

Wertigkeit der optischen Kohärenztomographie im Vergleich zur Fluoreszenzangiographie in der Diagnostik der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)

Heidi Stürzlinger, Barbara Fröschl, Dieter Genser

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Wertigkeit der optischen Kohärenztomographie im
Vergleich zur Fluoreszenztomographie in der Diagnostik
der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)**

Heidi Stürzlinger, Barbara Fröschl, Dieter Genser

Der vorliegende Bericht hat ein unabhängiges Gutachterverfahren durchlaufen.

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

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

Herausgeber:

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

Dr. Alric Rüter

Dr. Britta Göhlen

DAHTA@DIMDI

Waisenhausgasse 36 - 38a

50676 Köln

Telefon: 0221 / 4724 - 525

Telefax: 0221 / 4724 - 340

E-Mail: dahta@dimdi.de

Internet: www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 51

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2007

© DIMDI. Köln, 2007. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnisse	1
1.1	Tabellenverzeichnis.....	1
1.2	Abbildungsverzeichnis.....	1
1.3	Abkürzungsverzeichnis.....	2
1.4	Glossar.....	3
2	Zusammenfassung	6
3	Abstract (englische Zusammenfassung)	7
4	Kurzfassung	8
4.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	8
4.2	Wissenschaftlicher Hintergrund.....	8
4.3	Forschungsfragen.....	9
4.4	Methodik.....	9
4.5	Ergebnisse.....	9
4.6	Diskussion.....	10
4.7	Schlussfolgerungen / Empfehlungen.....	11
5	Summary (englische Kurzfassung)	12
5.1	Health political background.....	12
5.2	Scientific background.....	12
5.3	Research questions.....	12
5.4	Methods.....	12
5.5	Results.....	13
5.6	Discussion.....	13
5.7	Conclusions / Recommendations.....	14
6	Hauptdokument	15
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	15
6.2	Wissenschaftlicher Hintergrund.....	16
6.2.1	Definition und Symptomatik.....	16
6.2.2	Pathogenese und Klassifizierung.....	16
6.2.3	Risikofaktoren und Epidemiologie.....	17
6.2.4	Diagnostik.....	18
6.2.4.1	Angiographische Untersuchungsmethoden.....	18
6.2.4.2	Optische Kohärenztomographie (OCT).....	18
6.2.5	Therapie.....	19
6.3	Forschungsfragen.....	19
6.4	Methodik.....	19
6.4.1	Suchstrategie und Datenquellen.....	19
6.4.2	Selektionskriterien.....	20
6.4.2.1	Erstselektion.....	20
6.4.2.2	Zweitselektion.....	21
6.4.2.2.1	Medizinische Volltexte.....	21
6.4.2.2.2	Ökonomische Volltexte.....	22
6.4.2.2.3	Volltexte zu ethischen bzw. sozialen Aspekten und zu juristischen Aspekten.....	23
6.4.3	Bewertung der Studienqualität.....	23
6.4.3.1	Medizinische Volltexte.....	23
6.4.3.2	Ökonomische Volltexte.....	23
6.4.4	Datenauswertung und Datensynthese.....	24
6.4.4.1	Medizinische Volltexte.....	24
6.4.4.2	Ökonomische Volltexte.....	24
6.4.4.3	Ethische bzw. soziale und juristische Aspekte.....	24
6.5	Ergebnisse.....	24

6.5.1	Ergebnisse der Erstselektion	24
6.5.2	Ergebnisse der Zweitselektion	24
6.5.3	Ergebnisse der Handsuche	24
6.5.4	Darstellung des Selektionsprozesses	24
6.5.5	Ergebnisse der medizinischen Bewertung	25
6.5.6	Ergebnisse der ökonomischen Bewertung	28
6.5.6.1	Ergebnisse der Kostenwirksamkeitsanalysen zum AMD-Screening	28
6.5.6.2	Tarife der Untersuchungen für Deutschland	29
6.5.7	Ethische / soziale Aspekte	30
6.5.8	Juristische Aspekte	30
6.6	Diskussion	30
6.6.1	Diskussion medizinischer Aspekte	30
6.6.2	Diskussion ökonomischer Aspekte	32
6.6.3	Diskussion ethischer bzw. sozialer Aspekte	32
6.6.4	Diskussion juristischer Aspekte	33
6.7	Schlussfolgerungen / Empfehlungen	33
7	Literaturverzeichnis	34
8	Anhang	40
8.1	Dokumentation der Literaturrecherche	40
8.1.1	Schlagworte	40
8.1.2	Datenbanken	40
8.1.3	Suchstrategie	40
8.2	Tabellen	48
9	Danksagung	58

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen.....	21
Tabelle 2:	Selektionskriterien für die medizinischen Volltexte.	21
Tabelle 3:	Selektionskriterien für die ökonomischen Volltexte.	22
Tabelle 4:	Literaturrecherche in den HTA- / Cochrane-Datenbanken.	40
Tabelle 5:	Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken.....	40
Tabelle 6:	Giovannini et al. ²⁴	48
Tabelle 7:	Hassenstein et al. ^{29, 30}	49
Tabelle 8:	Ting et al. ⁹⁶	50
Tabelle 9:	Kim et al. ⁴⁸	51
Tabelle 10:	Sato et al. ⁷⁵	53
Tabelle 11:	Hughes et al. ⁴²	54
Tabelle 12:	Sandhu et al. ⁷⁴	55
Tabelle 13	Qualitätsbewertung der medizinischen Texte anhand der in 6.4.2.2.1 (Medizinische Volltexte) genannten Kriterien.....	57

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Vereinfachte Darstellung der Suchstrategie in der Superbase.....	20
Abbildung 2:	Darstellung des Selektionsprozesses.	25

1.3 Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
BADC	Bundesverband Augenärztlicher Diagnostik Center
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.
CME	Zystoides Makulaödem
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EVPI	Expected value of perfect information
FA	Fluoreszenzangiograph(ie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
GBP	Britische Pfund
HTA	Health Technology Assessment
ICG	Indozyaningrünangiographie
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MPS	Macular Photocoagulation Study (Studie)
NCCHTA	National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
NHS	National Health Service
nm	Nanometer
NPV	Negativer prädiktiver Wert
OCT	Optical coherence tomography / Optische Kohärenztomographie
PED	Pigment epithelial detachment (Pigmentepithelabhebung)
PEDF	Pigment epithelium derived factor / Wachstumsfaktor
PPV	Positiver prädiktiver Wert
QALY	Quality-adjusted life-years / Qualitätsbereinigtes Lebensjahr
RCT	Randomized controlled trial / Randomisierte kontrollierte Studie
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
USA	United States of America / Vereinigte Staaten von Amerika
VEGF	Vascular endothelium growth factor / Wachstumsfaktor
vgl.	vergleiche

1.4 Glossar

Atrophie	Rückbildung eines Organs oder Gewebes durch Verkleinerung der Zellen oder Abnahme der Zellzahl.
Augeninnendruck	Der auf der Auginnenwand lastende Druck.
Bruch'sche Membran	Basalmembran der Choroidea (Aderhaut), an der Grenze zum Pigmentepithel der Netzhaut.
Choroidea	Aderhaut.
Choroidale Neovaskularisation (CNV)	Gefäßneubildung, die von der Aderhaut ausgeht.
Cornea	Hornhaut.
Direkte Kosten	In Geldeinheiten bewerteter Ressourcenverbrauch, der in unmittelbarem Zusammenhang mit der medizinischen Versorgung anfällt, z. B. für ambulante und stationäre Leistungen, für Arznei-, Heil- und Hilfsmittel oder für häusliche Pflege und Hilfe.
Diskontierung	Verfahren, bei dem zukünftige Kosten und Effekte, die unmittelbar aus der medizinischen Leistung resultieren, auf den heutigen Zeitpunkt kleiner gerechnet werden. Der Diskontsatz kann sich an unterschiedlichen Größen (z. B. der Rendite langfristiger Staatspapiere oder staatlicher Vorgaben) orientieren und liegt in der Praxis meist zwischen 3 % und 5 %.
Drusen	Glasig-transparente Ablagerungen in der Bruch'schen Membran im Auge zwischen retinalem Pigmentepithel und Choriokapillaris (frühe Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)).
Effektivität	Grad für das Erreichen eines bestimmten Outputs in einer allgemeinen Patientenpopulation, die eine bestimmte Behandlung / Untersuchungsmethode unter tatsächlichen oder durchschnittlichen Gebrauchsbedingungen im Fall einer bestimmten medizinischen Fragestellung erhält.
Effizienz	Wahl der Alternative, die bei einem vorgegebenen Mitteleinsatz den höchsten Zielerreichungsgrad erlangt oder die bei einem vorgegebenen Ziel die geringsten Mittel benötigt (Minimal- bzw. Maximalprinzip). Die Effizienz beinhaltet die Gegenüberstellung von Kosten (Mittelsatz) und Nutzen (medizinischer Output) im Gegensatz zur Effektivität.
Epidemiologie	Wissenschaft über die Verteilung von Krankheiten in der Bevölkerung.
Evidenzbasierte Medizin (EbM)	EbM ist die bewusste, ausdrückliche und verständliche Nutzung der jeweils besten Evidenz bei Entscheidungen über die Versorgung individueller Patienten.
Exsudative altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	Feuchte Form der AMD, gekennzeichnet durch choroidale Neovaskularisationen bzw. Abhebung des retinalen Pigmentepithels bzw. Risse des retinalen Pigmentepithels bzw. disziforme Narbe als Endstadium.
Extrafoveal	Außerhalb des Zentrums der Fovea (siehe dort) gelegen.
Falsch negativ	Der Anteil der vom infrage stehenden Verfahren als negativ befundenen Ergebnisse an den vom Goldstandard (siehe Referenzstandard) als positiv erkannten.
Falsch positiv	Der Anteil der vom infrage stehenden Verfahren als positiv befundenen Ergebnisse an den vom Goldstandard als negativ erkannten.
Feuchte Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)	Siehe exsudative Form der AMD.
Fovea centralis	Vertiefte zentrale Stelle des gelben Flecks (Macula lutea, siehe auch Makula) der Netzhaut, Ort des schärfsten Sehens.
Fundus	Augenhintergrund.
Ganglienzelle	Nervenzelle.

Fortsetzung: Glossar

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	Der G-BA ist ein Gremium der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten, Krankenkassen und Krankenhäusern. Seine Aufgabe ist, zu konkretisieren, welche ambulanten oder stationären medizinischen Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sind und somit zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung gehören.
Geographische Atrophie	Bezeichnung für Schäden des retinalen Pigmentepithels, die bei der trockenen Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) im Spätstadium auftreten.
Glaukom	Grüner Star; neurodegenerative Erkrankung, bei der es zu einem langsam fortschreitenden Abbau der Nervenzellen der Netzhaut kommt.
Goldstandard	Siehe Referenzstandard.
Indirekte Kosten	Verluste in der gesamtwirtschaftlichen Produktion, die durch krankheitsbedingte verminderte Arbeitsfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigen Tod verursacht werden.
Intraokulärer Druck	Siehe Augeninnendruck.
Inzidenz	Das epidemiologische Maß für die Zahl neuer Krankheitsfälle bzw. neu erkrankter Patienten in einer Population innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne.
Juxtafoveal	Nahe dem Zentrum der Fovea (siehe dort) gelegen.
Katarakt	Grauer Star; Trübung der Augenlinse (je nach Lokalisation als nukleärer, subkapsulärer etc. Katarakt bezeichnet).
Klassische Form der choroidalen Neovaskularisation (CNV)	Form der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration (AMD) mit CNV, die fluoreszenzangiographisch definiert ist (siehe auch 6.2.4.1 Angiographische Untersuchungsmethoden).
Kostenwirksamkeitsanalyse / Kosteneffektivitätsanalyse	Form der ökonomischen Evaluation, die die monetären Kosten und Effekte einer medizinischen Intervention dem nicht-monetär bewerteten Behandlungserfolg gegenüberstellt. Dieser kann z. B. in gewonnenen Lebensjahren (Wirksamkeit) oder qualitätsbereinigten Lebensjahren (Nutzwert) dargestellt werden.
Krankheitskostenanalyse	Sozioökonomische Untersuchung, die eine Analyse der ökonomischen Auswirkungen einer Erkrankung umfasst. Es sollen alle Kostenfaktoren erfasst werden, die im Rahmen dieser Erkrankungen entstehen. Keine vergleichenden Untersuchungen, deshalb handelt es sich um eine partielle ökonomische Evaluation.
Makula (Macula lutea)	Gelber Fleck der Netzhaut des Auges, enthält die Fovea centralis.
Makulaforamen	Makulaloch.
Metamorphopsie	Sehstörung mit veränderter Wahrnehmung von Gegenständen.
Miliare Drusen	Hirsekorngroße harte Ablagerungen in der Bruch'schen Membran.
Negativer prädiktiver Wert (NPV)	Anteil der Personen mit negativem Testergebnis, bei denen die gesuchte Krankheit tatsächlich nicht vorliegt. Dieser Wert hängt von der Prävalenz, der Sensitivität und der Spezifität der Erkrankung in der untersuchten Gruppe ab.
Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	Feuchte Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) mit choroidalen Neovaskularisationen.
Notch	Eindellung.
Okkulte Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)	Form der exsudativen AMD mit chorioidaler Neovaskularisation (CNV), die fluoreszenzangiographisch definiert ist (siehe auch 6.2.4.1 Angiographische Untersuchungsmethoden).
Opazität	Optischer Durchlassungsgrad eines Stoffs.
Papille (Papilla nervi optici)	Sehnervenpapille; Austrittsstelle der Sehnervenfasern aus der Netzhaut und dem Augapfel (blinder Fleck).
Perimetrie	Gesichtsfelduntersuchung.

Fortsetzung: Glossar

Positiver prädiktiver Wert (PPV)	Anteil der Personen mit positivem Testergebnis, bei denen die gesuchte Krankheit auch tatsächlich vorliegt. Dieser Wert hängt von der Prävalenz, der Sensitivität und der Spezifität der Erkrankung in der untersuchten Gruppe ab.
Prävalenz	Anzahl der Erkrankungsfälle einer bestimmten Erkrankung bzw. Häufigkeit eines bestimmten Merkmals zu einem bestimmten Zeitpunkt (Punktprävalenz) oder innerhalb einer bestimmten Zeitperiode (Periodenprävalenz).
Quality-adjusted life-year (QALY)	Ein QALY ist ein bei vollständiger Gesundheit verbrachtes Lebensjahr. Beruht auf einem Konzept, bei dem die Zeit, die in einem Gesundheitszustand verbracht wird, multiplikativ mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewichtet wird, die diesem Gesundheitszustand, meist aus der Sicht des Patienten oder der Allgemeinbevölkerung, zugeordnet wird.
Referenzstandard	Bei der Erfassung der Testgenauigkeit von diagnostischen Tests gilt als Referenzstandard das Verfahren, das die derzeit beste zur Verfügung stehende Methode beschreibt und an dem neue bzw. alternative Methoden gemessen werden.
Retina	Netzhaut.
Richtig-negativ	Der Anteil der vom infrage stehenden Verfahren als negativ befundenen Ergebnisse an den vom Goldstandard als negativ erkannten.
Richtig-positiv	Der Anteil der vom infrage stehenden Verfahren als positiv befundenen Ergebnisse an den vom Goldstandard als positiv erkannten.
Sensitivität	Anteil der Personen mit positivem Testergebnis unter allen Erkrankten einer Stichprobe. Die Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit einem diagnostischen Test die Kranken auch als krank zu identifizieren. Eine hohe Sensitivität wird angestrebt, wenn eine Erkrankung mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden soll.
Sensitivitätsanalyse	Methode, mit deren Hilfe untersucht wird, welchen Einfluss Variationen in den Annahmen oder fehlende Präzision in den Schätzungen von Variablen auf das Ergebnis einer (ökonomischen) Evaluation haben. Unterschieden werden einfache Sensitivitätsanalysen, bei denen eine Variable oder Annahme geändert wird, und multiple Sensitivitätsanalysen, bei denen mehrere Annahmen oder Variablen simultan variiert werden.
Spezifität	Die Spezifität ist die Fähigkeit, ausschließlich Personen mit fraglichen Erkrankungen zu erfassen. Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit einem diagnostischen Test Nicht-Erkrankte korrekt zu identifizieren. Eine hohe Spezifität wird angestrebt, wenn eine Erkrankung mit großer Sicherheit bestätigt werden soll.
Staining	Färbung.
Standardabweichung (SD)	Maß für die Streuung der Werte. Das Quadrat der Standardabweichung (die Varianz) ist die durchschnittliche quadratische Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert.
Subfoveal	Unter der Fovea (siehe dort) gelegen.
Subretinal	Unter der Retina (siehe dort) gelegen.
Trockene Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)	Spätes Stadium der AMD mit geographischer Atrophie des retinalen Pigmentepithels.

2 Zusammenfassung

Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist in den industrialisierten Ländern die Hauptursache für Blindheit und hochgradige Sehbehinderung. In Deutschland ist sie die häufigste Ursache für den Bezug von Blindengeld.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die AMD ist eine Erkrankung der Netzhaut des Auges, bei der es zu einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten in der Makula kommt. Die Folge können Sehstörungen sein, die bis zum Ausfall des zentralen Gesichtsfeldes führen können. Man unterscheidet ein frühes von einem späten Stadium, wobei im späten Stadium wiederum eine trockene von einer feuchten Form differenziert wird. Während bei der trockenen Form keine Therapie etabliert ist, stehen für die feuchte Form der AMD wirksame Therapieverfahren zur Verfügung, für deren Einsatz teilweise eine genaue Diagnostik erforderlich ist. Als Goldstandard in der Diagnostik der AMD gilt die Fluoreszenzangiographie (FA), eine invasive Untersuchung mit intravenöser Verabreichung eines Farbstoffs. Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein neueres, nicht-invasives bildgebendes Untersuchungsverfahren.

Fragestellung

In diesem HTA-Bericht soll geklärt werden, wie die Effektivität und Effizienz der OCT im Vergleich zur FA zu beurteilen und welche ethischen, sozialen bzw. juristischen Aspekte zu berücksichtigen sind.

Methodik

Die systematische Literatursuche (34 internationale Literaturdatenbanken) ergab 2324 Zusammenfassungen. Nach einem zweiteiligen Selektionsprozess verblieben acht bewertete Publikationen.

Ergebnisse

Die Anzahl an Studien, die einen Vergleich zwischen OCT und FA bei AMD-Patienten durchführen, ist noch äußerst limitiert, und die Qualität dieser Arbeiten ist überwiegend nicht zufrieden stellend. Die Anzahl der untersuchten AMD-Patienten beträgt bei vier Arbeiten unter 35 und bei lediglich einer Arbeit über 100. Es handelt sich außerdem überwiegend um sehr selektierte Patientenkollektive. Zur ökonomischen Frage der Effizienz kann über die Literatursuche keine Analyse identifiziert werden.

Diskussion

Insgesamt zeigen die Arbeiten einheitlich, dass die OCT die FA derzeit nicht ersetzen kann. Es werden jedoch durch die OCT zusätzliche diagnostische Erkenntnisse gewonnen, und es können teilweise nicht eindeutige FA-Befunde geklärt werden. Die OCT erscheint deshalb als Ergänzung zur FA in vielen Fällen sinnvoll. Hinsichtlich der Kosten für die beiden Untersuchungen zeigt sich, dass die OCT-Untersuchung in Deutschland für den Patienten durchschnittlich teurer ist als eine FA.

Schlussfolgerung

Es sollte in zukünftigen Studien gezeigt werden, ob die Diagnostik mittels OCT auch bezüglich der Therapieentscheidung zusätzlich zur FA relevante Informationen bringt bzw. in zu definierenden Fällen die FA ersetzen kann. Dabei wäre wünschenswert, entsprechend große Patientenkollektive zu untersuchen, um relevante Fragestellungen auch mit der notwendigen statistischen Sicherheit beantworten zu können. Aufbauend auf diesen Ergebnissen, kann dann eine ökonomische Modellrechnung zur vergleichenden Beurteilung der Effizienz der OCT durchgeführt werden.

3 Abstract

Background

In industrialised nations age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of blindness and severe visual impairment. AMD is a disease of the retina characterized by the accumulation of metabolic products in the macula. In early stages drusen and pigment disorders occur, in late stages a dry form is distinguished from the exsudative form with choroidal neovascularisation. AMD causes vision disorders such as blurred vision of the central part of the visual field, leading finally to a dark spot. Several therapies are available for the exsudative form, however an exact diagnosis is partially essential. The gold standard for the diagnosis of AMD is fluorescein angiography (FA), an invasive investigation with intravenous application of a dye. Optical coherence tomography (OCT) is a more recent non-invasive procedure.

Objectives

The aim of this HTA report is to investigate the efficacy and efficiency of OCT compared to FA. Ethical, societal and legal aspects are also considered.

Methods

A systematic literature search was performed in 34 international databases which yielded 2324 articles. Eight publications were included for assessment, according to predefined selection criteria.

