*).tw.	0
13	(juxtafoveal neovasc* or juxtafoveal neo-vasc*).tw.	0
14	(occult neovasc* or occult neo-vasc*).tw.	0
15	(classic neovasc* or classic neo-vasc*).tw.	0
16	(chor* neovasc* or chor* neo-vasc*).tw.	2
17	or/1-16	34
18	Diabetic Retinopathy/	6
19	((macula* adj3 edema*) or (macula* adj3 oedem*)).tw.	5
20	retinopath*.tw.	14
21	(CME or CSME or CMO or CSMO).tw.	6
22	(DMO or DME).tw.	3
23	19 or 20 or 21 or 22	23
24	diabet*.tw.	260
25	exp Diabetes Mellitus/	161
26	24 or 25	276
27	23 and 26	12
28	18 or 27	13
29	17 or 28	42

30 Tomography, Optical Coherence/	24
31 Tomography/	2
32 Tomography, Optical/	1
33 (optical* adj3 coheren* adj3 tomograph*).tw.	13
34 OCT.tw.	16
35 or/30-34	31
36 29 and 35	6
37 exp animals/ not humans/	1592
38 36 not 37	5

### Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations July 31, 2013

Search date 2013-08-01

#	Searches	Results
1	((macul* or retina* or choroid*) adj5 degener*).tw.	971
2	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neovasc*).tw.	420
3	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neo-vasc*).tw.	2
4	amd.tw.	474
5	cnv.tw.	321
6	(subfoveal neovasc* or subfoveal neo-vasc*).tw.	2
7	(extrafoveal neovasc* or extrafoveal neo-vasc*).tw.	0
8	(juxtafoveal neovasc* or juxtafoveal neo-vasc*).tw.	0
9	(occult neovasc* or occult neo-vasc*).tw.	0
10	(classic neovasc* or classic neo-vasc*).tw.	0
11	(chor* neovasc* or chor* neo-vasc*).tw.	238
12	or/1-11	1544
13	((macula* adj3 edema*) or (macula* adj3 oedem*).tw.	433
14	retinopath*.tw.	1377
15	(CME or CSME or CMO or CSMO).tw.	715
16	(DMO or DME).tw.	404
17	13 or 14 or 15 or 16	2723
18	diabet*.tw.	23170
19	17 and 18	1010
20	12 or 19	2424
21	(optical* adj3 coheren* adj3 tomograph*).tw.	1839
22	OCT.tw.	1820
23	21 or 22	2516
24	20 and 23	239

### PubMed (Subset "Supplied by publisher") www.pubmed.gov

Search Date 2013-08-01

#01	Search (macul*[tw] OR retina*[tw] OR choroid*[tw]) AND degener*[tw]
#02	Search (macul*[tw] OR retina*[tw] OR choroid*[tw]) AND neovasc*[tw]
#03	Search (macul*[tw] OR retina*[tw] OR choroid*[tw]) AND neo-vasc*[tw]
#04	Search AMD[tw] OR CNV[tw]
#05	Search subfoveal neovasc*[tw] OR subfoveal neo-vasc*[tw]
#06	Search extrafoveal neovasc*[tw] OR extrafoveal neo-vasc*[tw]
#07	Search juxtafoveal neovasc*[tw] OR juxtafoveal neo-vasc*[tw]



#08	Search occult neovasc*[tw] OR occult neo-vasc*[tw]
#09	Search classic neovasc*[tw] OR classic neo-vasc*[tw]
#10	Search choroid* neovasc*[tw] OR choroid* neo-vasc*[tw]
#11	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	Search (macula*[tw] AND edema*[tw]) OR (macula*[tw] AND oedem*[tw])
#13	Search retinopath*[tw]
#14	Search CME[tw] OR CSME[tw] OR CMO[tw] OR CSMO[tw]
#15	Search DMO[tw] OR DME[tw]
#16	Search #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	Search diabet*[tw]
#18	Search #16 AND #17
#19	Search #11 OR #18
#20	Search optical*[tw] AND coheren*[tw] AND tomograph*[tw]
#21	Search OCT[tw]
#22	Search #20 OR #21
#23	Search (#19 AND #22)
#24	Search #23 AND publisher[sb]