Results

The number of studies investigating OCT compared to FA in patients with AMD is presently very limited and the quality of the studies is generally low. The number of investigated patients is below 35 in four publications and in only one publication it is above 100. Moreover in most of the articles very selected patient groups are studied. Economic studies concerning the efficiency of OCT compared to FA cannot be identified.

Discussion

Even though the patient groups investigated and the objectives of the studies are very heterogenous, all publications uniformly show that OCT cannot replace FA. However, OCT yields additional diagnostic findings and may verify unclear findings of FA. Therefore the application of OCT in addition to FA is useful in many cases. With regard to costs German patients on average currently have to pay more for performing OCT than for performing FA.

Conclusion

Future studies have to show whether OCT may give diagnostic information essential for therapeutic decisions in addition to FA and whether it can replace FA in selected cases. The number of patients included in these studies should be high enough to answer relevant questions with sufficient statistical power. An economic model calculation can be built upon the resulting findings.

4 Kurzfassung

4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die altersbedingte (auch altersabhängige oder alterskorrelierte) Makuladegeneration (AMD) ist eine Erkrankung der Netzhaut im Auge, die dazu führt, dass die Betroffenen die Mitte des Gesichtsfeldes verschwommen oder verzerrt wahrnehmen oder nur einen dunklen Fleck sehen. Weltweit sind 25 bis 30 Millionen Menschen von AMD betroffen. In den industrialisierten Ländern ist die AMD die Hauptursache für Blindheit und hochgradige Sehbehinderung. In Deutschland ist sie der häufigste Grund für den Bezug von Blindengeld.

Früherkennung spielt insbesondere hinsichtlich der aggressiveren feuchten Verlaufsform der AMD eine entscheidende Rolle, da diese durch verschiedene Therapien zum Stillstand gebracht werden kann. Zur eindeutigen Diagnose der AMD kommen primär die Fluoreszenzangiographie (FA; sie gilt als Goldstandard) und die optische Kohärenztomographie (OCT) infrage. Die FA wird bei Vorliegen konkreter Verdachtsmomente (wie z. B. erhöhten Augeninnendruck) erstattet, ansonsten kann sie als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) in Anspruch genommen werden. Die OCT wird von der gesetzlichen Krankenversicherung im ambulanten Bereich derzeit nicht und im stationären Bereich nur bei konkreten Verdachtsmomenten erstattet.

4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die AMD ist eine Stoffwechselstörung der Photorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels mit Ansammlung von Lipofuszingranula in den Pigmentepithelzellen und Ablagerungen in der Bruch'schen Membran (die innerste Schicht der Aderhaut, die direkt an das weiter innen gelegene Pigmentepithel der Netzhaut angrenzt). Die Makula (gelber Fleck) ist der Ort der Retina, der die höchste Dichte an Photorezeptoren enthält und deshalb für das schärfste Sehen verantwortlich ist. Ein gestörter Abtransport von Stoffwechselprodukten mit Ablagerungen und Veränderungen in der Struktur der Bruch'schen Membran stehen pathogenetisch am Anfang der AMD.

Man unterscheidet bei der AMD frühe und späte Stadien. Die frühen Stadien der Erkrankung sind gekennzeichnet durch das Auftreten von Drusen und umschriebenen Pigmentierungsstörungen, die im Allgemeinen nicht zu Sehbeeinträchtigungen führen. Bei den späten Stadien unterscheidet man die trockene Form mit einem langsamen Untergang des retinalen Pigmentepithels, der Aderhautkapillaren und der äußeren Schichten der Netzhaut sowie die feuchte (exsudative) Form. Letztere zeigt Gefäßneubildungen (choroidale Neovaskularisationen, CNV), Abhebungen und Risse des retinalen Pigmentepithels und im Endstadium eine disziforme Narbe. Insbesondere bei der Entstehung von Gefäßneubildungen sind Wachstumsfaktoren wie der „vascular endothelium growth factor“ (VEGF) wesentlich beteiligt.

Bei der trockenen Form der AMD treten Sehstörungen (veränderte Wahrnehmung von Gegenständen) oft nur langsam auf, während die bei der feuchten Form auftretenden Veränderungen sehr schnell ablaufen können und dann dementsprechend auch zu einer schnellen Sehverschlechterung führen. Da die zentrale Sehkraft betroffen ist, können in späteren Stadien Aktivitäten des täglichen Lebens (Lesen, Erkennen von Gesichtern, Autofahren) nicht mehr ausgeführt werden. Blindheit durch AMD tritt selten vor dem 70. und am häufigsten nach dem 80. Lebensjahr auf.

Zu den bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung einer AMD zählt neben dem Alter eine positive Familienanamnese. Die Bedeutung genetischer Faktoren konnte in den letzten Jahren nachgewiesen werden. Rauchen ist der am besten etablierte Umwelt- bzw. Lebensstilfaktor, der das Risiko für die AMD erhöht.

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung der AMD sollen eine Anamnese (hinsichtlich Verschlechterung des Sehvermögens oder Metamorphopsien), Sehschärfenbestimmung, Spaltlampenuntersuchung und möglichst eine binokulare Untersuchung der Makula erfolgen. Zum frühzeitigen Erkennen von Sehstörungen wird der Amsler-Test verwendet. Als Goldstandard in der Diagnostik der AMD gilt die FA. Dabei wird ein gelbgrün fluoreszierender Farbstoff intravenös verabreicht und die Verteilung in den Gefäßen des Auges instrumentell beobachtet. Diese Untersuchung ist wesentlich für die genaue Einteilung der neovaskulären Form der AMD in klassisch und okkult bzw. in Zwischenformen. Die Invasivität der Untersuchung und das mögliche Auftreten allergischer Reaktionen sind wesentliche Nachteile.

Im Gegensatz dazu ist die OCT ein nicht-invasives, risikofreies, einfach und schnell durchführbares bildgebendes Untersuchungsverfahren, das Laserlicht mit einer Wellenlänge von 820 nm zur Messung der Lichtreflektivität in intraokulärem Gewebe verwendet. Die Netzhaut wird zweidimensional dargestellt.

Während bei der frühen AMD die Behandlungsmöglichkeiten beschränkt sind, stehen für die neovaskuläre Form mit der thermischen Laserkoagulation und der photodynamischen Therapie etablierte Verfahren der Behandlung zur Verfügung. In der letzten Zeit hat sich die Behandlung mit Medikamenten, die die Angiogenese hemmen (Steroidderivate bzw. Antikörper wie beispielsweise Anecortave Acetat, Triamcinolon, Pegaptanib, Ranibizumab, Bevacizumab), zunehmend etabliert, wobei Fragen zu Dosierung, Applikationsintervall, Gesamtdauer der Therapie und Langzeitsicherheit in derzeit laufenden Studien bearbeitet werden. Da Effektivität und Effizienz der diversen Therapien vom jeweiligen Subtyp und vom Stadium der AMD abhängig sein können, ist eine genaue Diagnostik erforderlich.

4.3 Forschungsfragen

Im Rahmen dieses Berichts werden folgende Forschungsfragen festgelegt:

- Wie ist die Effektivität der OCT im Vergleich zur FA zu beurteilen?
- Wie ist die Effizienz der OCT im Vergleich zur FA zu beurteilen?
- Welche ethischen, sozialen bzw. juristischen Aspekte sind zu berücksichtigen?

4.4 Methodik

Vorliegender HTA-Bericht verfolgt die Methodik eines systematischen Literaturreviews. Von den 2324 aus der systematischen Literatursuche (in der DIMDI-HTA-Superbase sowie in HTA- und Cochrane-Datenbanken) resultierenden Zusammenfassungen verbleiben nach einem zweiteiligen Selektionsprozess nach einheitlichen, vorab definierten Kriterien lediglich acht Volltexte zur näheren Bewertung. Diese behandeln die medizinische Fragestellung. Als Hintergrundliteratur zu medizinischen, ökonomischen und ethischen bzw. sozialen Aspekten werden darüber hinaus insgesamt 99 Texte eingeschlossen. 15 Publikationen werden dabei über Handsuche ergänzt. Für die Behandlung der juristischen Aspekte werden relevante Gesetzestexte herangezogen. Die Aufarbeitung (Datenextraktion) und Bewertung der acht Volltexte erfolgen gemäß festgelegter Kriterien.

4.5 Ergebnisse

Anhand der gewählten Selektionskriterien werden für die medizinische Bewertung acht Volltexte identifiziert, bei denen OCT-Befunde bei AMD-Patienten mit fluoreszenzangiographischen Ergebnissen verglichen werden. Sowohl die untersuchten Patientenkollektive als auch die Fragestellungen dieser Arbeiten sind sehr heterogen. Bei den untersuchten AMD-Patienten handelt es sich überwiegend um sehr selektierte Kollektive. Die Qualität der Arbeiten ist anhand der gewählten Kriterien mit einer Ausnahme als niedrig einzustufen. Nur drei Studien sind eindeutig prospektiv. Lediglich bei zwei Studien erfolgt die Auswertung von FA und OCT unabhängig voneinander. Die Anzahl an untersuchten AMD-Patienten beträgt bei vier Arbeiten unter 35, bei drei Arbeiten zwischen 35 und 61, bei einer Studie sind es über 100 Patienten.

In einer Arbeit werden 26 Patienten (36 Augen) mit ausschließlicher Drusenmakulopathie untersucht. In mehr als der Hälfte der Fälle können in der OCT keine Drusen nachgewiesen werden. In diesen Fällen handelt es sich um miliare Drusen, extrafoveoläre seröse Drusen oder sehr kleine seröse Drusen. In einer weiteren Publikation derselben Arbeitsgruppe wird in weniger als der Hälfte der Fälle (37 Patienten, 55 Augen) mit geographischer Atrophie diese eindeutig in der OCT erkannt. Allerdings kann in einem Fall der angiographische Verdacht auf eine okkulte CNV in der OCT bestätigt und es können in der OCT Veränderungen dargestellt werden, die in der FA nicht erfasst werden, wie beispielsweise eine zystoide Makulopathie und Makulaforamen.

In einer weiteren Arbeit kann in der OCT bei allen 16 Patienten mit Riss des retinalen Pigmentepithels im OCT eine Pigmentepithelabhebung festgestellt werden, und bei 14 dieser Patienten werden eine oder mehrere fokale Unterbrechungen des Pigmentepithels gefunden.

Eine Arbeit untersucht Patienten mit CNV, wobei 13 Patienten eine AMD haben. Eine genaue Abgrenzung der Läsionen ist weder in der FA noch in der OCT in allen Fällen möglich; in einzelnen Fällen bietet die OCT zusätzliche Informationen zum angiographischen Befund.

In einer Arbeit wird die Prävalenz von zystoiden Makulaödemen (CME) bei 61 Patienten mit subfovealer neovaskulärer AMD untersucht. Die Daten zeigen, dass die OCT eine sinnvolle Untersuchung zur Entdeckung von CME ist, da diese in der FA schwer nachzuweisen sein können.

35 AMD-Patienten mit seröser Abhebung des retinalen Pigmentepithels und Zeichen einer CNV werden in einer weiteren Arbeit analysiert. Bei Patienten mit CNV am Rand der Pigmentepithelabhebung stimmen die Befunde zwischen FA und OCT besser überein als bei Patienten mit CNV innerhalb der Pigmentepithelabhebung.

Eine weitere Studie beschreibt bei 22 Patienten mit CNV (21 Patienten mit AMD) primär anatomische Unterschiede zwischen klassischen und okkulten Neovaskularisationen mittels OCT. In der FA werden 15 CNV als rein okkult klassifiziert und acht als klassisch. In der OCT kann bei sieben von acht klassischen, aber nur bei zwei von 15 okkulten CNV eine diskrete subretinale Opazität identifiziert werden.

Die qualitativ beste Arbeit untersucht an 131 Augen von 118 Patienten mit Verdacht auf CNV die diagnostische Genauigkeit der OCT im Vergleich zur FA. Die Erfassung behandelbarer Läsionen (CNV mit klassischem Anteil; okkulte CNV, seröse Pigmentepithelabhebung; insgesamt 84 Augen) erfolgt mit der OCT mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 66 %. Bei Mitberücksichtigung der Fundusfotografie liegt die Sensitivität bei 94 % und die Spezifität bei 89 %.

Für die ökonomische Bewertung konnten anhand der Einschlusskriterien keine Studien identifiziert werden, die für die nähere Bearbeitung der Fragestellung der Effizienz der OCT im Vergleich zur FA herangezogen werden. Zwei Studien untersuchen AMD-Screeningverfahren, in einem Fall Funduskopie zur Identifizierung von Personen mit der Frühform der AMD, im anderen Fall ein Selbstscreening mit Amsler-Test und gegebenenfalls folgender augenärztlicher Untersuchung und FA. Diese Studien sind in ihren Ergebnissen nicht direkt vergleichbar, da sie sich auf verschiedene Therapieformen (antioxidative bzw. photodynamische Therapie) und Zielpopulationen (alle Personen ab einer bestimmten Altersgrenze bzw. nur Patienten mit diagnostizierter neovaskulärer AMD auf einem Auge) sowie verschiedene betrachtete Alternativen bzw. Screeningmethoden beziehen. Beide Studien zeigen, dass ein AMD-Screening bei Auswahl einer geeigneten Zielgruppe kosteneffektiv sein kann, lassen darüber hinaus jedoch keine Schlussfolgerungen zu, inwieweit sich die Ergebnisse bei einer höheren diagnostischen Genauigkeit, die mit der (zusätzlichen) Durchführung einer OCT erreicht werden könnte, ändern würden.

Ergänzend wurde versucht, die Untersuchungskosten in Deutschland im niedergelassenen Bereich aus Sicht der Kasse bzw. des Patienten, zu eruieren. In beiden Fällen ist es allerdings nur möglich, Bandbreiten anzugeben. Es zeigt sich anhand der Gebührenordnung für Ärzte, dass die OCT, die von der Kasse nicht gezahlt wird, bei Selbstzahlung durch den Patienten im Durchschnitt teurer ist als die FA bei Selbstzahlung. In der Anschaffung dürften die Geräte grundsätzlich vergleichbar sein, wobei es bei der FA im Gegensatz zur OCT eine Vielfalt unterschiedlicher Ausstattungsmöglichkeiten gibt.

Für die Behandlung ethischer bzw. sozialer Aspekte konnten sechs Artikel identifiziert werden, die sich mit Aspekten der Lebensqualität von Personen mit AMD auseinandersetzen. Eine Handsuche brachte keine zusätzlichen Texte.

Da durch die systematische Literatursuche keine Ergebnisse zu juristischen Aspekten gefunden werden konnten, wurden insbesondere Gesetzestexte recherchiert, um die rechtliche Situation in Bezug auf die Kostenerstattung der verschiedenen für die Erkennung einer AMD relevanten Untersuchungen darzustellen.

4.6 Diskussion

Derzeit ist die Anzahl an Studien, die einen Vergleich zwischen OCT und FA bei Patienten mit AMD durchführen, noch äußerst limitiert, und die Qualität dieser Arbeiten ist überwiegend nicht zufriedenstellend. Sowohl die untersuchten Patientenkollektive als auch die Fragestellungen der Arbeiten sind sehr heterogen. Bei den untersuchten AMD-Patienten handelt es sich größtenteils um sehr selektierte Kollektive mit niedriger Fallzahl.

Trotz der erwähnten Einschränkungen zeigen die Arbeiten einheitlich und insgesamt überzeugend, dass die OCT die FA derzeit nicht ersetzen kann. Zu berücksichtigen ist bei den bisher publizierten Arbeiten, dass dort überwiegend ältere OCT-Modelle verwendet werden und durch Verwendung von neueren OCT-Geräten sich bei einzelnen Krankheitsformen oder -stadien der AMD bessere

Diagnosemöglichkeiten ergeben könnten. In der qualitativ besten Arbeit, die auch die höchste Patientenzahl umfasst und den derzeit aktuellen Gerätetyp (OCT 3) verwendet, zeigt die OCT eine hohe Sensitivität in der Erfassung behandelbarer Läsionen der AMD, weshalb sie auch als Screeningmethode zur Erfassung neuer CNV mit potenzieller Behandlungsmöglichkeit empfohlen wird, bevor die aufwendigere FA eingesetzt wird. Abgesehen davon werden durch die OCT auch zusätzliche diagnostische Erkenntnisse gewonnen, bzw. es können teilweise nicht eindeutige FA-Befunde geklärt werden, weshalb der Einsatz der OCT als Ergänzung zur FA in vielen Fällen sinnvoll erscheint.

Hinsichtlich einer ökonomischen Bewertung sind nur eingeschränkte Aussagen möglich, da über die systematische Literatursuche keine relevante ökonomische Untersuchung identifiziert werden konnte. Eine ökonomische Modellrechnung zur Beurteilung der Effizienz der OCT im Vergleich zur FA wird von den Autoren dieses Berichts als derzeit (noch) nicht sinnvoll eingeschätzt. Wenn mit entsprechend groß angelegten Studien eindeutiger als zum jetzigen Zeitpunkt geklärt ist, bei welchen Patientengruppen eine zusätzliche (oder eventuell auch die FA ersetzende) OCT-Untersuchung zu wichtigen, die Therapieentscheidung beeinflussenden Ergebnissen führt, kann eine klinische Entscheidungssituation formuliert werden. Denkbar ist, dass die durch die OCT höheren Diagnosekosten durch einen besseren Einsatz der verfügbaren Therapieoptionen bzw. einen effektiveren Erhalt der Sehkraft aufgewogen werden.

4.7 Schlussfolgerungen / Empfehlungen

Die in diesem Bericht ausgewerteten Arbeiten zeigen, dass die OCT geeignet ist, zusätzliche Erkenntnisse bzw. Daten zu den angiographischen Befunden zu liefern. Es können angiographische Verdachtsdiagnosen verifiziert werden, und in Einzelfällen wird auch ein Ersatz der FA durch die OCT für möglich gehalten. Keinesfalls kann jedoch derzeit die OCT in der primären Diagnostik der AMD den etablierten Goldstandard FA ersetzen.

Es sollte in zukünftigen Studien gezeigt werden, ob die Diagnostik mit der OCT auch bezüglich der Therapieentscheidung zusätzlich zur FA relevante Informationen bringt bzw. in zu definierenden Fällen die FA ersetzen kann. Dabei wäre wünschenswert, entsprechend große Patientenkollektive zu untersuchen, um die relevanten Fragestellungen auch mit der notwendigen statistischen Sicherheit beantworten zu können. Insbesondere zur Verlaufskontrolle therapeutischer Maßnahmen – ein in diesem Bericht nicht behandeltes Thema – könnte die Verwendung der OCT medizinische Vorteile (nicht-invasives Verfahren, geringeres Nebenwirkungsrisiko, eventuell bessere Compliance) im Vergleich zur FA aufweisen.

Aus ökonomischer Sicht kann derzeit keine Empfehlung abgegeben werden. Bisher liegen keine Untersuchungen zur Beurteilung der Effizienz der OCT im Vergleich zur FA vor. Es ist denkbar, dass die bei der OCT höheren Diagnosekosten durch einen optimaleren Einsatz der verfügbaren Therapieoptionen bzw. einen effektiveren Erhalt der Sehkraft aufgewogen werden. Als Voraussetzung für eine ökonomische Modellrechnung sollte jedoch, wie oben gefordert, an entsprechend großen Patientenkollektiven dargelegt sein, bei welchen Patientengruppen die (zusätzliche) OCT-Untersuchung zu wichtigen, die Therapieentscheidung beeinflussenden Ergebnissen führt.

5 Summary

5.1 Health political background

Age-related macular degeneration (AMD) is a disease of the retina which can lead to blurred vision of the central part of the visual field and finally to central vision loss. Worldwide 25 to 30 million people suffer from AMD. In industrialised nations AMD is the most common cause of blindness and severe visual impairment.

Early detection plays a special role with regard to the more aggressive wet (or exsudative) form of AMD because here there are several therapies preventing further vision loss. For the final diagnosis of AMD two main methods are used: fluorescein angiography (FA; which is the gold standard) and optical coherence tomography (OCT). The FA is only reimbursed if there are concrete suspicious facts (like increased intra ocular pressure). OCT currently is not reimbursed in the ambulatory sector by compulsory health insurance.

5.2 Scientific background

AMD is a disease of the retina characterized by the accumulation of metabolic products in the macula, the part of the retina which is most important for central vision. The deposits are located in the inner part of the Bruch's membrane at the base of the retinal pigment epithelial cells. Drusen and pigment disorders occur in early stages. These changes are usually not associated with vision disorders. In late stages a dry form with slowly progressing atrophy of the retinal pigment epithelium (geographic atrophy) is distinguished from the exsudative form with choroidal neovascularisation, retinal pigment epithelial detachment and tears, which finally leads to scars of the retina. Growth factors such as "vascular endothelium growth factor" (VEGF) are involved in the pathogenesis of neovascularisation. The course of visual changes in patients with the dry form is often slow, whereas the wet form may be associated with a more rapid loss of vision. Since the central vision is affected, advanced stages of the wet form may lead to difficulties of daily life activities such as reading, driving and recognition of faces. Blindness due to AMD occurs rarely before the age of 70 and is most frequent above the age of 80.

Age and a positive family history for AMD are well known risk factors for AMD. The impact of genetic factors has been established in recent years. Smoking is the most important life style factor/ environmental factor increasing the risk of AMD.

Anamnestic data, visual acuity, slit lamp examination and a binocular evaluation of the macula are recommended for diagnostic evaluation of AMD. The Amsler grid can be used for screening purposes and early diagnosis. FA is the gold standard for the diagnosis of AMD. A fluorescent dye has to be applied intravenously and its distribution is monitored in the blood vessels of the eye. This investigation is essential for the exact classification of the exsudative forms of AMD (classical, occult). The invasive character and possible allergic reactions are major disadvantages of this investigation.

OCT is a more recent non-invasive imaging technique, which is easy to perform and free of risks. Interference patterns produced by low coherence light (wavelength 820 nm) are reflected from retinal tissues and a two-dimensional image of the retina can be produced.

Therapeutic options are limited for the treatment of the early stages of AMD, whereas several therapies are available for the exsudative form, such as laser photocoagulation and photodynamic therapy. New treatments of AMD include medications which block angiogenesis: steroids or antibodies such as anecortave acetate, triamcinolone acetonide, pegaptanib, ranibizumab or bevacizumab. Several questions including dosage, mode of application and duration of the therapy as well as long-term safety are being addressed in ongoing studies. Efficacy and efficiency of the therapy can depend on the subtype and stage of AMD. Therefore an exact diagnosis is essential.

5.3 Research questions

The aim of this HTA report is to investigate the efficacy as well as (economic) efficiency of OCT compared to FA. Moreover relevant ethical, societal and legal aspects are identified.

5.4 Methods

A systematic literature search was performed in 34 international databases which yielded 2324 articles. Following a two-part selection process according to predefined selection criteria only eight medical publications remained for inclusion for assessment. 99 articles were included as

background literature wherein 15 publications were added by handsearch. Relevant legal acts regarding juridical aspects were searched. Information extraction and assessment of the eight included studies were performed according to pre-defined criteria.

5.5 Results

According to the selection criteria eight publications comparing OCT results with fluorescence-angiographic results in patients with AMD were identified for medical assessment. Both, the patients evaluated as well as the aims of the studies, are quite heterogenous. In most of the articles very selected patient groups are studied. According to the defined criteria the quality of the studies is low except for one study. The number of investigated patients is below 35 in four publications, between 35 and 61 in three studies, and above 100 in only one publication.

In one study 26 patients (36 eyes) with drusen were investigated. In the majority of the cases drusen could not be detected by OCT. These cases include small hard drusen, extrafoveal serous drusen or very small soft drusen. In another publication of the same group of authors less than half of the patients with geographic atrophy (37 patients, 55 eyes) can be diagnosed reliably. However, in one case an angiographically suspected choroidal neovascularisation could be confirmed by OCT. In addition, certain changes can be shown by OCT, which are not documented by FA, such as cystoid maculopathy and macular holes.

In another study OCT identified a retinal pigment epithelial detachment in all 16 patients with retinal pigment epithelial tears and in 14 of these patients one or more focal interruptions of the retinal pigment epithel were detected.

One study investigates patients with choroidal neovascularization, 13 of which are diagnosed as AMD. Neither by FA nor by OCT the boundary of the lesions could be determined in all cases, but OCT adds relevant information to the angiographic diagnosis.

The prevalence of cystoid macular edema was determined in 61 patients with subfoveal neovascular AMD. The results show that the OCT is a useful test to detect the presence of cystoid macular edema because the latter may be difficult to identify by FA.

OCT findings are correlated with angiographic signs of choroidal neovascularisation in retinal pigment epithelial detachment associated with AMD in 35 patients. In patients with choroidal neovascularisation at the margin of the pigment epithelial detachment the correlations between OCT and FA are better than in patients with choroidal neovascularisation beneath the detached retinal pigment epithelium.

The study with the highest quality evaluates the diagnostic accuracy of OCT compared to FA in 131 eyes of 118 patients suspected of having choroidal neovascularisation. For OCT the sensitivity for detecting new potentially treatable lesions (84 eyes with classic or occult choroidal neovascularisation or serous pigment epithelial detachment) is 96 % and the specificity is 66 %. Including stereo colour images leads to a sensitivity of 94 % and a specificity of 89 %.

Economic studies concerning the efficiency of OCT compared to FA could not be identified according to the pre-defined inclusion criteria. Two studies investigate AMD screening procedures (dilated funduscopic examination for identifying the number of people with early AMD and self-screening using the Amsler grid and ophthalmologic examination plus FA in case of positive screen results respectively). The results cannot be compared directly as the two analyses investigate different therapies and target populations as well as different alternatives and screening methods. Both show that AMD screening may be cost effective for an appropriate target population. However, no conclusions can be drawn with respect to how results might change because of a higher diagnostic accuracy (through the use of OCT).

Additionally we investigated the costs of performing OCT and FA in the German ambulant sector from the perspective of either compulsory health insurance or the patient. Only cost ranges can be identified. For performing OCT – which is not paid for by social insurance – patients on average have to pay more than they (would) have to pay for FA.

5.6 Discussion

The number of studies investigating OCT compared to FA in patients with AMD is presently very limited and the quality of the studies is generally low. The patient groups investigated and the

objectives of the studies are very heterogenous. The investigated patients with AMD are highly selected and the number of the investigated patients is usually low.

In spite of the above mentioned limitations all publications show uniformly and convincingly that OCT cannot yet replace FA. However, it has to be considered, that in the studies published so far older models of OCT have been used. Using newer models might change the findings for some classes or stages of AMD. In the study with the highest quality and the highest number of investigated patients the most recent type of OCT (OCT 3) was used. This study shows a high sensitivity of OCT for detecting treatable lesions of AMD, and therefore OCT has been recommended for the screening of new potentially treatable neovascularisations prior to the use of the more time-consuming FA. Moreover, OCT yields additional diagnostic findings and may verify unclear findings of the FA. Therefore the application of OCT in addition to FA seems to be useful in several cases.

With regard to an economic assessment no concrete conclusions can be drawn as no economic evaluation covering the efficiency of OCT compared to FA could be identified. Before an economic model calculation can be done further clinical results are necessary as to how and for which patients exactly OCT may contribute to increasing diagnostic accuracy and influence the therapy decision. It may be that higher procedure costs when using OCT are offset by a more effective use of therapy options.

5.7 Conclusions / Recommendations

The studies evaluated in this report show that OCT yields diagnostic findings in addition to FA results. Unclear findings of FA can be clarified and in certain cases OCT can possibly replace FA. However, OCT cannot replace the gold standard FA during the primary diagnostic procedure.

Future studies have to show whether OCT may give diagnostic information essential for therapeutic decisions in addition to FA and whether it can replace FA in selected cases. The number of patients included in these studies should be high enough to answer relevant questions with sufficient statistical power. In particular for the control of therapeutic interventions (not a topic in this report) OCT could have some benefits compared to FA because it is not invasive, has a lower risk for adverse events and possibly also a better compliance.

No recommendation can be made at present from the economic point of view, as no economic assessments currently are available. Moreover, further clinical results as mentioned above should be gained first. An economic model calculation can be built upon the resulting findings.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine Erkrankung der Netzhaut im Auge, bei der es zu einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten der Netzhaut an der Stelle des schärfsten Sehens (Makula) kommt. Die Folge davon ist, dass die Betroffenen die Mitte des Gesichtsfeldes verschwommen oder verzerrt wahrnehmen oder nur einen dunklen Fleck sehen¹⁵.

Weltweit sind 25 bis 30 Millionen Menschen von der AMD betroffen². In industrialisierten Ländern ist sie die Hauptursache für Blindheit und hochgradige Sehbehinderung. In Deutschland ist AMD der häufigste Grund für den Bezug von Blindengeld¹⁴. Die gesamt durch AMD verursachten direkten Kosten in Deutschland werden in einer Studie für 2001 auf 91,4 Millionen Euro geschätzt (Kosten für Diagnose, Therapie und optische Hilfsmittel bzw. Rehabilitation)⁹. Mit steigendem Lebensalter steigt die Wahrscheinlichkeit, an AMD zu erkranken, massiv an. So zeigten 2000 im Durchschnitt 20 % der 65- bis 74-Jährigen und 35 % der 75- bis 84-Jährigen Frühformen der AMD-Erkrankung⁴⁹. Fortgeschrittene Stadien kommen bei ca. 1 % der 65- bis 74-Jährigen und bei ca. 5 % der 75- bis 85-Jährigen vor¹⁴. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung in den industrialisierten Ländern ist mit einer weiteren massiven Zunahme an AMD-Erkrankungen zu rechnen. Trotz des hohen Risikos, an einer AMD zu erkranken, zeigt eine Umfrage, die 2003 in zwölf europäischen Ländern durchgeführt wurde, dass 18 % der über 55-Jährigen in den letzten Jahren keine augenärztliche Untersuchung durchführen ließen¹.

Bei der AMD werden ein Früh- und ein Spätstadium unterschieden. Im Frühstadium kommt es zur Ausbildung von so genannten Drusen (Ablagerungen unter der Netzhaut), die das Sehen zunächst nur geringfügig einschränken. Das Frühstadium verläuft immer trocken. Aus dem Frühstadium kann sich das Spätstadium der trockenen AMD oder die feuchte Verlaufsform der AMD entwickeln (in ca. 15 % der Fälle)¹⁴.

Insbesondere bei der feuchten Verlaufsform spielt Früherkennung eine entscheidende Rolle, da diese Art der AMD (wenn sie frühzeitig erkannt wird) durch verschiedene Therapien zum Stillstand gebracht werden kann.

Zur eindeutigen Diagnose der AMD kommen primär folgende zwei Untersuchungsmethoden infrage:

Die Fluoreszenzangiographie (FA; sie gilt als Goldstandard) wird für die Untersuchung der Netzhaut angewendet. Sie wird in manchen Augenarztpraxen (wenn der Arzt eine Zusatzausbildung hat) und in Krankenhäusern und Augenkliniken durchgeführt.

Die optische Kohärenztomographie (OCT) wird zur Diagnose von Augen- und Krebserkrankungen, aber auch für Hautuntersuchungen verwendet. Sie wird hauptsächlich im Krankenhaus, teilweise auch bei niedergelassenen Ärzten (insbesondere Gruppenpraxen) durchgeführt.

Ein großes Problem bei der Früherkennung der AMD ist in den zum Teil sehr langen Wartezeiten in Augenkliniken (bis zu drei Monaten), aber auch in einer mangelnden Aufklärung der Bevölkerung (z. B. werden regelmäßige Augenarztbesuche zu wenig wahrgenommen) zu sehen.

Die Kosten für eine Augenuntersuchung (Routineuntersuchung) bei niedergelassenen Ärzten werden in der Regel von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen. Bei dieser Untersuchung können Anzeichen einer AMD erkannt werden. Wenn hierbei ein erhöhtes Krankheitsrisiko (wie z. B. erhöhter Augeninnendruck) festgestellt wird, werden auch Untersuchungen in kürzeren Intervallen oder die Kosten für eine FA erstattet¹.

Die FA kann ansonsten auch als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) in Anspruch genommen werden.

Die OCT wird im niedergelassenen Bereich nicht erstattet, weil sie sich in der experimentellen Phase befindet und noch nicht vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet wurde. Im stationären Bereich wird sie bei konkreten Verdachtsmomenten durchgeführt und erstattet.

Wenn hierbei ein erhöhtes Krankheitsrisiko (wie z. B. erhöhter Augeninnendruck) festgestellt wird, werden auch Untersuchungen in kürzeren Intervallen erstattet¹.

6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

6.2.1 Definition und Symptomatik

Nach der Definition der Leitlinie Nr. 21 vom Berufsverband der Augenärzte (BVA) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) ist die AMD (auch altersbedingte oder alterskorrelierte Makuladegeneration genannt) eine Stoffwechselstörung der Photorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels mit Ansammlung von Lipofuszingranula in den Pigmentepithelzellen und Ablagerungen in der Bruch'schen Membran¹⁴.

Die Bruch'sche Membran ist die innerste von vier Schichten der Choroidea (Aderhaut), die direkt an das weiter innen gelegene Pigmentepithel der Retina (Netzhaut) angrenzt. Außerhalb der Bruch'schen Membran befindet sich die Choriokapillaris, ein Kapillarnetz, das für die Ernährung der angrenzenden Netzhautschichten sorgt. Die weiter nach außen grenzende Lamina vasculosa ist ein dichtes arterielles und venöses Gefäßnetz. Die äußerste der vier Schichten der Choroidea ist die Lamina suprachoroidea, eine Bindegewebsschicht mit Lymphspalten und Pigmentzellen⁷⁰.

Man unterscheidet bei der AMD frühe von späten Stadien. Die frühen Stadien der Erkrankung sind gekennzeichnet durch das Auftreten von Drusen (hyaline Ablagerungen in der Bruch'schen Membran zwischen retinalem Pigmentepithel und Choriokapillaris⁷⁰) und umschriebene Hyper- und Depigmentierungen. Im späten Stadien unterscheidet man zwei Formen. Bei der trockenen Form mit geographischer Atrophie des retinalen Pigmentepithels kommt es zu einem langsamen Untergang von Pigmentepithelzellen, Aderhautkapillaren und den äußeren Schichten der neurosensorischen Netzhaut. Die feuchte Form zeigt choroidale Neovaskularisationen (CNV), Abhebungen und Risse des retinalen Pigmentepithels und im Endstadium eine disziforme Narbe¹⁴.

Die in den frühen Stadien auftretenden Drusen führen im Allgemeinen nicht zu einer Beeinträchtigung der Sehkraft. Bei der trockenen Form der AMD treten Sehstörungen oft nur langsam auf, wobei naturgemäß das zentrale Gesichtsfeld betroffen ist. Im Lauf der Zeit treten Metamorphopsien auf (Sehstörungen mit veränderter Wahrnehmung von Gegenständen⁷⁰), wobei gerade Linien verbogen erscheinen, beim Lesen Worte verschwommen sind und Farben blasser wirken. Im Endstadium erscheint das Zentrum des Gesichtsfeldes leer oder als grauer Fleck. Die bei der feuchten Form auftretenden pathologischen Veränderungen können sehr schnell ablaufen und dementsprechend auch zu einer schnellen Sehverschlechterung führen²⁵. Der Verlust der zentralen Sehkraft führt stadienabhängig beim Lesen, Erkennen von Gesichtern, Autofahren sowie anderen Aktivitäten des täglichen Lebens zu Problemen bzw. zur Unmöglichkeit der Ausführung dieser Tätigkeiten. Wenn auch eine Orientierung in der Umwelt durch Erhalt des peripheren Gesichtsfeldes noch möglich ist, bedeuten diese Einschränkungen, vor allem auch aufgrund des meist beidseitigen Auftretens²⁷, eine massive Beeinträchtigung der Lebensqualität, die von ärztlicher Seite teilweise unterschätzt zu werden scheint⁹². So ist beispielsweise bei AMD das Risiko erhöht, an Depression zu erkranken²⁵. Dem massiven Verlust der Sehkraft wird durch die gesetzliche Anerkennung auf Sehbehindertengeld bzw. Blindengeld Rechnung getragen, wobei Blindheit selten vor dem 70. und am häufigsten nach dem 80. Lebensjahr auftritt⁵⁵.

6.2.2 Pathogenese und Klassifizierung

Die Makula (Macula lutea, gelber Fleck) ist der Ort der Retina, der die höchste Dichte an Photorezeptoren enthält und deshalb für das schärfste Sehen verantwortlich ist. Das Maximum der Dichte an Zapfen, bipolaren Zellen und Ganglienzellen liegt in der Mitte der Makula (Fovea centralis, Sehgrube). Die Schicht der Netzhaut, die die Photorezeptoren beherbergt, ist im Bereich der Makula nicht durchblutet, weshalb die Versorgung der Zellen mit Nährstoffen und Sauerstoff von der Funktionsfähigkeit der Bruch'schen Membran und den daran haftenden Retina-Pigmentepithelzellen abhängig ist. Die Retina-Pigmentepithelzellen bauen einen Teil der im Rahmen des regen Stoffwechsels der Photorezeptoren entstehenden Abbauprodukte ab⁸⁷.

Ein gestörter Abtransport dieser Stoffwechselprodukte und Veränderungen in der Struktur der Bruch'schen Membran sowie Ablagerungen stehen pathogenetisch am Anfang der Makuladegeneration. Die bereits diagnostisch erfassbaren Drusen (s. o.) sind komplexe Ablagerungen aus Lipiden, Proteinen und Entzündungsmediatoren zwischen der Bruch'schen Membran und den Retina-Pigmentepithelzellen. Während harte Drusen klein und meist asymptomatisch sind, sind weiche Drusen größer und enger mit einem Fortschreiten der Erkrankung von der trockenen zur feuchten

(exsudativen) Form der AMD assoziiert. Hyperpigmentierungen sind Ansammlungen von schwarzem Pigment. Hypopigmentierungen entsprechen Arealen von konfluierenden Atrophien von Retina-Pigmentepithelzellen. Pathogenetisch scheinen oxidative Prozesse, immunologische Reaktionen und Wachstumsfaktoren wie der „vascular endothelium growth factor“ (VEGF) sowie der „pigment epithelium derived factor“ (PEDF) wesentlich beteiligt zu sein. Wachstumsfaktoren fördern die Angiogenese, wodurch die neovaskuläre Form der AMD mit Einsprossen neuer Blutgefäße von der Choriokapillaris in Richtung Photorezeptoren entsteht. Austritt von seröser Flüssigkeit und Blut mit Ablagerung unter der Netzhaut führt zu Zellschädigungen und Sehverschlechterungen. Blutungen aus diesen Gefäßneubildungen (Hämorrhagien) können zu plötzlichen Sehverlusten führen, die wegen der danach erfolgenden Vernarbung auch bestehen bleiben^{33, 34, 55}.

Bei der neovaskulären AMD differenziert man, basierend auf den Befunden der FA, zwischen verschiedenen Formen, wobei prinzipiell klassische von okkulten Formen unterschieden werden^{55, 87}. Weitere auf Befunden der FA beruhende Klassifikationen sind in Kapitel 6.2.4.1 (Angiographische Untersuchungsmethoden) angeführt. Um die Indikation für therapeutische Maßnahmen sowie für die Auswahl der Therapieart festzulegen, sind auch andere diagnostische Charakteristika notwendig. Man unterscheidet je nach Lokalisation der CNV im Verhältnis zur Fovea subfoveoläre (im gefäßlosen Anteil der Fovea), juxtafoveoläre (in der Nähe des gefäßlosen Anteils der Fovea) und extrafoveoläre Formen (außerhalb des gefäßlosen Anteils der Fovea). Bei der Größe der Neovaskularisationen wird nach der Größe der Ausdehnung differenziert, wobei MPS-Papillenflächen (MPS = Macular Photo-coagulation Study) verwendet werden⁶⁶.

Die weitere Erforschung von Pathomechanismen bei der Entstehung der AMD ist notwendig, um Präventions- und Therapiestrategien zu entwickeln bzw. zu optimieren⁸¹.

6.2.3 Risikofaktoren und Epidemiologie

Als wesentliche Ursache für die oben beschriebenen Veränderungen werden die Entstehung von freien Radikalen (reaktive Teilchen, die physiologisch im Rahmen der Lichteinwirkung auf die Retina und vermehrt bei oxidativem Stress entstehen) und die durch diese verursachten Schäden angenommen. Da diese Schäden sich im Laufe des Lebens akkumulieren, stellt höheres Alter einen bedeutenden Risikofaktor dar. Fortgeschrittene Stadien der AMD kommen in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen bei ca. 1 %, bei den 75- bis 85-Jährigen dagegen bei ca. 5 % der Bevölkerung vor¹⁴. Auch die Inzidenzrate an AMD-verursachter Erblindung steigt in den höheren Altersklassen dramatisch an⁹⁸. Ein mathematisches Modell ergab anhand mehrerer epidemiologischer Untersuchungen bei Weißen eine Verdoppelung der Prävalenz der AMD alle 6,2 Jahre. Aufgrund des zunehmenden Alters der Bevölkerung wird die Bedeutung der AMD in Zukunft noch weiter steigen²². Eine höhere Prävalenz beim weiblichen Geschlecht wird mehrfach berichtet, wobei das Ausmaß des Unterschiedes aufgrund des höheren Prozentsatzes an Frauen in den höheren Altersgruppen wesentlich von der Art der statistischen Korrektur abhängt⁵⁵.

Im Gegensatz zur weißen Bevölkerung steigt die Prävalenz bei der schwarzen mit dem Alter weit weniger deutlich an, was auf die Bedeutung genetischer Faktoren bei der Entstehung der AMD hinweist. Die Bedeutung genetischer Faktoren wird auch durch eine rezent publizierte umfangreiche Zwillingsstudie bestätigt, nach der z. B. die Erblichkeit für eine ausgeprägte frühe und späte AMD zusammen ca. 67 % beträgt⁸³. Mehrere Studien konnten kürzlich zeigen, dass ein Polymorphismus im Gen für den Komplementfaktor H eine entscheidende Rolle für die Disposition zur AMD spielt. Das relative Risiko für die Entwicklung einer AMD wird bei heterozygoten Trägern des Risikoallels Y402H auf 2,4 bis 4,6 geschätzt und bei homozygoten Trägern auf 3,3 bis 7,4. Der Anteil dieses Polymorphismus zum Gesamtrisiko der AMD wird auf 20 bis 50 % beziffert⁸⁰.