### Web of Science (Thomson Reuters); Update Status: last updated 2013-07-31

#### Databases:

- Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED): 1945-present
- Social Sciences Citation Index (SSCI): 1975-present
- Arts & Humanities Citation Index (A&HCI): 1975-present
- Conference Proceedings Citation Index- Science (CPCI-S): 1990-present
- Conference Proceedings Citation Index- Social Science & Humanities (CPCI-SSH): 1990-present

<i>Set</i>	<i>Results</i>	
# 31	700	#30 AND #23
# 30	2,299,762	#29 OR #28 OR #27 OR #26 OR #25 OR #24
# 29	306,715	ti=correlat*
# 28	567,678	ts=accuracy
# 27	23,373	ts=ROC
# 26	101,349	ts=(predict* near/3 value*)
# 25	112,217	ts=(sensitivit* and specificit*)
# 24	1,405,095	ts=diagnos*
# 23	3,012	#19 and #22
# 22	30,329	#21 OR #20
# 21	21,567	ts=OCT
# 20	18,555	ts=(optical* near/3 coheren* near/3 tomograph*)
# 19	53,959	#18 OR #11
# 18	21,569	#17 AND #16
# 17	440,825	ts=diabet*
# 16	49,150	#15 OR #14 OR #13 OR #12
# 15	6,119	ts=(DMO or DME)
# 14	8,534	ts=(CME or CSME or CMO or CSMO)
# 13	31,021	ts=retinopath*
# 12	6,874	ts=((macula* near/3 edema*) or (macula* near/3 oedem*))
# 11	35,106	#10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
# 10	6,937	ts=("chor* neovasc*" or "chor* neo-vasc*")

# 9	19	ts=("classic neovasc*" or "classic neo-vasc*")
# 8	33	ts=("occult neovasc*" or "occult neo-vasc*")
# 7	5	ts=("juxtafoveal neovasc*" or "juxtafoveal neo-vasc*")
# 6	6	ts=("extrafoveal neovasc*" or "extrafoveal neo-vasc*")
# 5	310	ts=("subfoveal neovasc*" or "subfoveal neo-vasc*")
# 4	12,490	ts=(AMD or CNV)
# 3	26	ts=((macul* or retina* or choroid*) near/5 "neo-vasc*")
# 2	9,921	ts=((macul* or retina* or choroid*) near/5 neovasc*)
# 1	23,839	ts=((macul* or retina* or choroid*) near/5 degener*)

**Embase (DIMDI) 01.01.1974 - 01.08.2013**

Search date 2013-08-01

<i>Nr</i>	<i>Hits</i>	<i>Suchformulierung</i>
1	23348287	EM74
2	18289	CT D RETINA MACULA DEGENERATION
3	33278	CT D RETINA DEGENERATION
4	3408	CT=RETINA NEOVASCULARIZATION
5	6081	CT=SUBRETINAL NEOVASCULARIZATION
6	5785	CT= RETINA MACULA LUTEA
7	32291	((MACUL* OR RETINA* OR CHOROID*) AND DEGENER*)/SAME SENT
8	11357	((MACUL* OR RETINA* OR CHOROID*) AND NEOVASC*)/SAME SENT
9	40	((MACUL* OR RETINA* OR CHOROID*) AND NEO-VASC*)/SAME SENT
10	14022	AMD OR CNV
11	236	SUBFOVEAL NEOVASC* OR SUBFOVEAL NEO-VASC*
12	12	EXTRAFOVEAL NEOVASC* OR EXTRAFOVEAL NEO-VASC*
13	8	JUXTAFOVEAL NEOVASC* OR JUXTAFOVEAL NEO-VASC*
14	41	OCCULT NEOVASC* OR OCCULT NEO-VASC*
15	21	CLASSIC NEOVASC* OR CLASSIC NEO-VASC*
16	5427	CHOR* NEOVASC* OR CHOR* NEO-VASC*
17	57732	2 TO 16
18	24790	CT=DIABETIC RETINOPATHY
19	11215	(MACULA* AND (OEDEM* OR EDEM*))/SAME SENT
20	48776	RETINOPATH*
21	7382	CME OR CSME OR CMO OR CSMO
22	2166	DMO OR DME
23	64347	19 TO 22
24	616252	DIABET*
25	523867	CT D DIABETES MELLITUS
26	619285	24 OR 25
27	34737	23 AND 26
28	34737	18 OR 27
29	87672	17 OR 28
30	17618	CT D OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY
31	12628	CT= TOMOGRAPHY
32	1264	CT=OPTICAL TOMOGRAPHY
33	18690	(OPTICAL* AND COHEREN* AND TOMOGRAPH*)/SAME SENT
34	21442	OCT