An Umwelt- bzw. Lebensstilfaktoren gilt Rauchen als am besten etablierter risikoe erhöhender Faktor^{55, 97}. Ernährungsgewohnheiten wurden mehrfach mit AMD in Zusammenhang gebracht, wobei in erster Linie der ausreichenden Versorgung mit antioxidativen Vitaminen (Carotinoide, Vitamin C, Vitamin E) und Mineralstoffen bzw. Spurenelementen (Zink, Kupfer, Selen) eine gewisse protektive Bedeutung zugesprochen wird. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang gilt aber insgesamt als nicht erwiesen^{34, 55}. Weitere diskutierte Risikofaktoren sind Atherosklerose bzw. kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie oder Dyslipidämie, aber auch die Art der Iripigmentierung, das Vorliegen von Katarakt oder Hyperopie, Kataraktoperationen und Sonnenlichtexposition^{55, 97}.

6.2.4 Diagnostik

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung sollten eine Anamnese (hinsichtlich Verschlechterung des Sehvermögens oder Metamorphopsien), Sehschärfenbestimmung, Spaltlampenuntersuchung und möglichst eine binokulare Untersuchung der Makula erfolgen¹⁴. Zum frühzeitigen Erkennen von Metamorphopsien wird der Amsler-Test verwendet. Als Goldstandard in der Diagnostik der AMD gilt die FA, wobei diese Untersuchung insbesondere die für die Therapieentscheidung wichtige Differenzierung der späten Formen der AMD erlaubt. Die Indozyaningrünangiographie ist bei bestimmten Indikationen erforderlich¹⁴ und gewinnt zunehmend an Bedeutung⁵⁵. Diese angiographischen Methoden sowie die OCT, ein neueres bildgebendes Verfahren, das in der Diagnostik der AMD ebenfalls zunehmend angewendet wird,⁴⁵ werden im Folgenden kurz beschrieben. Weitere diagnostische Methoden, wie beispielsweise perimetrische oder elektrophysiologische Untersuchungen, sind bei bestimmten Fällen zur Differentialdiagnose oder als Basis für eine Verlaufskontrolle erforderlich¹⁴.

6.2.4.1 Angiographische Untersuchungsmethoden

Bei der FA wird ein gelbgrün fluoreszierender Farbstoff intravenös verabreicht und dessen Verteilung in den Gefäßen des Auges beobachtet. Bei gesunden Augen zeichnen sich die feinen Gefäße der Netzhaut gut ab, während die größeren Gefäße der Aderhaut hinter dem intakten Pigmentepithel weitgehend verschwinden. Fehlen – durch die trockene AMD bedingt – Retina-Pigmentepithelzellen, so schimmern die Gefäße der Aderhaut jedoch deutlich durch, bei der feuchten Form sind Gefäßneubildungen sichtbar. Die FA ist die Grundlage für die Einteilung der bei der exsudativen (feuchten) Form der AMD auftretenden CNV. Bei der klassischen Form der CNV besteht in der Frühphase des Angiogramms eine gut abgrenzbare Hyperfluoreszenz und in der Spätphase eine Leckage (Austritt des Farbstoffs aus den Gefäßen). Bei der okkulten Form unterscheidet man zwei Unterformen: Bei der fibrovaskulären Pigmentepithelabhebung (PED) zeigt sich nach ein bis zwei Minuten eine unregelmäßige Hyperfluoreszenz, während bei der zweiten Unterform in der Spätphase des Angiogramms eine Leckage unklarer Herkunft auftritt. Je nach genauer Zusammensetzung der Veränderungen werden auch Unterscheidungen wie beispielsweise rein klassisch, vorwiegend klassisch, minimal klassisch oder rein okkult getroffen. Eine weitere Form der exsudativen (feuchten) AMD ist die seröse Abhebung des Pigmentepithels, die in der FA bereits früh sichtbar ist und häufig nierenförmig konfiguriert ist⁵⁵.

Die Indozyaningrünangiographie ist eine ähnliche Technik wie die FA. Es können aber okkulte Gefäße besser dargestellt werden⁵². Bei beiden Methoden stellt die Notwendigkeit, intravenös einen Farbstoff zu verabreichen, wegen der Invasivität einen Nachteil dar. Außerdem sind allergische Reaktionen möglich⁴⁵.

6.2.4.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT ist ein hochauflösendes bildgebendes Verfahren, das Laserlicht mit einer Wellenlänge von 820 nm zur Messung der Lichtreflektivität in intraokulärem Gewebe verwendet. Die Netzhaut kann bei den älteren Modellen (OCT 1, OCT 2 / OCT2000) mit einer axialen Auflösung von ca. 10 bis 15 µm und beim aktuellen Modell OCT 3 (Stratus OCT, Humphrey / Welch Allyn / Carl Zeiss Systems, Meditec Inc., Dublin, CA, USA), das auch schneller arbeitet, mit einer axialen Auflösung von ≤ 10 µm abgebildet werden. Es können Choroidea, der Komplex Choriokapillaris / Bruch'sche Membran / Retina / Pigmentepithelzellen bzw. innere Retina und Glaskörper dargestellt werden. Bei geographischer Atrophie sind beispielsweise ein typisches Reflexionsmuster mit verstärkter Aderhautreflektivität aufgrund des Pigmentepitheldefekts und eine signifikante Foveaverdünnung zu erkennen^{45, 52}.

Die prinzipiellen Vorteile der Methodik liegen in der objektiven, quantifizierbaren und reproduzierbaren Messung von Retina und retinaler Nervenfaserdicke. Die Messungen gelten als unabhängig von den Refraktionsverhältnissen, der axialen Augenlänge und dem Vorliegen von leichten bis mittelgradigen nukleären Katarakten. Im Vergleich zur FA ist die OCT nicht-invasiv. Genauigkeit und Reproduzierbarkeit gelten als hoch, was einen Vorteil in der Verlaufsbeobachtung darstellen kann⁴⁵.

Ein Nachteil bei diesem Verfahren sind Limitierungen bei Vorliegen von Katarakt oder Glaskörpertrübungen. Die Qualität der Ergebnisse ist auch sehr von der Gerätebedienung abhängig. Außerdem sind die Gerätekosten hoch⁴⁵. Kürzlich wurde berichtet, dass bei der OCT häufiger als bisher vermutet Artefakte auftreten, die beispielsweise die Dickenmessung der Retina beeinträchtigen⁷².

6.2.5 Therapie

Bei der frühen AMD sind die Präventions- bzw. Behandlungsmöglichkeiten beschränkt. Eine orale Behandlung mit antioxidativen Vitaminen (Vitamine C, E, Betacarotin) und Spurenelementen (Zink, Kupfer) kann in bestimmten Stadien das weitere Fortschreiten bzw. den Übergang in die feuchte Form der AMD zurückstellen¹⁹. Lasertherapie mit lokaler Photokoagulation von Drusen führt zwar zu dieser Art Reduktion, die Ergebnisse auf das Sehvermögen sind jedoch divergent, und es wird sogar ein negativer Effekt bezüglich der Entstehung von Neovaskularisationen diskutiert⁴¹.

Zur Behandlung der neovaskulären Form der AMD sind zwei Methoden schon länger etabliert: thermische Laserkoagulation und photodynamische Therapie⁶⁷. Bei der photodynamischen Therapie wird ein photosensibilisierender Farbstoff (wie beispielsweise Verteporfin) intravenös verabreicht und mit einem nicht-thermischen Laser aktiviert. Dadurch werden biochemische Prozesse ausgelöst, die zur Schädigung der endothelialen Auskleidung der CNV führen und in weiterer Folge zu einer Thrombose der Gefäße. Positive Effekte von Laserkoagulation und photodynamischer Therapie sind durch klinische Studien belegt^{19,33,102,103}. Mit ihrer Hilfe können eine weitere Schädigung der Netzhaut und der progrediente Sehverlust begrenzt werden. Generell sind nach therapeutischen Maßnahmen regelmäßige Kontrollen und oft auch Behandlungswiederholungen notwendig. Welche Therapie indiziert ist, hängt vom jeweiligen Subtyp der Erkrankung (Lokalisation, Stadium) ab⁶⁶.

Neuere Therapien der neovaskulären AMD umfassen Medikamente, die die Angiogenese hemmen (Steroidderivate bzw. Antikörper wie beispielsweise Anecortave Acetat, Triamcinolon, Pegaptanib, Ranibizumab, Bevacizumab)^{19,53,66}. Die Wirksamkeit dieser Substanzen ist klinisch nachgewiesen, Fragen zu Dosierung, Applikationsintervall, Gesamtdauer der Therapie und Langzeitsicherheit werden in derzeit laufenden Studien bearbeitet^{31,57}. Teilweise noch experimentelle interventionelle Verfahren sind die transpupillare Thermotherapie^{59,104}, die Rheophorese, die Strahlentherapie⁴³ sowie chirurgische Verfahren wie beispielsweise die Makulatransposition^{31,77}. Durch die Weiter- und Neuentwicklung therapeutischer Verfahren und den Einsatz von Kombinationstherapien wird eine ständige Verbesserung der therapeutischen Perspektiven erwartet^{31,67,100}. Da Effektivität und Effizienz der diversen Therapien vom jeweiligen Subtyp und vom Stadium der AMD abhängig sein können, ist eine genaue Diagnostik erforderlich.

6.3 Forschungsfragen

Die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) übermittelte (und im Rahmen der Machbarkeitsanalyse modifizierte) Fragestellung lautet: Welche Effizienz und Effektivität besitzen diagnostische Verfahren zur Früherkennung der altersbedingten Makuladegeneration (AMD)?

Folgende Forschungsfragen wurden festgelegt:

- Wie ist die Effektivität der optischen Kohärenztomographie (OCT) im Vergleich zur Fluoreszenzangiographie zu beurteilen?
- Wie ist die Effizienz der optischen Kohärenztomographie (OCT) im Vergleich zur Fluoreszenzangiographie zu beurteilen?
- Welche ethischen, sozialen bzw. juristischen Aspekte sind zu berücksichtigen?

6.4 Methodik

6.4.1 Suchstrategie und Datenquellen

Es wird eine systematische Literatursuche in der DIMDI-Superbase sowie in HTA- und Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Verschlagwortung in den beiden Datenbankgruppen werden zwei unterschiedliche Suchstrategien formuliert.

Für die Suche in der Superbase (siehe Tabelle 5: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken) werden sechs Schlagwortgruppen gebildet. Für die Suche nach medizinischen Texten wird eine Gruppe mit Begriffen zu AMD und eine Gruppe mit den beiden relevanten diagnostischen Untersuchungen sowie ein Block mit verschiedenen Studiendesigns (RCT, HTA) gebildet; die drei Blöcke werden jeweils mit UND verknüpft. Für den ökonomischen Teil wird der AMD-Block mit allgemeinen Begriffen zur Diagnose sowie mit einer Gruppe ökonomischer Schlagwörter jeweils mit UND verknüpft. Für Texte zu ethischen Fragen wurde der AMD-Block direkt mit ethischen Suchbegriffen verknüpft (vgl. dazu auch Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Suchstrategie in der Superbase).

Eine Einschränkung der Suche in der Superbase erfolgt über die Jahreszahl, Zusammenfassungen werden ab dem Publikationsjahr 1999 bestellt; es werden des Weiteren nur deutsch- oder englischsprachige Publikationen berücksichtigt.

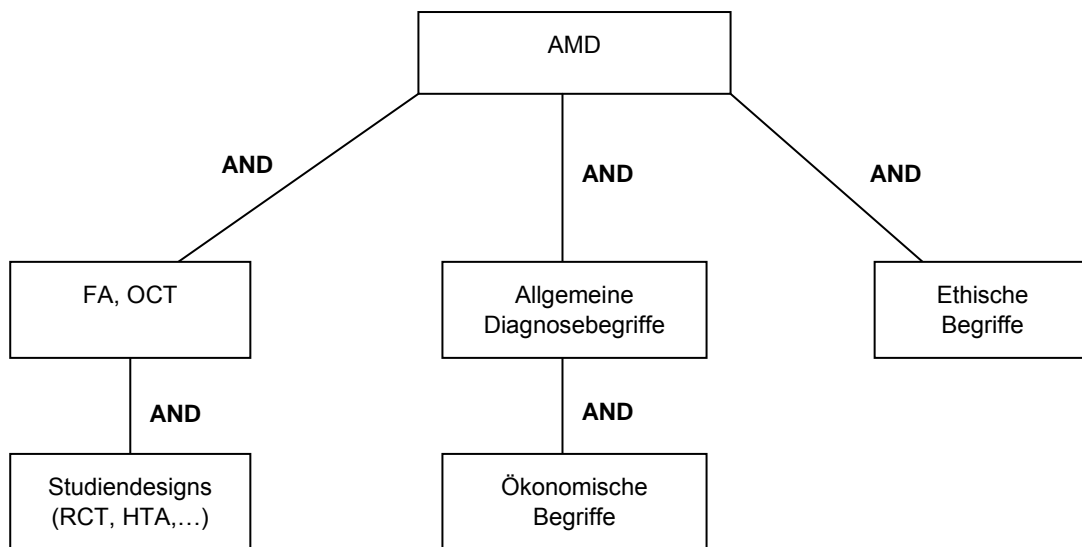


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Suchstrategie in der Superbase.

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. FA = Fluoreszenzangiographie. HTA = Health Technology Assessment. OCT = Optical Coherence Tomography. RCT = Randomized controlled trial.

In den HTA- / Cochrane-Datenbanken (siehe Tabelle 4: Literaturrecherche in den HTA- / Cochrane-Datenbanken wird nach Begriffen zu AMD gesucht.

Infolge der Suche in den beiden Datenbankgruppen werden 2324 Zusammenfassungen bestellt.

6.4.2 Selektionskriterien

6.4.2.1 Erstselektion

Für die Auswahl der Zusammenfassungen zur Bestellung der Volltexte werden die in Tabelle 1 (Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen) dargestellten Selektionskriterien verwendet. Die Auswahl erfolgt durch zwei unabhängige Personen, die mit dem Vorgehen der evidenzbasierten Medizin vertraut sind.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen.

Einschlusskriterien
<p>Medizinische Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zielgruppe: Erwachsene Personen ▪ Untersuchung: Früherkennung und Diagnose der AMD (trockene oder feuchte Form) mithilfe der FA (inkl. der Indozyaningrünangiographie) oder der OCT im Rahmen bzw. infolge der augenärztlichen Erstuntersuchung ▪ Studiendesign (soweit erkennbar): Primärstudien, Literaturreviews, Metaanalysen, HTA-Berichte, „Guidelines“, Hintergrundartikel ▪ Studien zur Therapie der AMD nach 2003 (soweit ersichtlich)
<p>Ökonomische Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien mit Bezug auf Deutschland oder ein vergleichbares Land (Resteuropa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland ...) ▪ Studiendesign: Studien mit Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit / Nutzwert / Nutzen, Kostenanalysen, Behandlung von Kosten im weiteren Sinn
<p>Weitere Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Artikel zur Epidemiologie der AMD (europäische und vergleichbare Länder) ▪ Artikel zu ethischen / sozialen Aspekten
Ausschlusskriterien
<p>Formale Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind ▪ Duplikate
<p>Medizinische Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anderes Verfahren / Andere Untersuchungsart ▪ Andere Zielgruppe ▪ Nicht zur Fragestellung passende Schwerpunktsetzung bzw. zu allgemein, anderes Thema ▪ Therapeutische Studien vor 2004
<p>Ökonomische Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien, die nicht die AMD behandeln und keine Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit / Nutzwert / Nutzen, Kostenanalyse bzw. Behandlung von Kosten im weiteren Sinn beinhalten ▪ Studien ohne Bezug auf Deutschland oder ein vergleichbares Land (Resteuropa, USA, Kanada oder Australien ...)
<p>Studiendesign</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fallstudien bzw. Fallserien (bis zehn Fälle) ▪ Nicht-passendes Studiendesign ▪ In-vitro-, genetische, tierexperimentelle Studien ▪ Kongresspräsentationen, Poster usw. (soweit offensichtlich kein publizierter Volltext im Hintergrund)

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. FA = Fluoreszenzangiographie. HTA = Health Technology Assessment. OCT = Optische Kohärenztomographie. USA = United States of America

6.4.2.2 Zweitselektion

6.4.2.2.1 Medizinische Volltexte

Die vorliegenden Volltexte werden anhand der in Tabelle 2 (Selektionskriterien für die medizinischen Volltexte) angeführten Selektionskriterien ausgewählt.

Tabelle 2: Selektionskriterien für die medizinischen Volltexte.

Einschlusskriterien
<p>Formale Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Veröffentlichte Publikationen in deutscher oder englischer Sprache
<p>Medizinische Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung: Früherkennung und Diagnose der AMD (trockene oder feuchte Form) mithilfe der FA (inkl. Indozyaningrünangiographie) und der OCT im Rahmen bzw. infolge der augenärztlichen Erstuntersuchung ▪ Zielgruppe: Erwachsene Personen
<p>Studiendesign</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primärstudien, Metaanalysen, HTA-Berichte, systematische Übersichtsarbeiten

Fortsetzung Tabelle 2: Selektionskriterien für die medizinischen Volltexte.

Ausschlusskriterien
Formale Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden ▪ Duplikate ▪ Kongresspräsentationen / Poster, „Editorials“, Leserbriefe, Kommentare
Medizinische Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anderes Verfahren / andere Untersuchungsart ▪ Andere Zielgruppe ▪ Nicht zur Fragestellung passende Schwerpunktsetzung bzw. anderes Thema: therapeutische Studien bis inkl. 2003; Verlaufskontrollen (natürlicher Verlauf, Verlauf nach Therapie), sofern nicht relevant zur Bestätigung der Erstdiagnose
Studiendesign <ul style="list-style-type: none"> ▪ In-vitro-, genetische, tierexperimentelle Studien ▪ Fallstudien bzw. -serien (bis zehn Fälle)

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. FA = Fluoreszenzangiographie. HTA = Health Technology Assessment. OCT = Optische Kohärenztomographie.

6.4.2.2.2 Ökonomische Volltexte

Die dem ökonomischen Teil zugeordneten Volltexte werden anhand der in Tabelle 3 (Selektionskriterien für die ökonomischen Volltexte) angeführten Selektionskriterien geprüft. Alle Studien, die eines der Ausschlusskriterien erfüllen, werden ausgeschlossen. Alle Studien, die die formalen und medizinischen Einschlusskriterien erfüllen und eines der bei den Einschlusskriterien genannten Studiendesigns aufweisen, werden in die zu bewertende Literatur eingeschlossen. Alle übrigen Texte dienen als Hintergrundliteratur.

Tabelle 3: Selektionskriterien für die ökonomischen Volltexte.

Einschlusskriterien
Formale Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Veröffentlichte Publikationen
Medizinische Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untersuchung: Früherkennung und Diagnose der AMD (trockene oder feuchte Form) mithilfe der FA oder der OCT im Rahmen bzw. infolge der augenärztlichen Erstuntersuchung ▪ Zielgruppe: Erwachsene Personen
Studiendesign <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kostenwirksamkeitsanalysen ▪ Kostennutzenanalysen ▪ Kostennutzwertanalysen ▪ Ökonomische Untersuchungen, basierend auf Modellrechnungen ▪ Ökonomische Untersuchungen, basierend auf Ergebnissen klinischer Studien
Ausschlusskriterien:
Formale Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden ▪ Duplikate
Medizinische Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anderes Verfahren / andere Untersuchungsart ▪ Andere Zielgruppe ▪ Nicht zur Fragestellung passende Schwerpunktsetzung bzw. zu allgemein, anderes Thema ▪ Therapiestudien bis 2002
Studiendesign <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kongresspräsentationen, Poster usw. (soweit offensichtlich kein publizierter Volltext im Hintergrund)
Weitere Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien ohne Bezug auf Deutschland oder ein vergleichbares Land (d. h. primär Resteuropa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland)

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. FA = Fluoreszenzangiographie. OCT = Optische Kohärenztomographie. USA = United States of America

6.4.2.2.3 Volltexte zu ethischen bzw. sozialen Aspekten und zu juristischen Aspekten

Volltexte, die weder gemäß medizinischen noch ökonomischen Selektionskriterien eingeschlossen werden können, werden hinsichtlich ihrer Relevanz zur Darstellung ethischer, sozialer bzw. juristischer Aspekte der Fragestellung geprüft.

6.4.3 Bewertung der Studienqualität

6.4.3.1 Medizinische Volltexte

Zur Bewertung der Studienqualität der medizinischen Volltexte wird ein Qualitätsschema angewendet, das für Studien zur diagnostischen Genauigkeit konzipiert ist. Die Klassifikation der Studien erfolgt in vier Qualitätsstufen (A: höchste Qualität, D: niedrigste Qualität), wobei folgende Kriterien beurteilt werden⁷¹:

- Studiendesign (pro- oder retrospektiv?),
- Patientenzahl (zumindest 35 Patienten eingeschlossen?),
- Patientenspektrum (klinisch relevante Grundgesamtheit oder eingeschränktes Patientenspektrum?),
- Art der Auswertung (vom Referenzstandard unabhängig?),
- Berichtsqualität von Ergebnissen und Schlussfolgerungen (nicht durch Daten belegte Aussagen?).

Die Diagnosesicherung (angemessener Referenz- oder Goldstandard?) wird von Raum et al.⁷¹ als weiteres Kriterium angeführt. Da die Diagnosesicherung bei der AMD mit der FA erfolgt und diese ein Einschlusskriterium darstellt, wird dieser Punkt aus der Bewertung herausgenommen.

6.4.3.2 Ökonomische Volltexte

In die nähere Bewertung eingeschlossene Publikationen werden gemäß der von Drummond et al.²¹ empfohlenen Zehn-Punkte-Checkliste für die Bewertung von ökonomischen Evaluationen geprüft. Für ökonomische Studien liegen keine international einheitlichen Bewertungskriterien vor. Die Checkliste wird als Hilfestellung bei der qualitativen Bewertung ökonomischer Modellrechnungen herangezogen.

Sie enthält folgende Bewertungskriterien:

1. Wurde eine ausreichend formulierte und beantwortbare Frage gestellt?
Wurden sowohl Kosten als auch Effekte untersucht? Wurden Alternativen verglichen? Wurde die Perspektive für die Analyse angeführt?
2. Wurden die konkurrierenden Alternativen ausreichend beschrieben?
Wurden alle relevanten Alternativen erwähnt?
3. Wurde die Wirksamkeit der Maßnahme begründet?
Wurden die Ergebnisse auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien gewonnen? Wurde reflektiert, was unter Alltagsbedingungen geschieht? Wurde eine systematische Übersichtsarbeit durchgeführt? Wurden Beobachtungsstudien herangezogen?
4. Wurden alle wesentlichen und relevanten Kosten und Wirkungen für jede Alternative identifiziert?
Wurden alle relevanten Perspektiven angeführt (hierzu zählen die volkswirtschaftliche Perspektive, die Perspektive des Gesundheitswesens und der Patienten)? Wurden Kapital- ebenso wie Umsetzungskosten berücksichtigt?
5. Wurden Kosten und Wirkungen in geeigneten physischen Einheiten angeführt (beispielsweise Anzahl Pflegestunden, Anzahl Arztbesuche, Anzahl verordnete Medikamente, entgangene Produktivität pro Stunde oder Tag, gewonnene Lebensjahre)?
Wurden Angaben zum Ressourcenverbrauch gemacht? Wurden alle wichtigen Parameter eingeschlossen? Wurde auf Bemessungsprobleme (z. B. bei gemeinsamer Ressourcennutzung) entsprechend Rücksicht genommen?
6. Wurden Kosten und Wirkungen glaubwürdig bewertet?
Wurden Marktpreise herangezogen? Wenn ja, welche? Wurden administrative Preise (Tarife) herangezogen? Woher stammen die Kostendaten? Wurde eine für die Fragestellung geeignete Methode zur Bewertung der Wirkung (Wirksamkeit) herangezogen?

7. Wurden Kosten und Wirkungen für unterschiedliche Zeithorizonte angepasst?
Wurden Kosten und Wirkungen, die in der Zukunft anfallen, auf den gegenwärtigen Wert diskontiert? Wurde der Diskontsatz angegeben und argumentiert, warum dieser verwendet wurde?
8. Wurde eine inkrementelle Analyse der Kosten und Wirkungen der Alternativen angeführt?
Wurden zusätzliche bzw. inkrementelle Kosten einer Alternative den zusätzlichen Wirkungen gegenübergestellt?
9. Wurden Untersuchungen zur Validität der Abschätzungen von Kosten und Wirkungen durchgeführt?
Wurden eine Sensitivitätsanalyse oder angemessene statistische Analysen durchgeführt? Wurden die gewählten Bandbreiten oder Verteilungen und die Form der Sensitivitätsanalyse begründet?
10. Beinhaltete die Studie alle für Anwender relevanten Fragestellungen?
Wurden beispielsweise Kostenwirksamkeitsverhältnisse dargestellt? Wurden die Ergebnisse mit anderen Autoren verglichen und mögliche Abweichungen diskutiert? Wurde angesprochen, ob die Ergebnisse auf andere Settings verallgemeinerbar sind? Diskutierte die Studie andere relevante Fragestellungen, z. B. ethische? Wurden Angelegenheiten der Umsetzung diskutiert?

6.4.4 Datenauswertung und Datensynthese

6.4.4.1 Medizinische Volltexte

Die wesentlichen Parameter von Methodik und Ergebnissen der ausgewählten Literatur werden in tabellarischer Form aufgelistet. Die Bewertung erfolgt sowohl tabellarisch als auch textlich.

6.4.4.2 Ökonomische Volltexte

Methodik und Ergebnisse der ausgewählten Literatur werden hinsichtlich wichtiger Parameter soweit sinnvoll in tabellarischer Form aufgearbeitet. Die Ergebnisse der bewerteten Studien werden einander gegenübergestellt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse wird überprüft.

6.4.4.3 Ethische bzw. soziale und juristische Aspekte

Neben der Aufarbeitung von aus der Literatur gewonnenen Informationen werden gegebenenfalls aus Sicht des Autorenteam relevanten Aspekte genannt und deskriptiv dargestellt.

Für die juristische Betrachtung werden relevante Aspekte in Gesetzestexten recherchiert und textlich dargestellt.

6.5 Ergebnisse

6.5.1 Ergebnisse der Erstselektion

Im Anschluss an die Suche in beiden Datenbankgruppen werden 2324 Zusammenfassungen bestellt. Nach einer Selektion der Zusammenfassungen anhand der unter (6.4.2 Selektionskriterien) genannten Kriterien werden 274 Zusammenfassungen als Volltext bestellt, wovon 238 dem Bereich der medizinischen und 36 der ökonomischen Bewertung zuzuordnen sind.

Dem Bereich der ethischen und juristischen Betrachtung kann im Rahmen der Erstselektion kein Volltext zugeordnet werden.

6.5.2 Ergebnisse der Zweitselektion

Zum Zeitpunkt der Endberichterstellung liegen 280 Volltexte vor. Nach der Selektion anhand der in Kapitel 6.4.2.2 (Zweitselektion) genannten Kriterien werden 188 Texte ausgeschlossen, 92 Publikationen werden für die Berichterstellung herangezogen.

6.5.3 Ergebnisse der Handsuche

Im Zuge der Internetrecherche und Prüfung von Literaturreferenzen der vorliegenden Studien werden insgesamt 13 Texte per Handsuche ergänzt, darüber hinaus werden zwei Bücher zitiert.

6.5.4 Darstellung des Selektionsprozesses

In Abbildung 2 (Darstellung des Selektionsprozesses) ist der Selektionsprozess veranschaulicht.

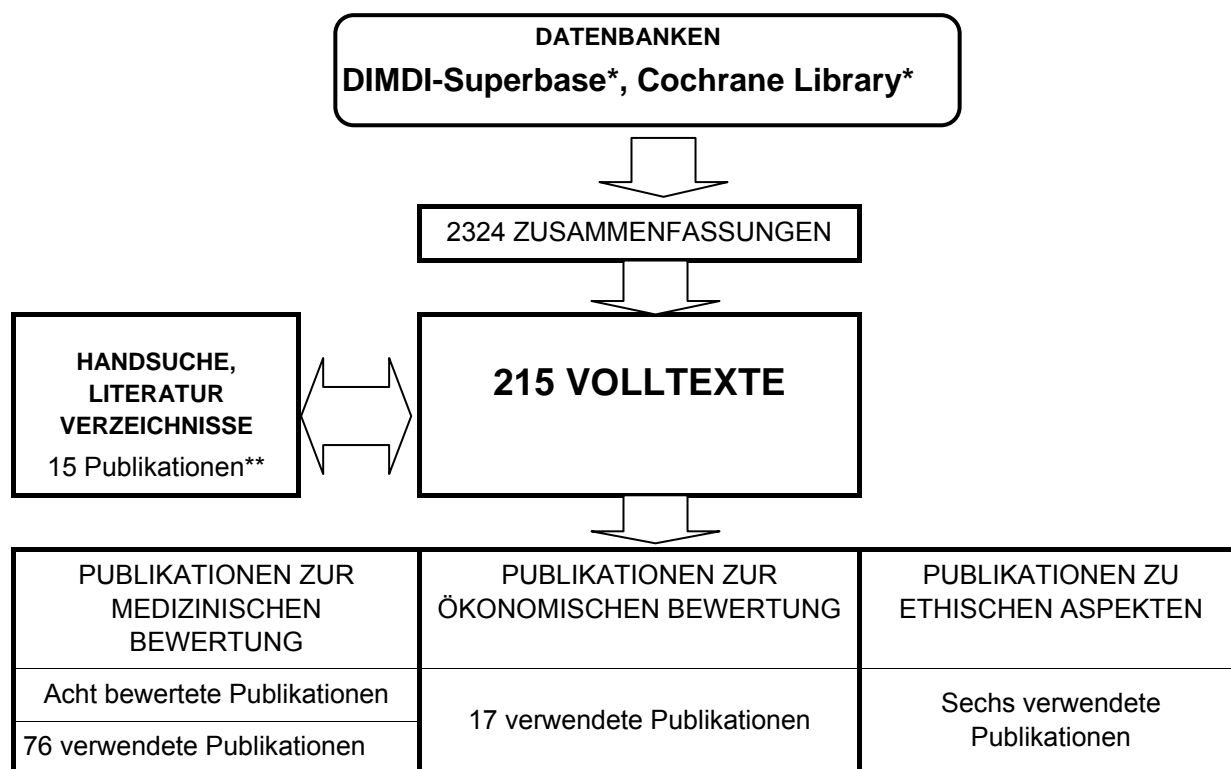


Abbildung 2: Darstellung des Selektionsprozesses.

* Vgl. Anhang, Abschnitt 8.1 (Dokumentation der Literaturrecherche).

** Inklusive zitierter Bücher.

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.

6.5.5 Ergebnisse der medizinischen Bewertung

Nach einer Selektion der Zusammenfassungen anhand oben genannter Kriterien werden 274 Zusammenfassungen als Volltext bestellt, wovon 238 dem Bereich der medizinischen Bewertung zugeordnet werden.

Anhand der in Tabelle 2 (Selektionskriterien für die medizinischen Volltexte) aufgelisteten Selektionskriterien werden acht Volltexte identifiziert, die die Fragestellung direkt behandeln. Zur Darstellung des medizinischen Hintergrundes und für ergänzende Informationen werden insgesamt 76 Volltexte verwendet. Die acht Volltexte mit direktem Bezug zur Fragestellung werden in den folgenden Absätzen beschrieben. Eine ausführliche tabellarische Aufarbeitung dieser Arbeiten unter Berücksichtigung von Forschungsfrage / Studienziel, methodischen Aspekten wie beispielsweise Spektrum untersuchter Personen / Patienten, Rekrutierung, Diagnostik sowie Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren findet sich im Anhang (Tabellen 6 bis 12). Die Qualitätsbewertung dieser Studien anhand der in Kapitel 6.4.3.1 (Medizinische Volltexte) beschriebenen Methodik ist in Tabelle 13 (Qualitätsbewertung) zusammengefasst. Generell muss die Qualität der Arbeiten aus folgenden Gründen häufig als gering eingestuft werden: Nur drei Studien sind eindeutig prospektiv^{42, 74, 75}. Die Anzahl der untersuchten AMD-Patienten ist meist gering. Sie liegt bei vier Arbeiten unter 35 und bei drei Arbeiten zwischen 35 und 61. Lediglich eine Arbeit untersucht mehr als 100 Patienten⁷⁴. Nur bei zwei Studien erfolgt die Auswertung von FA und OCT unabhängig voneinander^{42, 74}. Weitere Kommentare zur Studienqualität werden in der folgenden Darstellung der Arbeiten angeführt.

Eine deutsche Arbeitsgruppe publiziert zwei Arbeiten, die auf einer prospektiven Studie basieren, bei der insgesamt 150 Patienten mit AMD (169 Augen) im Zeitraum von 1996 bis 1999 untersucht werden. Bei den Patienten handelt es sich um Fälle mit Drusenmakulopathie, geographischer Atrophie, subretinaler Neovaskularisation, Pigmentepithelabhebung und subretinalen Narben. Dabei werden eine FA, eine OCT sowie eine Biomikroskopie durchgeführt und mit histologischen Befunden verglichen^{29, 30}. Die wesentlichen Daten der Studie sind in Tabelle 7 (Hassenstein et al.^{29, 30}) aufgelistet.

In der ersten Arbeit²⁹ werden die Daten von 26 Patienten (36 Augen) mit ausschließlicher Drusenmakulopathie untersucht. Dabei können bei elf Augen bzw. 30,5 % aller Patienten Drusen

nachgewiesen werden. Bei Vorliegen von serösen Drusen können in 46 % der Patienten Drusen nachgewiesen werden. Es werden bei serösen Drusen wellen- und bogenförmige Veränderungen des Pigmentepithels ohne Schallschatten beschrieben sowie bei sehr großflächigen serös konfluierenden Drusen kleine Pigmentepithelabhebungen mit optisch leerer Fläche unter dem Pigmentepithel. Lipidhaltige Drusen stellen sich als fokale Verdickung unter- oder innerhalb der Bruch'schen Membran mit geringer Reflektivität dar. Die Lipidzusammensetzung kann in der OCT nicht analysiert werden. Die 54 % der Patienten, bei denen in der OCT keine Drusen nachweisbar sind, haben extrafoveoläre seröse Drusen, sehr kleine seröse Drusen, oder der Scan liegt außerhalb der Drusen. Miliare (harte) Drusen können aufgrund ihrer geringen Größe in der OCT nicht erfasst werden. Teilweise werden fokale Pigmentepithelverdickungen beschrieben, die jedoch von Artefakten nicht sicher unterschieden werden können. Bezüglich der fovealen Netzhautdicke wird kein Unterschied zwischen Drusenpatienten und gesunden Probanden gefunden. Dabei ist allerdings anzumerken, dass in der Arbeit keine Angaben zu einem gesunden Vergleichskollektiv zu finden sind.

Als Vorteil der OCT wird gesehen, dass Spaltungen der Pigmentepithelschicht und der Bruch'schen Membran bei noch fehlenden angiographischen Veränderungen dargestellt werden können. Das Vorkommen serös konfluierender Drusen mit fokaler Hyperpigmentierung gilt als Risikofaktor für die Entstehung der feuchten Form der AMD. In Fällen mit angiographisch stark hyperfluoreszenten serös konfluierenden Drusen mit Staining und minimaler Leckage ist eine okkulte subretinale Neovaskularisation nicht sicher auszuschließen. Bei dieser Befundkonstellation kann die OCT zur Differenzierung eingesetzt werden. Insgesamt werden nach Ansicht von Hassenstein et al.²⁹ FA und OCT nicht als konkurrierende, sondern als ergänzende Verfahren eingestuft. Lediglich in einzelnen Fällen könne auf die FA verzichtet werden.

In der zweiten Arbeit von Hassenstein³⁰ werden die Daten von 37 Patienten (55 Augen) mit geographischer Atrophie beschrieben. In der OCT wird die geographische Atrophie als Verdünnung der sensorischen Netzhaut oberhalb des atrophierten Pigmentepithels mit starker Hyperreflektivität der Aderhaut und Choriokapillaris beschrieben. Die durchschnittliche Netzhautdicke wird bei Patienten mit geographischer Atrophie als signifikant geringer angegeben als bei gesunden Personen. Auch in dieser Arbeit sind keine Angaben zu einem gesunden Vergleichskollektiv zu finden.

In der FA ist bei allen Patienten eine geographische Atrophie zu sehen. Außerdem wird bei fünf Patienten (9 %) der Verdacht auf eine okkulte CNV ausgesprochen. In der OCT wird bei 43 % der Patienten eine geographische Atrophie eindeutig erkannt. In einem Fall kann der angiographische Verdacht auf eine okkulte CNV in der OCT bestätigt werden. In einem weiteren Fall wird in der OCT eine zystoide Makulopathie gefunden, die in der FA nicht zu erkennen ist. In drei von 55 Augen kann ein untypisches Makulaforamen identifiziert werden, das in der FA nicht zu sehen ist. In einzelnen Fällen kann mittels OCT eine Differenzierung von geographischer Atrophie und okkulten CNV diagnostisch und therapeutisch von Bedeutung sein, und es können in der OCT Veränderungen dargestellt werden, die in der FA nicht erfasst werden.

Giovannini et al.²⁴ vergleichen bei 16 Patienten mit Riss des retinalen Pigmentepithels die in der OCT erhaltenen Befunde mit den angiographischen Ergebnissen. Bei allen Patienten mit einem Einriss kann in der OCT eine Pigmentepithelabhebung festgestellt werden. Bei 14 der 16 Patienten werden eine oder mehrere fokale Unterbrechungen des Pigmentepithels gefunden. Diese resultieren in einer intensiven Hyperreflektivität. CNV können in der OCT in diesen Fällen nicht festgestellt werden. Die Autoren betrachten die OCT als sinnvolle Ergänzung zur FA in der Diagnostik von Pigmentepithelrissen der Retina. Bezüglich der Qualität dieser Arbeit ist anzumerken, dass die Patientenrekrutierung unvollständig beschrieben ist und dass die Scanführung der OCT-Schnitte teilweise anhand der FA-Befunde gewählt wird (siehe auch Tabelle 13, Qualitätsbewertung der medizinischen Texte anhand der in 6.4.2.2.1 (Medizinische Volltexte) genannten Kriterien und Tabelle 6, Giovannini et al.²⁴).

Kim et al.⁴⁸ vergleichen retrospektiv die Befunde von FA, Indocyaningrünangiographie und OCT bei 32 Patienten (32 Augen) mit CNV, wobei insbesondere Klassifikation und Ausdehnung der CNV ausgewertet werden. Abgesehen vom retrospektiven Design ist die Rekrutierung der Patienten nicht beschrieben (siehe auch Tabelle 13, Qualitätsbewertung der medizinischen Texte anhand der in 6.4.2.2.1 (Medizinische Volltexte) genannten Kriterien). Bei 13 Patienten liegt eine AMD vor. In der FA werden drei Augen als klassische und zehn Augen als okkulte Form der CNV diagnostiziert, wobei bei den letzteren nur drei Läsionen als gut abgegrenzt erscheinen und sieben nicht. In der OCT

erscheinen die klassischen CNV als gut abgegrenzt und zusätzlich ein Auge, das in der FA als schlecht begrenzt eingestuft wurde. Bezüglich der Ausdehnung der Läsionen werden sechs Augen verglichen, bei denen der Läsionsdurchmesser in der OCT erfassbar ist. Beim Vergleich mit der Größe der hyperfluoreszenten Läsion in der FA zeigt die OCT in drei Fällen eine größere und in drei Fällen eine kleinere Ausdehnung. Unter Mitberücksichtigung der blockierten hyperfluoreszenten Läsionen ist das Ergebnis in einem Fall vergleichbar, und in fünf Fällen ist die Ausdehnung im OCT kleiner als in der FA. Die Retinadicke wird bei allen Patienten als erhöht angegeben. Sie ist statistisch nicht-signifikant proportional zur Ausdehnung der Läsionen. Tabelle 9 (Kim et al.⁴⁸) zeigt eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse. Die Autoren schreiben der OCT eine wesentliche Ergänzung von CNV durch FA und Indocyaningrünangiographie zu, insbesondere in der Diagnostik der okkulten CNV. Vor allem bei Abhebungen des retinalen Pigmentepithels und assoziierten exsudativen Veränderungen der Retina wird das OCT-Bild als verlässlicher eingestuft. Allerdings wird eine Diagnostik nur mittels OCT nicht für möglich erachtet. Insgesamt wird durch den kombinierten Einsatz von FA, Indocyaningrünangiographie und OCT mit vergleichender Befundung eine erhöhte Spezifität in der Diagnostik der CNV erwartet, unabhängig davon, um welche Form es sich handelt.