<i>Nr</i>	<i>Hits</i>	<i>Suchformulierung</i>
35	43889	30 TO 34
36	5375	29 AND 35
37	16289953	PPS=HUMAN
38	5191	36 AND 37
39	2357440	QF=DI
40	6792	CT=DIAGNOSTIC PROCEDURES
41	67716	CT=DIAGNOSTIC PROCEDURE
42	112561	CT=DIAGNOSTIC IMAGING
43	183327	CT="SENSITIVITY AND SPECIFICITY"
44	4293214	DIAGNOS*
45	277393	SENSITIVIT* AND SPECIFICIT*
46	152686	(PREDICT* AND VALUE*)/SAME SENT
47	32270	ROC
48	450439	ACCURACY
49	151605	TI=CORRELAT*
50	4749621	39 TO 49
51	2614	38 AND 50
52	20037604	LA=(GERMAN OR ENGLISH)
53	2320	51 AND 52
54	1981	53 NOT SU=MEDLINE

**Embase Alert (DIMDI) 04.06.2013 - 01.08.2013**

Search date 2013-08-01

<i>Nr</i>	<i>Hits</i>	<i>Suchformulierung</i>
1	119747	EA08
2	270	((MACUL* OR RETINA* OR CHOROID*) AND DEGENER*)/SAME SENT
3	109	((MACUL* OR RETINA* OR CHOROID*) AND NEOVASC*)/SAME SENT
4	0	((MACUL* OR RETINA* OR CHOROID*) AND NEO-VASC*)/SAME SENT
5	128	AMD
6	68	CNV
7	0	SUBFOVEAL NEOVASC* OR SUBFOVEAL NEO-VASC*
8	0	EXTRAFOVEAL NEOVASC* OR EXTRAFOVEAL NEO-VASC*
9	0	JUXTAFOVEAL NEOVASC* OR JUXTAFOVEAL NEO-VASC*
10	0	OCCULT NEOVASC* OR OCCULT NEO-VASC*
11	0	CLASSIC NEOVASC* OR CLASSIC NEO-VASC*
12	58	CHOR* NEOVASC* OR CHOR* NEO-VASC*
13	392	2 TO 12
14	102	(MACULA* AND (EDEM* OR OEDEM*))/SAME SENT
15	277	RETINOPATH*
16	73	CME OR CSME OR CMO OR CSMO
17	21	DMO OR DME
18	420	14 TO 17
19	4163	DIABET*
20	198	18 AND 19
21	548	13 OR 20
22	370	(OPTICAL* AND COHEREN* AND TOMOGRAPH*)/SAME SENT

<i>Nr</i>	<i>Hits</i>	<i>Suchformulierung</i>
23	307	OCT
24	461	22 OR 23
25	80	21 AND 24
26	74	25 AND LA=(GER OR ENG)

**Citation tracking forward and backward from the following citations:**

**Updated 2013-07-16; Search date 2013-07-17:**

Virgili G et al 2011 (Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD008081.) and from 9 included studies in this review.

**Citation tracking forward and backward from the following citations:**

**Updated 2013-08-01; Search date 2013-08-02:**

1. Sandhu SS, Talks SJ Correlation of optical coherence tomography, with or without additional colour fundus photography, with stereo fundus fluorescein angiography in diagnosing choroidal neovascular membranes Br J Ophthalmol. 2005 Aug;89(8):967-70.
2. Eter N, Spaide RF. Comparison of fluorescein angiography and optical coherence tomography for patients with choroidal neovascularization after photodynamic therapy. Retina. 2005 Sep;25(6):691-6
3. Salinas-Alamán A, García-Layana A, Maldonado MJ, Sainz-Gómez C, Álvarez-Vidal Using optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in age related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2005 Jul;140(1):23-8.
4. Van de Moere A, Sandhu SS, Talks SJ. Correlation of optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography Br J Ophthalmol. 2006 Mar;90(3):304-6
5. Van Velthoven ME, de Smet MD, Schlingemann RO, Magnani M, Verbraak FD. Added value of OCT in evaluating the presence of leakage in patients with age-related macular degeneration treated with PDT. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 Sep;244(9):1119-23.
6. Talks J, Koshy Z, Chatzinikolas K. Use of optical coherence tomography, fluorescein angiography and indocyaninegreen angiography in a screening clinic for wet age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2007 May;91(5):600-1. Epub 2006 Dec 6.
7. Krebs I, Binder S, Stolba U, Schmid K, Glittenberg C, Brannath W, Goll A. Optical coherence tomography guided retreatment of photodynamic therapy. Br J Ophthalmol. 2005 Sep;89(9):1184-7.

**OCT-Verfahren in der Therapiesteuerung****MEDLINE (via Ovid SP from Wolters Kluwer)****Update status: 1946 to August Week 3 2013; Search date 2013-09-03**

#	Searches	Results
1	exp Macular Degeneration/	16993
2	exp Retinal Degeneration/	30968
3	exp Retinal Neovascularization/	2318
4	exp Choroidal Neovascularization/	4606
5	exp Macula Lutea/	10127
6	((macul* or retina* or choroid*) adj5 degener*).tw.	19715
7	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neovasc*).tw.	8371
8	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neo-vasc*).tw.	13
9	amd.tw.	6883
10	cnv.tw.	4951
11	(subfoveal neovasc* or subfoveal neo-vasc*).tw.	223
12	(extrafoveal neovasc* or extrafoveal neo-vasc*).tw.	9
13	(juxtafoveal neovasc* or juxtafoveal neo-vasc*).tw.	9
14	(occult neovasc* or occult neo-vasc*).tw.	34
15	(classic neovasc* or classic neo-vasc*).tw.	21
16	(chor* neovasc* or chor* neo-vasc*).tw.	5245
17	or/1-16	53180
18	Diabetic Retinopathy/	18919
19	((macula* adj3 edema*) or (macula* adj3 oedem*)).tw.	6590
20	retinopath*.tw.	28700
21	(CME or CSME or CMO or CSMO).tw.	3989
22	(DMO or DME).tw.	1630
23	19 or 20 or 21 or 22	37837
24	diabet*.tw.	387114
25	exp Diabetes Mellitus/	315240
26	24 or 25	439260
27	23 and 26	20195
28	18 or 27	25632
29	17 or 28	73535
30	exp Vascular Endothelial Growth Factors/	40497
31	Vascular Endothelial Growth Factor*.mp.	54761
32	vegf*.mp.	44281
33	(bevacizumab or avastin or ranibizumab or rhufab or lucentis or pegaptanib or macugen or eyelea or aflibercept).mp.	13967
34	or/30-33	66961
35	29 and 34	7133
36	exp animals/ not humans/	4021923
37	35 not 36	6157
38	(case reports or comment or editorial).pt.	2401359
39	37 not 38	4821
40	remove duplicates from 39	3426
41	(eng or ger).la.	18263141
42	40 and 41	3149

**MEDLINE Daily Update (via Ovid SP from Wolters Kluwer)****Update status: August 30, 2013; Search date 2013-09-03**

#	Searches	Results
1	exp Macular Degeneration/	27
2	exp Retinal Degeneration/	33
3	exp Retinal Neovascularization/	4
4	exp Choroidal Neovascularization/	9
5	exp Macula Lutea/	5
6	((macul* or retina* or choroid*) adj5 degener*).tw.	25
7	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neovasc*).tw.	10
8	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neo-vasc*).tw.	0
9	amd.tw.	9
10	cnv.tw.	3
11	(subfoveal neovasc* or subfoveal neo-vasc*).tw.	0
12	(extrafoveal neovasc* or extrafoveal neo-vasc*).tw.	0
13	(juxtafoveal neovasc* or juxtafoveal neo-vasc*).tw.	0
14	(occult neovasc* or occult neo-vasc*).tw.	0
15	(classic neovasc* or classic neo-vasc*).tw.	0
16	(chor* neovasc* or chor* neo-vasc*).tw.	7
17	or/1-16	52
18	Diabetic Retinopathy/	13
19	((macula* adj3 edema*) or (macula* adj3 oedem*)).tw.	8
20	retinopath*.tw.	29
21	(CME or CSME or CMO or CSMO).tw.	5
22	(DMO or DME).tw.	1
23	19 or 20 or 21 or 22	38
24	diabet*.tw.	522
25	exp Diabetes Mellitus/	352
26	24 or 25	569
27	23 and 26	21
28	18 or 27	23
29	17 or 28	66
30	exp Vascular Endothelial Growth Factors/	61
31	Vascular Endothelial Growth Factor*.mp.	94
32	vegf*.mp.	85
33	(bevacizumab or avastin or ranibizumab or rhufab or lucentis or pegaptanib or macugen or eyelea or aflibercept).mp.	26
34	or/30-33	122
35	29 and 34	19
36	exp animals/ not humans/	2421
37	35 not 36	15
38	(case reports or comment or editorial).pt.	2654
39	37 not 38	10
40	remove duplicates from 39	10
41	(eng or ger).la.	17078
42	40 and 41	8

**MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (via Ovid SP from Wolters Kluwer)**

Update status: August 30, 2013; Search date 2013-09-03

#	Searches	Results
1	((macul* or retina* or choroid*) adj5 degener*).tw.	1005
2	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neovasc*).tw.	443
3	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neo-vasc*).tw.	2
4	amd.tw.	501
5	cnv.tw.	340
6	(subfoveal neovasc* or subfoveal neo-vasc*).tw.	2
7	(extrafoveal neovasc* or extrafoveal neo-vasc*).tw.	0
8	(juxtafoveal neovasc* or juxtafoveal neo-vasc*).tw.	0
9	(occult neovasc* or occult neo-vasc*).tw.	0
10	(classic neovasc* or classic neo-vasc*).tw.	0
11	(chor* neovasc* or chor* neo-vasc*).tw.	248
12	or/1-11	1610
13	((macula* adj3 edema*) or (macula* adj3 oedem*)).tw.	460
14	retinopath*.tw.	1446
15	(CME or CSME or CMO or CSMO).tw.	747
16	(DMO or DME).tw.	412
17	13 or 14 or 15 or 16	2835
18	diabet*.tw.	23838
19	17 and 18	1063
20	12 or 19	2536
21	Vascular Endothelial Growth Factor*.mp.	2464
22	vegf*.mp.	3052
23	(bevacizumab or avastin or ranibizumab or rhufab or lucentis or pegaptanib or macugen or eyelea or aflibercept).mp.	1153
24	21 or 22 or 23	4392
25	20 and 24	506
26	(eng or ger).la.	1560417
27	25 and 26	493
28	(editorial or (case* adj3 report)).ti.	20738
29	27 not 28	485
30	(animal* or rat or rats or mouse or mice).ti.	33499
31	29 not 30	458

**Science Citation Index (via Web of Science Thomson Reuters) 1945 – 2013-09-04**

Search date 2013-09-06

Set	Results	
# 30	4,654	(#29) AND Document Types=(Article OR Review)
# 29	5,143	#27 not #28
# 28	1,861,608	ti=(animal* or rat or rats or mouse or mice or rabbit* or "dogs" or ("dog" not "german society of ophthalmology") or pig or pigs)
# 27	5,695	#24 not #25 not #26
# 26	165	(#24) AND Document Types=(Editorial Material)
# 25	220,240	ti=((case* near report) or editorial)
# 24	5,877	(#23) AND Language=(English OR German)
# 23	5,969	#22 AND #19

# 22	64,287	#21 OR #20
# 21	12,711	ts=(bevacizumab or avastin or ranibizumab or rhufab or lucentis or pegaptanib or macugen or eyelea or aflibercept)
# 20	55,856	ts=("Vascular Endothelial Growth Factor*" or vegf*)
# 19	52,061	#18 OR #11
# 18	21,151	#17 AND #16
# 17	432,682	ts=diabet*
# 16	47,239	#15 OR #14 OR #13 OR #12
# 15	5,738	ts=(DMO or DME)
# 14	7,591	ts=(CME or CSME or CMO or CSMO)
# 13	30,454	ts=retinopath*
# 12	6,850	ts=((macula* near/3 edema*) or (macula* near/3 oedem*))
# 11	33,599	#10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
# 10	6,874	ts=("chor* neovasc*" or "chor* neo-vasc*")
# 9	19	ts=("classic neovasc*" or "classic neo-vasc*")
# 8	31	ts=("occult neovasc*" or "occult neo-vasc*")
# 7	5	ts=("juxtafoveal neovasc*" or "juxtafoveal neo-vasc*")
# 6	6	ts=("extrafoveal neovasc*" or "extrafoveal neo-vasc*")
# 5	302	ts=("subfoveal neovasc*" or "subfoveal neo-vasc*")
# 4	11,404	ts=(AMD or CNV)
# 3	21	ts=((macul* or retina* or choroid*) near/5 "neo-vasc*")
# 2	9,852	ts=((macul* or retina* or choroid*) near/5 neovasc*)
# 1	23,381	ts=((macul* or retina* or choroid*) near/5 degener*)