Ting et al.⁹⁶ untersuchen retrospektiv die Prävalenz von zystoiden Makulaödem (CME) bei Patienten mit subfovealer neovaskulärer AMD mittels OCT. Außerdem wird der Zusammenhang mit der Sehkraft untersucht. 61 konsekutive Patienten werden beurteilt, bei denen sowohl eine FA als auch eine OCT vorliegen. Das CME wird in der OCT als intraretinale hyporeflektive Aussparung definiert. Bei insgesamt 46 % der Patienten zeigt sich in der OCT ein CME. Patienten mit CME haben eine statistisch signifikant größere Dicke der Fovea als Patienten ohne Makulaödem. Bei der Analyse der FA-Befunde zeigt sich, dass Patienten mit CME häufiger (in 93 %) eine klassische CNV haben als Patienten ohne Makulaödem (in 48 %) und dass die Fläche mit klassischer CNV bei Makulaödempatienten größer ist als bei Patienten ohne Ödem. Die Sehkraft ist bei Patienten mit CME signifikant schlechter als bei Patienten ohne Ödem. Außerdem besteht eine Korrelation zwischen Foveadicke und Sehkraft (auch nach Korrektur für das Vorliegen einer klassischen CNV; siehe auch Tabelle 8, Ting et al.⁹⁶). Die Autoren meinen, dass die OCT eine sinnvolle Untersuchung zur Entdeckung von CME ist, da diese in der FA schwer nachzuweisen sein können. Da Makulaödeme überwiegend bei der klassischen subfovealen CNV auftreten und mit einem Nachlassen der Sehkraft assoziiert sind, werden weitere Studien gefordert, um zu überprüfen, ob Makulaödeme pathogenetisch bei Sehverschlechterungen beteiligt sind.

Sato et al.⁷⁵ untersuchen 35 AMD-Patienten mit seröser Abhebung des retinalen Pigmentepithels und Zeichen einer CNV in der FA bzw. in der Indocyaningrünangiographie. Die OCT-Befunde werden mit den FA-Befunden korreliert. 18 Patienten haben eine CNV am Rand der Pigmentepithelabhebung, wobei bei zehn dieser Patienten (56 %) in der OCT eine kleine korrespondierende Eindellung (notch) sichtbar ist. Bei acht dieser Patienten stimmen die Befunde zwischen FA und OCT überein. 13 (76 %) von 17 Patienten mit CNV innerhalb der Pigmentepithelabhebung zeigen in der OCT eine Eindellung, wobei nur bei einem Patienten der Befund mit der FA übereinstimmt. Allerdings werden nur bei zwei der 17 Patienten mit CNV innerhalb der Pigmentepithelabhebung in der FA Eindellungen gesehen, während es bei der OCT 13 sind (siehe Tabelle 10, Sato et al.⁷⁵). Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass eine Eindellung in der OCT unterhalb einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels ein diagnostischer Hinweis auf eine CNV bei AMD sein kann.

Hughes et al.⁴² untersuchen in einer als Kurzbericht publizierten Studie 22 konsekutive Patienten mit 23 CNV, wobei bei 21 Patienten die Diagnose AMD lautet und bei einem Patienten eine starke Myopie vorliegt. Die Auswertung erfolgt gemeinsam. Die Patienten werden u. a. mittels FA und OCT untersucht. Ziel der Untersuchung ist es, anatomische Unterschiede zwischen klassischen und okkulten Neovaskularisationen mittels OCT zu beschreiben. In der FA werden 15 CNV als rein okkult klassifiziert und acht als klassisch (siehe Tabelle 11, Hughes et al.⁴²). In der OCT kann bei sieben von acht klassischen, aber nur bei zwei von 15 okkulten CNV eine diskrete subretinale Opazität identifiziert werden. Eine Abhebung des Pigmentepithels ist in fünf der 15 okkulten CNV, aber bei keiner einzigen klassischen CNV in der OCT sichtbar. Bei Retinaödem und zystischen Veränderungen bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Autoren sehen durch die Ergebnisse die Annahme bestätigt, dass die klassische CNV – im Gegensatz zur okkulten CNV – überwiegend im subretinalen Raum lokalisiert ist. Eine Korrelation dieser Befunde mit dem Verlauf der Erkrankung wird für möglich gehalten.

Die bezüglich der Patientenzahl umfangreichste Studie stammt von Sandhu et al.⁷⁴. An 131 Augen von 118 Patienten mit Verdacht auf CNV wird die diagnostische Genauigkeit der OCT (mit und ohne Fundusfotografie) mit der FA als Goldstandard verglichen, wobei primär beurteilt wird, ob eine CNV vorliegt. Im positiven Fall werden andere Charakteristika der CNV analysiert. Die FA zeigt bei 56 Augen eine klassische CNV und bei 25 Augen eine okkulte CNV (siehe Tabelle 12: Sandhu et al.⁷⁴). Wenn nur der OCT-Befund bewertet wird, ergibt sich für die Erfassung behandelbarer Läsionen (CNV mit klassischem Anteil, okkulte CNV, seröse Pigmentepithelabhebung; insgesamt 84 Augen) eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 66 %. Bei Mitberücksichtigung der Fundusfotografie liegt die Sensitivität bei 94 % und die Spezifität bei 89 %. Eine CNV mit klassischem Anteil wird mit der OCT mit einer Sensitivität von 79 % und einer Spezifität von 83 % erkannt, wobei bei zusätzlicher Verwendung der Fundusfotografie die Werte auf 82 % bzw. 89 % ansteigen. Nach Ansicht der Autoren erlaubt es die hohe Sensitivität der OCT (nur drei von 84 Fällen werden falsch negativ bewertet), diese Methode als Screeningmethode zur Erfassung neuer CNV mit potenzieller Behandlungsmöglichkeit einzusetzen. Ein vollständiger Ersatz der FA sei aufgrund der mangelhaften Differenzierung zwischen klassischer und okkulten CNV jedoch nicht möglich.

6.5.6 Ergebnisse der ökonomischen Bewertung

Von den 215 zum Zeitpunkt des Zwischenberichts gelieferten Volltexten sind 20 dem ökonomischen Teil dieses Berichts zuzuordnen. Fünf Texte (darunter ein Buchkapitel¹⁷ sowie die Internetpublikation zu einem laufenden Projekt⁶¹) werden über Handsuche ergänzt.

Keiner der gelieferten (aber auch keiner der nicht gelieferten) Texte kann nach den in Tabelle 3 (Selektionskriterien für die ökonomischen Volltexte) angeführten Einschlusskriterien für die nähere Bewertung und Bearbeitung der Fragestellung der Effizienz der OCT im Vergleich zur Fluoreszenzangiographie herangezogen werden. Es ist festzustellen, dass eine vergleichsweise große Anzahl an ökonomischen Untersuchungen zur Therapie der AMD vorliegt. Aufgrund dieses Mangels an relevanten Studien wurden bereits bei der Erstselektion Kostenwirksamkeitsanalysen zur Therapie der AMD mit eingeschlossen, da diese eventuell Hintergrundinformationen liefern können. Darüber hinaus fanden sich zwei Kostenwirksamkeitsanalysen zum AMD-Screening. Eine davon vergleicht die Funduskopie (mit Pupillenerweiterung) zur Identifizierung von Personen mit der Frühform der AMD zur anschließenden Behandlung mit antioxidativen Vitaminen und Spurenelementen (Zink) mit der Alternative kein Screening (der zum Zeitpunkt der Erstellung der Studie in Australien üblichen Praxis)³⁸. Eine zweite Analyse untersucht ein wöchentliches Selbstscreening (Amsler-Test) durch Personen, bei denen bereits auf einem Auge die neovaskuläre Form der AMD diagnostiziert wurde, mit gegebenenfalls folgender Selbstüberweisung mit Diagnose (augenärztliche Untersuchung, FA) und gegebenenfalls Behandlung (photodynamische Therapie). Verglichen wird zum einen mit der Alternative kein Screening, aber Diagnose und Behandlung, wenn eine Selbstüberweisung aufgrund verschlechterter Sehkraft erfolgt, zum anderen mit der Alternative kein Screening, keine Behandlung¹⁷.

Diese beiden Studien werden in ihren Ergebnissen zusammenfassend dargestellt und auf mögliche Schlussfolgerungen für die Untersuchung der konkreten Fragestellung geprüft. Für Hintergrundinformationen werden neben einem publizierten Review des „Centre for Reviews and Dissemination“ zur Studie von Hopley et al.³⁸ drei Kostenstudien zur AMD^{9, 12, 63} (davon eine mit teilweise Bezug auf Deutschland), ein methodischer Artikel³⁶ und insgesamt sechs Kostenwirksamkeitsanalysen aus den letzten Jahren (ab 2003) zur photodynamischen^{37, 60, 90}, zur antioxidativen Therapie⁹⁹ und zur Laserkoagulation¹³ eingeschlossen, darüber hinaus vier Texte aus der Handsuche.

Um (weitere) Informationen für die konkrete Fragestellung des ökonomischen Teils zu gewinnen, soll außerdem versucht werden, die direkten Kosten der Untersuchung aus Sicht der deutschen Sozialversicherung bzw. aus Sicht des Patienten für die beiden Verfahren FA und OCT darzustellen und zu vergleichen.

6.5.6.1 Ergebnisse der Kostenwirksamkeitsanalysen zum AMD-Screening

Hopley et al.³⁸ errechnen ein inkrementelles Kostennutzwertverhältnis (Vergleich Screening vs. kein Screening) von 19963 GBP per QALY bei einem Screeningalter von 55 Jahren und darüber, 18948 GBP per QALY bei einem Screeningalter ab 65 Jahren und 19087 GBP bzw. 20030 GBP per QALY bei einem Screeningalter ab 70 bzw. 75 Jahren. Diese Zahlen schließen die Kosten für Screening und antioxidative bzw. Zinktherapie sowie die Kostenersparnisse aus einer reduzierten Zahl notwendiger Behandlungen mit photodynamischer Therapie bzw. Laserkoagulation ein; Bezugsland

hierfür ist Australien (die Kosten wurden anschließend kaufkraftbereinigt in britische Pfund umgerechnet). Das Modell ist über einen Zeitraum von vier Fünfjahreszyklen angelegt. Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass eine Veränderung der Screeningkosten einen relativ geringen Einfluss auf das Ergebnis hat, der höchste Einfluss kommt den monatlichen Behandlungskosten zu.

Claxton et al.¹⁷ errechnen in ihrem Modell, dem ein Zeithorizont von zehn Jahren zugrunde liegt, dass die Alternative des Selbstscreenings mit gegebenenfalls folgender Behandlung (photodynamische Therapie) als kosteneffektiv gegenüber der Alternative ohne Screening und Behandlung gesehen werden kann, und zwar mit einem inkrementellen Kostennutzwertverhältnis von 12740 GBP. Die Alternative ohne Screening, jedoch mit gegebenenfalls durchgeführter Behandlung zeigt sich als erweitert dominierte Strategie; das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis gegenüber der Alternative ohne Behandlung ist 54670 GBP. Diese Ergebnisse gelten für Patienten mit einer anfänglichen Sehschärfe von 20 / 40. Bei Patienten mit einer geringeren anfänglichen Sehschärfe von 20 / 80 sind die Ergebnisse in der Rangfolge der Alternativen gleich, allerdings mit etwas schlechteren Kostennutzwertverhältnissen und höherer Ergebnisunsicherheit. Die einbezogenen Kosten beinhalten die Kosten für Screening bzw. Diagnose sowie für die photodynamische Therapie. Die FA dient hier als Goldstandard zur Bestimmung des Subtyps der neovaskulären AMD.

Die beiden Studien sind in ihren Ergebnissen nicht direkt vergleichbar, da sie sich auf verschiedene Therapieformen (antioxidative bzw. photodynamische Therapie) und Zielpopulationen (Personen ab einer bestimmten Altersgrenze bzw. Patienten mit diagnostizierter neovaskulärer AMD auf einem Auge) sowie verschiedene betrachtete Alternativen bzw. Screeningmethoden beziehen.

In einem noch nicht abgeschlossenen Projekt des „NHS Health Technology Assessment Programme“ wird eine umfassende Einschätzung und Modellrechnung zur Kosteneffektivität eines AMD-Screenings durchgeführt. Über eine systematische Literatursuche werden hierbei in einem ersten Schritt mögliche Behandlungsformen sowie Screeningtests untersucht. Zu dieser Evaluation sind allerdings noch keine Ergebnisse veröffentlicht.

Die Studien von Hopley et al.³⁸ und Claxton et al.¹⁷ zeigen, dass ein AMD-Screening (je nach angenommenem Schwellenwert der Kosten pro QALY) bei Auswahl einer geeigneten Zielgruppe kosteneffektiv sein kann, lassen darüber hinaus jedoch keine Schlussfolgerungen zu, inwieweit sich die Ergebnisse bei einer höheren diagnostischen Genauigkeit, die mit der (zusätzlichen) Durchführung einer OCT erreicht werden könnte, ändern würden. Claxton et al.¹⁷ kommen im Rahmen der probabilistischen Analyse und der Berechnung des „expected value of perfect information“ (EVPI) zu dem Schluss, dass insbesondere zusätzliche Informationen zum Einfluss der photodynamischen Therapie auf die erwartete Lebensqualität sowie zur Lebensqualität von nicht therapierten Personen wichtig wären. Zusätzliche Informationen zu einem der Modellinputs, wie etwa der Erkennungsgüte beim Screening, ließen für sich allein genommen allerdings keinen großen zusätzlichen Erkenntniswert vermuten.

6.5.6.2 Tarife der Untersuchungen für Deutschland

Die folgenden Angaben betreffen die Untersuchungskosten im niedergelassenen Bereich. Für den stationären Bereich können keine gesonderten Tarife ausgewiesen werden.

Die FA wird grundsätzlich nur bei Verdacht auf eine AMD (augenärztliche Routineuntersuchung) erstattet (siehe Punkt 6.5.8, Juristische Aspekte). Die Höhe der Erstattung durch die Sozialversicherung ist im EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) geregelt und mit 1210 Punkten festgelegt (Position 06331). Der Punktwert in Euro differiert je nach Region, Kasse und Quartal. Der entsprechende Eurobetrag kann deshalb nur geschätzt oder beispielhaft berechnet werden. Vom erweiterten Bewertungsausschuss wurde ein kalkulatorischer Punktwert von 0,0511 EURO festgelegt. Der durchschnittliche Auszahlungspunktwert dürfte in der Regel darunter liegen⁴⁷. Wird z. B. ein Punktwert von 0,04 EURO angenommen, so ergibt dies für die FA einen Betrag von etwa 48 EURO.

Wird die FA von der Kasse nicht erstattet, fällt sie in den Bereich der IGeL (siehe auch Punkt 6.5.8 Juristische Aspekte) und wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) verrechnet. Die GOÄ differenziert zwischen ‚Fluoreszenzuntersuchung der terminalen Strombahn am Augenhintergrund – einschließlich Applikation des Teststoffs (Position 1248) und Fluoreszenzangiographische Untersuchung der terminalen Strombahn am Augenhintergrund – einschließlich Aufnahmen und Applikation des Teststoffs‘ (Position 1249). Letztere schließt die Darstellung / Speicherung der Bilder ein und kann mit rund 28 bis 65 EURO bzw. maximal 99 EURO abgerechnet werden. Ein Tarif über dem 2,3-fachen

des unteren Wertes ist laut GOÄ allerdings nur bei Besonderheiten hinsichtlich Schwierigkeit und Zeitaufwand der Leistung, der Umstände der Ausführung oder der Schwierigkeit des Krankheitsfalls erlaubt und erfordert eine gesonderte Begründung seitens des Arztes auf der Rechnung. Bei Position 1248 liegen die entsprechenden Preise zwischen rund 14 und 32 EURO bzw. 49 EURO.

Die OCT wird derzeit nur im stationären Bereich erstattet, wenn konkrete Verdachtsmomente vorliegen (siehe Punkt 6.5.8 Juristische Aspekte). Im niedergelassenen Bereich sind die Kosten immer vom Patienten zu tragen. Es gibt hier keinen in der GOÄ geregelten Tarif. Der Bundesverband Augenärztlicher Diagnostik Center (BADC) schlägt eine Honorierung analog zu den Positionen 424 (Zweidimensionale Dopplerechokardiographische Untersuchung mit Bilddokumentation) und 406 (Zuschlag bei zusätzlicher Farbkodierung) der GOÄ vor, mit einer Unter- von knapp 95 EURO und einer Obergrenze von gerundet 155 EURO.

Zum Vergleich: Für die augenärztliche (Routine-)Untersuchung inkl. Augenhintergrunduntersuchung fallen für die Kasse Kosten von rund 22 bis 34 EURO an (EBM-Positionen 06211, 06212, 06220, 06333), wieder mit einem beispielhaft angenommenen Punktwert von 0,04 EURO.

6.5.7 Ethische / soziale Aspekte

Bei der Zweitselektion konnten sechs Texte^{11, 82, 85, 92, 93, 94} identifiziert werden, die sich im Wesentlichen mit Aspekten der Lebensqualität von Personen mit AMD auseinandersetzen. Zwei behandeln für das Thema relevante ethische und soziale Aspekte am Rand. Diese werden unter 6.6.3 (Diskussion ethischer bzw. sozialer Aspekte) angesprochen. Eine zusätzliche Handsuche lieferte keine weiteren Ergebnisse zu ethischen oder sozialen Aspekten.

6.5.8 Juristische Aspekte

Da durch die systematische Literatursuche keine Ergebnisse zu juristischen Aspekten gefunden werden konnten, wurden insbesondere Gesetzestexte recherchiert. Im Folgenden werden die rechtlichen Grundlagen für die Erstattung von Früherkennungsmaßnahmen in Deutschland dargestellt.

Im fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) ist geregelt, dass alle ambulant abrechnungsfähigen Leistungen im EBM bestimmt und ihr wertmäßiges Verhältnis zueinander in Punkten ausgedrückt wird. Der Wert dieser Punkte im EBM variiert zwischen den einzelnen deutschen Bundesländern und Krankenkassen. Eine augenärztliche Routineuntersuchung maximal einmal pro Quartal (drei Monate) ist im EBM vorgesehen. Im Rahmen dieser Untersuchung kann allerdings nur bei konkreten Verdachtsmomenten z. B. eine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt werden, die einen Verdacht auf eine AMD begründen kann. Bei Verdacht auf eine AMD wird auch die FA erstattet. In vielen Fällen liegt die Entscheidung über die Erstattung letztlich im Ermessen des Arztes bzw. der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die FA wird auch im Rahmen der photodynamischen Therapie erstattet, wenn es zu einer akuten Visusverschlechterung kommt.

Viele Leistungen, die von der Erstattung ausgenommen sind oder, wie oben beschrieben, nur unter bestimmten Umständen erstattet werden, sind in den IGeL enthalten. IGeL müssen privat bezahlt werden. In der GOÄ ist jeder IGeL ein bestimmter Betrag zugeordnet, von dem der Arzt um das bis zu 2,3-fache (bzw. bei besonderer Begründung das bis zu 3,5-fache) verrechnen darf. In den IGeL ist zum Beispiel die FA enthalten. Der behandelnde Arzt ist, wenn er IGeL anbietet, verpflichtet, den Patienten sowohl über die Kosten als auch über alternative erstattungsfähige Untersuchungsmethoden aufzuklären.

Die OCT ist weder im EBM noch in der GOÄ enthalten, da sie im ambulanten Bereich (noch) nicht erstattet wird, weil sie sich in der experimentellen Phase befindet und noch nicht vom G-BA bewertet wurde. Im stationären Bereich wird sie bei konkreten Verdachtsmomenten (z. B. auf eine AMD oder ein Glaukom) durchgeführt und erstattet.

6.6 Diskussion

6.6.1 Diskussion medizinischer Aspekte

In der Diagnostik der AMD gilt die FA als Goldstandard. Nachteile dieser Methodik sind die notwendige Invasivität, um den Farbstoff intravenös zu verabreichen, und die Gefahr allergischer Reaktionen⁴⁵. Außerdem ist der Zeitaufwand hoch. Da die FA nicht nur zur Bestätigung der Diagnose der AMD eingesetzt wird, sondern auch zur Kontrolle bei therapeutischen Maßnahmen, ist die Belastung

der durchführenden medizinischen Einrichtungen teilweise sehr hoch und verursacht dadurch auch erhebliche Wartezeiten, was auch zu Verzögerungen des Therapiebeginns führen kann⁷⁴. Die OCT ist ein nicht-invasives, risikofreies, einfach und schnell durchführbares bildgebendes Untersuchungsverfahren, bei dem deshalb seitens der Patienten eine bessere Akzeptanz vermutet werden kann. Es ermöglicht eine zweidimensionale Darstellung der Netzhaut und kommt bei zahlreichen Makulaerkrankungen zum Einsatz⁷⁶.

Im vorliegenden Bericht soll die gegenwärtige Bedeutung der OCT im Vergleich zur FA geklärt werden. Derzeit ist die Anzahl an Studien, die einen Vergleich zwischen OCT und FA bei Patienten mit AMD durchführen, noch äußerst limitiert. Unter Verwendung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt nur acht Arbeiten identifiziert werden.

Sowohl die untersuchten Patientenkollektive als auch die Fragestellungen dieser Arbeiten sind sehr heterogen. Bei den untersuchten AMD-Patienten handelt es sich überwiegend um sehr selektierte Kollektive. So werden beispielsweise Patienten mit alleiniger Drusenmakulopathie²⁹, geographischer Atrophie³⁰, Pigmentepithelriss²⁴, subfovealer neovaskulärer AMD⁹⁶ oder Patienten mit seröser Abhebung des retinalen Pigmentepithels und gleichzeitig bestehenden Zeichen einer CNV⁷⁵ ausgewertet.

Die Anzahl an untersuchten AMD-Patienten beträgt bei vier Arbeiten unter 35 und bei drei Arbeiten zwischen 35 und 61. Lediglich eine Arbeit untersucht mehr als 100 Patienten⁷⁴. Die großteils geringe Patientenanzahl bedingt unter anderem, dass nur in wenigen Fällen statistische Berechnungen durchgeführt werden bzw. durchführbar sind⁹⁶.

Die Qualität der Arbeiten ist in vielen Fällen aufgrund der angeführten Punkte eingeschränkt. Insgesamt zeigen die Arbeiten aber einheitlich, dass die OCT die FA derzeit nicht ersetzen kann. Es werden jedoch durch die OCT zusätzliche diagnostische Erkenntnisse gewonnen, insbesondere dann, wenn die angiographische Methode an ihre Grenzen stößt.

Ein Vorteil der OCT ist beispielsweise, dass Spaltungen der Pigmentepithelschicht und der Bruch'schen Membran bei noch fehlenden angiographischen Veränderungen dargestellt werden können. Das Vorkommen serös konfluierender Drusen mit fokaler Hyperpigmentierung gilt als Risikofaktor für die Entstehung der feuchten Form der AMD. In Fällen mit angiographisch stark hyperfluoreszenten serös konfluierenden Drusen mit Staining und minimaler Leckage ist eine okkulte subretinale Neovaskularisation nicht sicher auszuschließen. Bei dieser Befundkonstellation kann die OCT zur Differenzierung eingesetzt werden. Auch zur Abklärung einer Visusminderung bei geographischer Atrophie zum Ausschluss eines Makulaforamens bietet die OCT zusätzliche Möglichkeiten³⁰.

Die Sehkraft kann bei Patienten mit subfovealer CNV sehr unterschiedlich sein, auch wenn angiographische Befunde und Erkrankungsdauer gleich sind. Ursache dafür kann das Vorliegen von CME sein, die mittels OCT erfasst werden können. Insbesondere bei Leckage kann angiographisch ein Makulaödem schwer nachweisbar sein. Da eine Korrelation zwischen Retinadicke und Sehkraft beschrieben wird und bei manchen Behandlungen der AMD Verbesserungen der Sehkraft mit einer Abnahme der Retinadicke assoziiert sind, könnte sich die Messung der Retinadicke mittels OCT als Parameter zur Verlaufskontrolle bei der Evaluierung therapeutischer Maßnahmen als sinnvoll erweisen⁹⁶.

Bezüglich der initialen Therapieentscheidung durch OCT-Befunde sind in den bewerteten Arbeiten wenige und nur hypothetische Aussagen zu finden. Für Kim et al.⁴⁸ ist die ergänzende Befundung mittels OCT potenziell von Bedeutung, da die Beurteilung der Größe von CNV-Läsionen, die für die Therapieentscheidung von Interesse ist, im OCT besser möglich sein kann. Vor allem bei Abhebungen des retinalen Pigmentepithels und assoziierten exsudativen Veränderungen der Retina wird das OCT-Bild als verlässlicher als die FA eingestuft. Auch Hughes et al.⁴² halten es für möglich, dass die im OCT sichtbaren CNV-Charakteristika sich als Prädiktoren für den Erfolg therapeutischer Maßnahmen erweisen.

Die bewerteten Arbeiten zeigen aber auch verschiedene Limitierungen der OCT. Es können beispielsweise miliare (harte) Drusen aufgrund ihrer geringen Größe in der OCT nicht erfasst werden. Fokale Pigmentepithelverdickungen sind teilweise von Artefakten nicht sicher unterscheidbar²⁹. Exsudative Veränderungen und Hämorrhagien können bei der FA die Diagnose der CNV insbesondere im Grenzbereich der Läsionen erschweren. In diesen Fällen kann die OCT aufgrund der Penetrationsfähigkeit der verwendeten Wellen zwar bei einzelnen Läsionen die Grenzen besser darstellen als die FA, jedoch beeinflussen massive Hämorrhagien und Exsudate auch bei der OCT die Qualität der

Darstellung von Strukturen unter dem RPE⁴⁸. Sato et al.⁷⁵ zeigen, dass CNV unter RPE im OCT nur eingeschränkt erkennbar sind. Als unklar bei der Befundung der OCT wird beispielsweise die genaue Bestimmung von Höhe der CNV und Begrenzung okkultur Läsionen angeführt⁴⁸.

Zu berücksichtigen ist bei den bisher publizierten Arbeiten, dass überwiegend ältere OCT-Modelle verwendet werden und nur in zwei Untersuchungen die aktuelle Geräteversion (Stratus OCT 3)^{42, 74}. Durch Verwendung von neueren OCT-Geräten könnten sich bei einzelnen Krankheitsformen oder -stadien der AMD bessere Diagnosemöglichkeiten ergeben⁵⁰. Um eine Evaluierung zu erleichtern, sollten in zukünftigen Publikationen vollständige Angaben zur verwendeten Technik (Gerätetyp, Schnittführung etc.) gemacht werden, da Änderungen der Geräteeinstellungen die Bildqualität und die Messungen beeinflussen.⁷⁶ In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass eine einheitliche Terminologie für die Auswertung von OCT-Befunden gefordert wird, die auch entsprechend validiert sein soll⁷³.

6.6.2 Diskussion ökonomischer Aspekte

Über die systematische Literatursuche fand sich keine ökonomische Untersuchung, die die FA und die OCT vergleichend bewerten. Hinsichtlich der medizinischen Wertigkeit der OCT kann aus dem aktuellen Erkenntnisstand geschlossen werden, dass die OCT die FA grundsätzlich nicht ersetzen kann, aber häufig ergänzende Informationen liefert, die die Therapieentscheidung potenziell beeinflussen (siehe 6.6.1, Diskussion medizinischer Aspekte bzw. 6.7, Schlussfolgerungen / Empfehlungen). Hinsichtlich der Untersuchungskosten zeigt sich, dass die OCT-Untersuchung in Deutschland für den Patienten durchschnittlich teurer ist als eine FA. Zu beachten sind beim Vergleich auch die Anschaffungs- und Wartungskosten. Diese sind allerdings schwer zu eruieren, da sie in der Realität vom Verhandlungsgeschick der Einkäufer mitabhängen. Die offiziellen (Listen-)Preise des Herstellers Carl Zeiss Meditec AG liegen bei knapp 70000 EURO für den Stratus OCT und – je nach Ausstattung – zwischen 30000 EURO und 100000 EURO für die FA. Bezüglich der Standortdichte dieser Geräte in Deutschland ist eine vergleichsweise geringere Dichte von OCT-Geräten, insbesondere in augenärztlichen Praxen, anzunehmen.

Eine ökonomische Modellrechnung zur Beurteilung der Effizienz der OCT im Vergleich zur FA wird von den Autoren dieses Berichts als derzeit (noch) nicht sinnvoll eingeschätzt, da seitens des medizinischen Wissensstandes noch wesentliche Unklarheiten bestehen. Wenn mit entsprechend groß angelegten Studien eindeutiger als zum jetzigen Zeitpunkt geklärt ist, bei welchen Patientengruppen eine zusätzliche (oder eventuell auch die FA ersetzende) OCT-Untersuchung zu wichtigen, die Therapieentscheidung beeinflussenden Ergebnissen führt, kann eine klinische Entscheidungssituation formuliert werden. Denkbar ist, dass die durch die OCT höheren Diagnosekosten durch einen besseren Einsatz der verfügbaren Therapieoptionen bzw. einen effektiveren Erhalt der Sehkraft aufgewogen werden. Beachtet werden muss hier aber auch, dass die Behandlungsmöglichkeiten insbesondere der frühen Form der AMD sehr eingeschränkt und Therapieformen der AMD Gegenstand intensiver Forschung und ständiger Weiterentwicklung sind¹⁴. In einem ersten Ansatz können eventuell die Kosten pro korrekter Diagnose im Vergleich errechnet werden. Außerdem ist bei einer Modellrechnung wichtig, ob Patienten mit einem oder mit zwei erkrankten Auge(n) betrachtet werden, da davon ausgegangen werden kann, dass opthalmologische Nutzwerte mit der Sehkraft, und zwar mit der des besseren Auges, assoziiert sind (das bessere Auge kompensiert für das schlechter sehende)^{10, 84}. Wird also bei Patienten das allein betroffene und deshalb schlechter sehende Auge therapiert, hat dies keinen Einfluss auf die Sehkraft insgesamt^{10, 13, 17, 60, 90}. Busbee et al.¹³ heben allerdings hervor, dass die Behandlung des schlechteren Auges sehr wohl einen wichtigen Stellenwert einnimmt, und zwar v. a. dann, wenn zu einem späteren Zeitpunkt auch das besser sehende / gesunde Auge erkrankt und ein deutlicher Rückgang in der Lebensqualität zu beobachten ist. Weitere Erkenntnisse zur Einschätzung der Lebensqualität¹⁷ und eine differenzierte Einbeziehung in eine ökonomische Modellrechnung erscheinen wichtig.

6.6.3 Diskussion ethischer bzw. sozialer Aspekte

Aus ethischer Sicht ist zu erwähnen, dass es für die AMD, insbesondere die trockene Form, derzeit nur eingeschränkte Therapiemöglichkeiten gibt und eine genau differenzierte Diagnose per se noch keine Verbesserung für den Patienten bringt.

Aus sozialer Sicht ist interessant, dass die Einschätzung der Lebensqualität bei AMD von den Patienten selbst ganz anders als z. B. von den behandelnden Ärzten vorgenommen wird. Dies geht

aus einer Erhebung von Brown et al.¹² hervor, die Befragungsergebnisse von AMD-Patienten (82), gesunden Personen (142), Medizinern exkl. Augenärzten (62) sowie Augenärzten, die AMD behandeln (46), untersuchen. Bei den AMD-Patienten ergibt sich etwa bei einer mittelschweren AMD (definiert mit einer Sehschärfe von 20 / 50 bis 20 / 100) ein Nutzwert von 0,6, bei Augenärzten einer von 0,89. Mit anderen Worten, die AMD-Patienten wären im Durchschnitt bereit gewesen, vier von zehn weiteren Lebensjahren für ein Wiedergewinnen der normalen Sehkraft einzutauschen, Augenärzte hingegen nur 1,1^{12, 92}.

6.6.4 Diskussion juristischer Aspekte

In Deutschland besteht ein gewisser Graubereich, wann bestimmte Leistungen (wie z. B. die FA), die für die Früherkennung / Diagnose einer AMD infrage kommen, erstattet werden und wann nicht. Die Argumentation des Arztes bzw. des Patienten gegenüber der Krankenkasse ist hierbei häufig relevant. Ein möglicherweise problematischer Aspekt dabei ist, dass für Ärzte ein finanzieller Anreiz besteht, Leistungen wie die FA privat als IGeL durchzuführen.

6.7 Schlussfolgerungen / Empfehlungen

Die in diesem Bericht ausgewerteten Arbeiten zeigen, dass die OCT geeignet ist, zusätzliche Erkenntnisse bzw. Daten zu den angiographischen Befunden zu liefern. Es können angiographische Verdachtsdiagnosen verifiziert werden, und in Einzelfällen wird auch ein Ersatz der FA durch die OCT für möglich gehalten. Keinesfalls kann jedoch die OCT derzeit in der primären Diagnostik der AMD den etablierten Goldstandard FA ersetzen.

Es sollte in zukünftigen Studien gezeigt werden, ob die Diagnostik mit der OCT auch bezüglich der Therapieentscheidung zusätzlich zur FA relevante Informationen bringt bzw. in zu definierenden Fällen die FA ersetzen kann. Dabei wäre wünschenswert, entsprechend große Patientenkollektive zu untersuchen, um die relevanten Fragestellungen auch mit der notwendigen statistischen Sicherheit beantworten zu können. Insbesondere zur Verlaufskontrolle therapeutischer Maßnahmen – ein in diesem Bericht nicht behandeltes Thema – könnte die Verwendung der OCT medizinische Vorteile (nicht-invasives Verfahren, geringeres Nebenwirkungsrisiko, eventuell bessere Compliance) im Vergleich zur FA aufweisen.

Aus ökonomischer Sicht kann derzeit keine Empfehlung abgegeben werden. Bisher liegen keine Untersuchungen zur Beurteilung der Effizienz der OCT im Vergleich zur FA vor. Es ist denkbar, dass die bei der OCT höheren Diagnosekosten durch einen besseren Einsatz der verfügbaren Therapieoptionen bzw. einen effektiveren Erhalt der Sehkraft aufgewogen werden. Als Voraussetzung für eine ökonomische Modellrechnung sollte jedoch, wie oben gefordert, an entsprechend großen Patientenkollektiven dargelegt worden sein, bei welchen Patientengruppen die (zusätzliche) OCT-Untersuchung zu wichtigen, die Therapieentscheidung beeinflussenden Ergebnissen führt.

7 Literaturverzeichnis

1. AMD Alliance International. Campaign Report 2003. Länderbericht zu Früherkennung und Low Vision Rehabilitation. 2003; 1-24. Deutschland, AMD Alliance International.
2. AMD Alliance International. Information on Age-related macular degeneration (AMD). www.amdalliance.org (06-09-2005).
3. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, Fytche TJ, Marshall J. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2000; 107(3): 593-599.
4. Arnold JJ, Sarks SH. Extracts from "Clinical Evidence": Age related macular degeneration. *British Medical Journal* 2000; 321(7263): 741-744.
5. Bartsch DU, El Bradey MH, El Musharaf A, Freeman WR. Improved visualisation of choroidal neovascularisation by scanning laser ophthalmoscope using image averaging. *British Journal of Ophthalmology* 2005; 89(8): 1026-1030.
6. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G. Angiographic pattern of recurrent choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Eye* 2004; 18(7): 685-690.
7. Baumal CR. Clinical applications of optical coherence tomography. *Current Opinion in Ophthalmology* 1999; 10(3): 182-188.
8. Bischoff P. Makulaödem: Vom Symptom zur Diagnose. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1999; 214(5): 311-316.
9. Bonastre J, Le Pen C, Anderson P, Ganz A, Berto P, Berdeaux G. The epidemiology, economics and quality of life burden of age-related macular degeneration in France, Germany, Italy and the United Kingdom. *European Journal of Health Economics* 2002; 3(2): 94-102.
10. Brown GC, Brown MM, Campanella J, Beauchamp GR. The cost-utility of photodynamic therapy in eyes with neovascular macular degeneration-a value-based reappraisal with 5-year data. *American Journal of Ophthalmology* 2005; 140(4): 679-687.
11. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J, Bakal J. Quality of life with visual acuity loss from diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology* 2002; 120(4): 481-484.
12. Brown MM, Brown GC, Stein JD, Roth Z, Campanella J, Beauchamp GR. Age-related macular degeneration: Economic burden and value-based medicine analysis. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2005; 40(3): 277-287.
13. Busbee BG, Brown MM, Brown GC, Sharma S. A cost-utility analysis of laser photocoagulation for extrafoveal choroidal neovascularization. *Retina* 2003; 23(3): 279-287.
14. BVA (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.), DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft). Altersbedingte Makuladegeneration, Leitlinie Nr. 21. www.augeninfo.de/leit/leit21.htm (16-08-2005).
15. BVA (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.), DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft). Augenärzte informieren: Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD). AMD Alliance International. 2004; 1-15.
16. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Survey of Ophthalmology* 2004; 49(1): 25-37.
17. Claxton K, Ginnelly L, Sculpher M, Philips Z, Palmer S. Is there an effective method for screening for age-related macula degeneration? In: *Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme (Ed). A pilot study on the use of decision theory and value of information analysis as part of the NHS Health Technology Assessment programme.* 31 ed., 2004, 27-32.
18. Comer GM, Ciulla TA. Diagnostic imaging of retinal disease. *International Ophthalmology Clinics* 2004; 44(4): 1-15.

19. Comer GM, Ciulla TA, Heier JS, Criswell MH. Future pharmacological treatment options for nonexudative and exudative age-related macular degeneration. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2005; 10(1): 119-135.
20. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, Ko TH, Stur M, Unterhuber A, Scholda C, Findl O, Wirtitsch M, Fujimoto JG, Fercher AF. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(5): 695-706.
21. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 3 ed. 2005.
22. Ergun E, Costa D, Slakter J, Yannuzzi LA, Stur M. Photodynamic therapy and vitelliform lesions. *Retina* 2004; 24(3): 399-406.
23. Fine SL. Age-related macular degeneration 1969-2004: a 35-year personal perspective. *American Journal of Ophthalmology* 2005; 139(3): 405-420.
24. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, Scassellati-Sforzolini B. Optical coherence tomography in the assessment of retinal pigment epithelial tear. *Retina* 2000; 20(1): 37-40.
25. Gottlieb JL. Age-related macular degeneration. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288(18): 2233-2236.
26. Grossniklaus HE, Miskala PH, Green WR, Bressler SB, Hawkins BS, Toth C, Wilson DJ, Bressler NM. Histopathologic and ultrastructural features of surgically excised subfoveal choroidal neovascular lesions: submacular surgery trials report no. 7. *Archives of Ophthalmology* 2005; 123(7): 914-921.
27. Gudnadottir GS, Magnusson KP, Stefansson E, Jonasson F, Helgadóttir G, Sigurdsson H. The time pattern of bilateral exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2005; 83(3): 333-336.
28. Harvey PT. Common eye diseases of elderly people: Identifying and treating causes of vision loss. *Gerontology* 2003; 49(1): 1-11.
29. Hassenstein A, Rühl R, Richard G. OCT bei altersbedingter Drusenmakulopathie und Differentialdiagnose. *Spektrum der Augenheilkunde* 2000; 14(4): 209-213.
30. Hassenstein A, Rühl R, Richard G. Optische Kohärenztomographie bei geographischer Atrophie-eine klinisch-pathologische Korrelation. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2001; 218(7): 503-509.
31. Haynie JM. Age-related Macular Degeneration: Treatment Advances. www.opt.pacificu.edu/ce/catalog/10701-PS/ARMD_Haynie.htm (2005).
32. Hedges III TR, Quireza ML. Multifocal visual evoked potential, multifocal electroretinography, and optical coherence tomography in the diagnosis of subclinical loss of vision. *Ophthalmology Clinics of North America* 2004; 17(1): 89-105.
33. Heijl A, Algvere PV, Alm A, Andersen N, Bauer B, Carlsson JO, Ehinger B, Eide N, Iedelius H, Foerster M, Hjortdal J, Holmström G, Høvdning G, Kivelä T, la Cour M, Lindblom B, Møller-Pedersen T, Nikoskelainen E, Prause JU, Riise R, Rosenberg T, Seregard S, Stefánsson E, Tarkkanen A, Tervo T, Tornqvist K, Zetterström C. Nordic research in ophthalmology. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2005; 83(3): 278-288.
34. Hogg R, Chakravarthy U. AMD and micronutrient antioxidants. *Current Eye Research* 2004; 29(6): 387-401.
35. Holcomb CA, Lin MC. Geographic variation in the prevalence of macular disease among elderly medicare beneficiaries in Kansas. *American journal of public health* 2005; 95(1): 75-77.
36. Hopley C, Carter R, Mitchell P. Measurement of the economic impact of visual impairment from age-related macular degeneration in Australia. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2003; (31): 522-529.

37. Hopley C, Salkeld G, Mitchell P. Cost utility of photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age related macular degeneration (Structured abstract). *British Journal of Ophthalmology* 2004.
38. Hopley C, Salkeld G, Wang JJ, Mitchell P. Cost utility of screening and treatment for early age related macular degeneration with zinc and antioxidants. *The British Journal of Ophthalmology* 2004; 88(4): 450-454.
39. Hopley C, Salkeld G, Wang JJ, Mitchell P. Cost utility of screening and treatment for early age related macular degeneration with zinc and antioxidants (Structured abstract). *British Journal of Ophthalmology* 2004; 88: 450-454.
40. Hrynychak P, Simpson T. Optical coherence tomography: An introduction to the technique and its use. *Optometry and Vision Science* 2000; 77(7): 347-356.
41. Hsu J, Maguire MG, Fine SL. Laser prophylaxis for age-related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2005; 40(3): 320-331.
42. Hughes EH, Khan J, Patel N, Kashani S, Chong NV. In vivo demonstration of the anatomic differences between classic and occult choroidal neovascularization using optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology* 2005; 139(2): 344-346.
43. Jaakkola A, Heikkonen J, Tommila P, Laatikainen L, Immonen I. Strontium plaque brachytherapy for exudative age-related macular degeneration: three-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2005; 112(4): 567-573.
44. Jacques PF. The potential preventive effects of vitamins for cataract and age-related macular degeneration. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition* 1999; 69(3): 198-205.
45. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2004; 137(1): 156-169.
46. Javitt JC, Zhou Z, Maguire MG, Fine SL, Willke RJ. Incidence of exudative age-related macular degeneration among elderly Americans. *Ophthalmology* 2003; 110(8): 1534-1539.
47. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Vertragsärztliche Vergütung als lernendes System. www.kbv.de/publikationen/print/7738.html (04-09-2006).
48. Kim SG, Lee SC, Seong YS, Kim SW, Kwon OW. Choroidal neovascularization characteristics and its size in optical coherence tomography. *Yonsei Medical Journal* 2003; 44(5): 821-827.
49. Kirshhof B. Die altersabhängige Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97(21): A-1458.
50. Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Paunescu LA, Kowalewicz AM, Hartl I, Drexler W, Wollstein G, Ishikawa H, Duker JS. Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular pathology. *Ophthalmology* 2005; 112(11): 1922-1935.
51. Kocur I, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *British Journal of Ophthalmology* 2002; 86(7): 716-722.
52. Koh AH, Ang CL. Age-related macular degeneration: what's new. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2002; 31(3): 399-404.
53. Konerding MA. Ocular angiogenesis: Translating preclinical indications to successful clinical development. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2004; 8(3): 255-258.
54. Kusserow C, Michels S, Schmidt-Erfurth U. Chorioretinale Anastomosen als ungünstiger Prognosefaktor bei photodynamischer Therapie. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2003; 100(3): 197-202.
55. La Cour M, Kiilgaard JF, Nissen MH. Age-related macular degeneration: epidemiology and optimal treatment. *Drugs & Aging* 2002; 19(2): 101-133.