**PubMed (Subset Supplied by Publisher) [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)**

**Search date 2013-09-12**

<i>Search Query</i>	<i>Items found</i>
#1 Search (macul*[tw] OR retina*[tw] OR choroid*[tw]) AND degener*[tw]	29271
#2 Search (macul*[tw] OR retina*[tw] OR choroid*[tw]) AND neovasc*[tw]	12708
#3 Search (macul*[tw] OR retina*[tw] OR choroid*[tw]) AND neo-vasc*[tw]	31
#4 Search AMD[tw] OR CNV[tw]	9948
#5 Search subfoveal neovasc*[tw] OR subfoveal neo-vasc*[tw]	95
#6 Search extrafoveal neovasc*[tw] OR extrafoveal neo-vasc*[tw]	6
#7 Search juxtafoveal neovasc*[tw] OR juxtafoveal neo-vasc*[tw]	241
#8 Search occult neovasc*[tw] OR occult neo-vasc*[tw]	24
#9 Search classic neovasc*[tw] OR classic neo-vasc*[tw]	5
#10 Search choroid* neovasc*[tw] OR choroid* neo-vasc*[tw]	14
#11 Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	40402
#12 Search (macula*[tw] AND edema*[tw]) OR (macula*[tw] AND oedem*[tw])	7870
#13 Search retinopath*[tw]	35948
#14 Search CME[tw] OR CSME[tw] OR CMO[tw] OR CSMO[tw]	4619
#15 Search DMO[tw] OR DME[tw]	1945
#16 Search #12 OR #13 OR #14 OR #15	46221
#17 Search diabet*[tw]	444842
#18 Search #16 AND #17	25435
#19 Search #11 OR #18	62486
#21 Search Vascular Endothelial Growth Factor*[tw]	49015



#22	Search vegf*[tw]	79281
#23	Search bevacizumab[tw] OR avastin[tw] OR ranibizumab[tw] OR rhufab[tw] OR lucentis[tw] OR pegaptanib[tw] OR macugen[tw] OR eyelea[tw] OR aflibercept[tw]	9724
#24	Search #21 OR #22 OR #23	98066
#25	Search #19 AND #24	5893
#26	Search #25 AND publisher[sb]	130

**Cochrane Library (Wiley Online Library)**

Search Date: 2013-09-17

<i>ID</i>	<i>Search</i>
#1	MeSH descriptor: [Macular Degeneration] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Retinal Degeneration] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Retinal Neovascularization] explode all trees
#4	MeSH descriptor: [Choroidal Neovascularization] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Macula Lutea] explode all trees
#6	((macul* or retina* or choroid*) near/5 degener*)
#7	((macul* or retina* or choroid*) near/5 neovasc*)
#8	((macul* or retina* or choroid*) near/5 (neo next vasc*))
#9	amd
#10	cnv
#11	(subfoveal next neovasc*) or (subfoveal next neo next vasc*)
#12	(extrafoveal next neovasc*) or (extrafoveal next neo next vasc*)
#13	(juxtafoveal next neovasc*) or (juxtafoveal next neo next vasc*)
#14	(occult next neovasc*) or (occult next neo next vasc*)
#15	(classic next neovasc*) or (classic next neo next vasc*)
#16	(chor* next neovasc*) or (chor* next neo next vasc*)
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or
#18	MeSH descriptor: [Diabetic Retinopathy] this term only
#19	(macula* near/3 edema*) or (macula* near/3 oedem*)
#20	retinopath*
#21	CME or CSME or CMO or CSMO
#22	DMO or DME
#23	#19 or #20 or #21 or #22
#24	diabet*
#25	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees
#26	#24 or #25
#27	#23 and #26
#28	#18 or #27
#29	#17 or #28
#30	MeSH descriptor: [Vascular Endothelial Growth Factors] explode all trees
#31	Vascular next Endothelial next Growth next Factor*
#32	vegf*
#33	bevacizumab or avastin or ranibizumab or rhufab or lucentis or pegaptanib or macugen or eyelea or aflibercept
#34	#30 or #31 or #32 or #33
#35	#29 and #34