56. Ladas ID, Rouvas AA, Moschos MM, Synodinos EE, Karagiannis DA, Koutsandrea CN. Polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration in Greek population. *Eye* 2004; 18(5): 455-459.
57. Ladewig M, Ziemssen F, Jaissle G, Helb H-M, Scholl H, Eter N, Bartz-Schmid KU. Intravitreales Bevacizumab bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmology* 2006; 103: 463-470.
58. Lee PP, Feldman ZW, Ostermann J, Brown DS, Sloan FA. Longitudinal prevalence of major eye diseases. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(9): 1303-1310.
59. Maberley DAL, Chew H, Ma P, Chang A, Hollands H, Maberley A. Comparison of photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2005; 40(3): 378-383.
60. Meads C, Salas C, Roberts T, Moore D, Fry-Smith A, Hyde C. Clinical effectiveness and cost-utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2003; 7(9): 1-98.
61. NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment). Is a screening programme for early age-related macular degeneration likely to be cost-effective? What are the major areas of uncertainty? www.ncchta.org/projectdata (22-08-2006).
62. Nucci C, Cedrone C, Culasso F, Ricci F, Cesareo M, Corsi A, Cerulli L. Incidence of visual loss in the Ponza Eye Study, Italy. *Eye* 2005; 19(2): 175-182.
63. O'Neill C, Jamison J, McCulloch D, Smith D. Age-related macular degeneration: cost-of-illness issues. *Drugs & Aging* 2001; 18(4): 233-241.
64. Oliver-Fernandez A, Bakal J, Segal S, Shah GK, Dugar A, Sharma S. Progression of visual loss and time between initial assessment and treatment of wet age-related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2005; 40(3): 313-319.
65. Olsen TW, Feng X, Kasper TJ, Rath PP, Steuer ER. Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2004; 111(2): 250-255.
66. Pauleikhoff D, Bornfeld N, Gabel VP, Holz F, Roider H. Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte - Stellungnahme zur aktuellen Therapie der neovaskulären AMD. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2005; 222(5): 381-388.
67. Pauleikhoff D, Spital G. Photodynamische Therapie bei der altersabhängigen Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102(46): A-3186.
68. Pham TQ, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Pterygium/pinguecula and the five-year incidence of age-related maculopathy. *American Journal of Ophthalmology* 2005; 139(3): 536-537.
69. Prümel-Philippsen U, Robertz-Grossmann B. Das Präventionsgesetz. Hintergründe, Stand, Stellungnahmen. *Prävention* 2005; 35-40.
70. Pschyrembel: *Klinisches Wörterbuch*, 260. Auflage. 2004.
71. Raum E, Perleth M. *Methoden der Metaanalyse von diagnostischen Genauigkeitsstudien*, 1 ed. 2003.
72. Ray R, Stinnett SS, Jaffe GJ. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. *American Journal of Ophthalmology* 2005; 139(1): 18-29.
73. Sahni J, Stanga P, Wong D, Harding S. Optical coherence tomography in photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration: a cross sectional study. *The British Journal of Ophthalmology* 2005; 89(3): 316-320.

74. 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. *British Journal of Ophthalmology* 2005; 89(8): 967-970.
75. Sato T, Iida T, Hagimura N, Kishi S. Correlation of optical coherence tomography with angiography in retinal pigment epithelial detachment associated with age-related macular degeneration. *Retina* 2004; 24(6): 910-914.
76. Schaudig U. Optische Kohärenztomographie. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2001; 98(1): 26-34.
77. Schmidt JC, Meyer CH, Mennel S, Hörle S. Makulatransposition als Therapieoption bei subfovealer Neovaskularisation. *Spektrum der Augenheilkunde* 2004; 18(4): 180-184.
78. Schneider U, Gelissen F, Inhoffen W. Natural course of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: development of classic lesions in fluorescein angiography. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2005; 83(2): 141-147.
79. Schneider U, Gelissen F, Inhoffen W, Bartz-Schmidt KU. Pigment epithelial detachments with retinal vascular anomalous complex in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde* 2005; 219(5): 303-308.
80. Scholl H, Weber B, Nöthen M, Wienker T, Holz F. Y402H-Polymorphismus im Komplementfaktor H und altersabhängige Makuladegeneration (AMD). *Ophthalmology* 2005; 102: 1029-1035.
81. Schweitzer D, Beuermann B, Hammer M, Schweitzer F, Richter S, Leistritz L, Scibor M, Thamm E, Kolb A, Anders R. Fundusspektrometrie bei altersbezogener Makulopathie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2005; 222(5): 396-408.
82. Scilley K, DeCarlo DK, Wells J, Owsley C. Vision-specific health-related quality of life in age-related maculopathy patients presenting for low vision services. *Ophthalmic Epidemiology* 2004; 11(2): 131-146.
83. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration - Relative roles of genetic and environmental influences. *Archives of Ophthalmology* 2005; 123(3): 321-327.
84. Sharma S, Brown GC, Brown MM, Shah GK, Snow K, Brown H, Hollands H. Converting visual acuity to utilities. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2000; 35(5): 267-272.
85. Sharma S, Oliver-Fernandez A. Age-related macular degeneration and quality of life: How to interpret a research paper in health-related quality of life. *Current Opinion in Ophthalmology* 2004; 15(3): 227-231.
86. Sho K, Takahashi K, Yamada H, Wada M, Nagai Y, Otsuji T, Nishikawa M, Mitsuma Y, Yamazaki Y, Matsumura M, Uyama M. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(10): 1392-1396.
87. Singerman LJ, Brucker AJ, Jampol LM, Lim JI, Rosenfeld P, Schachat AP, Spaide RF. Neovascular age-related macular degeneration: Roundtable. *Retina* 2005; 25(7): S1-S22.
88. Slakter JS, Yannuzzi LA, Schneider U, Sorenson JA, Ciardella A, Guyer DR, Spaide RF, Freund KB, Orlock DA. Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000; 107(4): 742-753.
89. Sloan FA, Brown DS, Carlisle ES, Ostermann J, Lee PP. Estimates of incidence rates with longitudinal claims data. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(10): 1462-1468.
90. Smith DH, Fenn P, Drummond M. Cost effectiveness of photodynamic therapy with verteporfin for age related macular degeneration: the UK case. *British Journal of Ophthalmology*. 2004; 88(9): 1107-1112.

91. Solomon SD, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Bressler NM. Guidelines for interpreting retinal photographs and coding findings in the Submacular Surgery Trials (SST): SST report no. 8. *Retina* 2005; 25(3): 253-268.
92. Stein JD. Disparities between ophthalmologists and their patients in estimating quality of life. *Current Opinion in Ophthalmology* 2004; 15(3): 238-243.
93. Stevenson MR, Hart PM, Chakravarthy U, Mackenzie G, Bird AC, Owens SL, Chisholm IH, Hall V, Houston RF, McCulloch DW, Plowman N. Visual functioning and quality of life in the SubFoveal Radiotherapy Study (SFRADS): SFRADS report 2. *British Journal of Ophthalmology* 2005; 89(8): 1045-1051.
94. Stevenson MR, Hart PM, Montgomery AM, McCulloch DW, Chakravarthy U. Reduced vision in older adults with age related macular degeneration interferes with ability to care for self and impairs role as carer. *British Journal of Ophthalmology* 2004; 88(9): 1125-1130.
95. Thomas D, Duguid G. Optical coherence tomography-a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation. *Eye* 2004; 18(6): 561-570.
96. Ting TD, Oh M, Cox TA, Meyer CH, Toth CA. Decreased visual acuity associated with cystoid macular edema in neovascular age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology* 2002; 120(6): 731-737.
97. Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, Klein BEK, Smith W, De Jong PTVM. Risk factors for incident age-related macular degeneration - Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004; 111(7): 1280-1287.
98. Trautner C, Haastert B, Richter B, Berger M, Giani G. Incidence of Blindness in Southern Germany Due to Glaucoma and Degenerative Conditions. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2003; 44(3): 1031-1034.
99. Trevithick JR, Massel D, Robertson JM, Tomany S, Wall R. Model study of AREDS antioxidant supplementation of AMD compared to Visudyne: a dominant strategy? *Ophthalmic Epidemiology* 2004; 11(5): 337-346.
100. Van den Bergh H, Ballini JP, Sickenberg M. On the selectivity of photodynamic therapy of choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Journal Francias d'Ophthalmologie* 2004; 27(1): 75-78.
101. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, Klein R, Azen SP. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos - The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004; 111(7): 1288-1297.
102. Verteporfin Roundtable. Guidelines for using verteporfin (Visudyne(R)) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002; 22(1): 6-18.
103. Wachtlin J, Stroux A, Wehner A, Heimann H, Foerster MH. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularisations in clinical routine outside the TAP study. One- and two-year results including juxtafoveal and extrafoveal CNV. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2005; 243(5): 438-445.
104. Weber U, Hecker H. Transpupillare Thermotheapie bei okkulen subretinalen Neovaskularisationen. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2005; 102(4): 355-362.
105. Yanagi Y, Tamaki Y, Sekine H. Fluorescein angiography-guided indocyanine green angiography for the detection of feeder vessels in subfoveal choroidal neovascularization. *Eye* 2004; 18(5): 474-477.
106. Yannuzzi LA, Ober MD, Slakter JS, Spaide RF, Fisher YL, Flower RW, Rosen R. Ophthalmic fundus imaging: Today and beyond. *American Journal of Ophthalmology* 2004; 137(N3): 511-524.
107. Zawinka C, Ergun E, Stur M. Prevalence of patients presenting with neovascular age-related macular degeneration in an urban population. *Retina* 2005; 25(3): 324-331.

8 Anhang

8.1 Dokumentation der Literaturrecherche

8.1.1 Schlagworte

Zur Bildung der Schlagwortgruppen siehe Abschnitt 6.4 (Methodik) und Punkt 8.1.3 (Suchstrategie).

8.1.2 Datenbanken

Zu den Datenbanken siehe Punkt 8.1.3 (Suchstrategie).

8.1.3 Suchstrategie

Die Datenbankabfrage erfolgte am 29. November 2005. In Tabelle 4 (Literaturrecherche in den HTA- / Cochrane-Datenbanken) findet sich die Suchstrategie der HTA- und Cochrane-Datenbanken:

Tabelle 4: Literaturrecherche in den HTA- / Cochrane-Datenbanken.

	Nr.	Hits	Suchformulierung
C=	1	75813	DAHTA; INAHTA; NHSEED; HT83; CDAR94; CDSR93
S=	2	92	MACULA# DEGENERATION
	3	7	MAKULADEGENERATION
	4	93	MA%ULA# AND DEGENERATION
	7	34	AMD OR ARMD
	8	109	2 OR 3 OR 4 OR 7
	9	106	check duplicates: unique in s=8

Die Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken wurde wie in Tabelle 5 (Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken) formuliert und erfolgte ebenfalls am 29. November 2005.

Tabelle 5: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken.

	Nr.	Hits	Suchformulierung
C=	10	61177221	ME90; EM90; BA90; MK77; SE00; CCTR93; GA03; SM78; CV72; I178; BD82; EB94; ED93; AZ72; AR96; ME0A; EA08; IS90; LT01; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; CA66; KP05
S=	11	7613	CT D RETINA MACULA DEGENERATION
	12	15910	CT D MACULAR DEGENERATION
	13	1977	CT=MACULA DEGENERATION
	16	3139	CT=RETINA MACULA AGE RELATED DEGENERATION
	17	3811	CTG=MAKULADEGENERATION
	19	24822	MACULA# # # DEGENERATION?
	20	1977	CT=MACULA DEGENERATION
	22	4289	MAKULADEGENERATION?
	23	15210	AMD OR ARMD
	24	37075	11 TO 23
	45	2406	24 AND CT=FLUORESCENCE ANGIOGRAPHY
	46	2784	24 AND CT=FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY
	47	664	24 AND CT=OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY
	48	0	24 AND CT=IMAGING AND MICROSCOPY TECHNIQUES

Fortsetzung Tabelle 5: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken.

Nr.	Hits	Suchformulierung
49	20	24 AND CT=EQUIPMENT APPARATUS DEVICES?
51	86	24 AND CT=RETINA FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY
52	15	24 AND CT=OCT
53	1435	24 AND CTG=FLUORESZENZANGIOGRAPHIE
54	185	24 AND CTG=TOMOGRAPHIE, OPTISCHE KOHAERENZ?
55	3314	45 TO 54
56	1029	24 AND FLUORESCENCE, ANGIOGRAPH?
57	3706	24 AND FLUORESCEIN, ANGIOGRAPH?
58	1003	24 AND OPTICAL, COHERENCE TOMOGRAPH?
59	346	24 AND IMAGING, TECHNIQUE#
60	382	24 AND MICROSCOP?, TECHNIQUE#
61	7	24 AND DIGITAL, FLUORESCEIN ANGIOGRAPH?
62	112	24 AND EQUIPMENT APPARATUS DEVICES?
63	87	24 AND RETINA, FLUORESCEIN ANGIOGRAPH?
64	639	24 AND OCT
65	2	24 AND FLUORESCENCE TOPOGRAPH?
66	41	24 AND FLUORESZENZANGIOGRAPH?
67	0	24 AND (TOMOGRAPH?, OPTISCHE#KOAERENZ? OR OPTISCHE#KOAERENZTOMOGRAPH?)
68	5216	56 TO 67
112	5236	55 OR 68
114	4731	112 AND LA=(GERM OR ENGL)
115	4719	114 AND PY>=1990
116	3050	check duplicates: unique in s=115
117	2	116 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
118	2	116 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
119	0	116 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
120	0	116 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
121	0	116 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
122	0	116 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
123	0	116 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
124	2	116 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
125	0	116 AND HTA
126	0	116 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
127	2	116 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
128	0	116 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
129	0	116 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
130	0	116 AND EVALUATION #, MEDICAL?
131	1	116 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
132	0	116 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
133	2	117 TO 132
134	3050	116

Fortsetzung Tabelle 5: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken.

Nr.	Hits	Suchformulierung
135	0	134 AND DT=REVIEW ARTICLE?
136	0	134 AND DT=REVIEW-ARTICLE
137	0	134 AND (DT=REVIEW LITERATURE OR CT=LITERATURE, REVIEW)
138	0	134 AND CT=REVIEW LITERATURE?
139	1	134 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW?
140	0	134 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
141	12	134 AND REVIEW?/TI
142	10	134 AND REVIEW?, LITERATUR?
143	5	134 AND REVIEW?, SYSTEMATIC?
144	0	134 AND REVIEW?, ACADEMIC?
145	0	134 AND UEBERSICHTSARBEIT?
146	24	135 TO 145
147	1	134 AND DT=META-ANALYSIS
148	2	134 AND CT=META#ANALYSIS
149	4	134 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
150	4	147 TO 149
151	27	146 OR 150
152	3050	116
153	210	152 AND DT=CLINICAL TRIAL?
154	0	152 AND DT=CLINICAL STUDY
155	1	152 AND DT=CCT
156	17	152 AND DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL
157	67	152 AND DT=MULTICENTER STUDY
158	118	152 AND CT D CLINICAL TRIAL?
159	515	152 AND CT D CLINICAL STUD?
160	94	152 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL?
161	26	152 AND CTG D KLINISCHE STUD?
162	118	152 AND CT=CLINICAL TRIAL?
163	0	152 AND CT=CLINICAL STUD?
164	0	152 AND CT=CCT
165	17	152 AND CT=MULTICENTER?
166	4	152 AND CTG=MULTIZENTRISCH?
167	510	152 AND CLINICAL (TRIAL? OR STUD?)
168	14	152 AND KLINISCH? (STUD? OR VERSUCH?)
169	1	152 AND CCT
170	121	152 AND (MULTICENTER? OR MULTIZENTRISCH?)
171	917	153 TO 170
172	3050	116
173	269	172 AND CT D PROSPECTIVE STUDIES
174	242	172 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
175	310	172 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)

Fortsetzung Tabelle 5: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken.

Nr.	Hits	Suchformulierung
176	0	172 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
177	0	172 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
178	5	172 AND DT=VALIDATION STUDIES
179	0	172 AND DT=REPORT
180	0	172 AND DT=TECHNICAL REPORT
181	1882	172 AND (STUDY OR STUDIE?)
182	505	172 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
183	1005	172 AND REPORT?
184	0	172 AND TECHNICAL REPORT?
185	2465	173 TO 184
186	65	172 AND OBSERVATIONAL? AND (STUD? OR TRIAL?)
187	4	172 AND BEOBACHTUNG? AND STUDIE#
188	69	186 OR 187
189	0	172 AND CT=QUANTITATIVE STUDY
190	0	172 AND CT=QUANTITATIVE STUDIES
191	2	172 AND QUANTITATIVE STUD?
192	2	189 TO 191
193	9	172 AND CT=COHORT ANALYSIS
194	9	172 AND CT=COHORT STUDIES
195	7	172 AND CTG=KOHORTENSTUDIEN
196	17	172 AND (COHORT ANALYS? OR COHORT STUD?)
197	7	172 AND KOHORTENSTUDIE#
198	17	193 TO 197
199	33	172 AND CT=CROSS-SECTIONAL STUDIES
200	21	172 AND CTG=QUERSCHNITTSSTUDIEN
201	32	172 AND (CROSS#SECTION? STUD? OR CROSS SECTION? STUD?)
202	21	172 AND QUERSCHNITTSSTUDIE#
203	44	199 TO 202
204	12	172 AND CT=LONGITUDINAL STUDIES
205	12	172 AND CTG=LAENGSSCHNITTSTUDIEN
206	19	172 AND LONGITUDINAL? STUD?
207	0	172 AND LAENGSSCHNITTSTUDIE#
208	19	204 TO 207
209	407	172 AND CT=FOLLOW-UP STUDIES
210	295	172 AND CTG=VERLAUFSSTUDIEN
211	12	172 AND CTG=VERLAUFSKONTROLLSTUDIEN
212	705	172 AND (FOLLOW#UP OR FOLLOW-UP) AND (STUD? OR TRIAL?)
213	297	172 AND (VERLAUFS? OR VERLAUFSKONTROLL?) AND STUDIE#
214	758	209 TO 213
215	1	172 AND CT=CORRELATION? STUD?
216	23	172 AND CT=CORRELATION? ANALYSIS

Fortsetzung Tabelle 5: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

Nr.	Hits	Suchformulierung
217	25	172 AND %ORRELATION? (STUD? OR ANALYS?)
218	26	215 TO 217
223	5	172 AND CT=CROSS-OVER STUDIES
224	5	172 AND CT=CROSS OVER STUD?
225	7	172 AND (CROSS#OVER STUD? OR CROSS OVER STUD?)
226	0	172 AND UEBERKREUZSTUDIE#
227	7	223 TO 226
228	288	172 AND CT=COMPARATIVE STUDY
229	278	172 AND CTG=VERGLEICHsstudIE
230	330	172 AND (COMPARATIVE? OR VERGLEICH?) AND (STUD? OR TRIAL?)
231	330	228 TO 230
232	16	172 AND DT=EVALUATION STUDIES
233	18	172 AND CT=EVALUATION STUDIES
234	4	172 AND CTG=EVALUATIONSSTUDIEN
235	467	172 AND EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL?)
236	470	232 TO 235
237	13	172 AND CASE-CONTROL STUDIES
238	13	172 AND CT=CASE-CONTROL STUDY
239	12	172 AND CTG=FALL-KONTROLL-STUDIEN
240	24	172 AND (CASE#CONTROL? OR CASE CONTROL?) AND STUD?
241	12	172 AND (FALL KONTROLL STUDIE# OR FALLKONTROLLSTUDIE#)
242	24	237 TO 241
243	2486	185 OR 188 OR 192 OR 198 OR 203 OR 208 OR 214 OR 218 OR 222 OR 227 OR 231 OR 236 OR 242
244	37075	24
245	8	244 AND ?FRUEHERKENNUNG##
246	6199	244 AND CT D DIAGNOSIS
247	228	244 AND CT D EXAMINATION
248	113	244 AND CT D SENSITIVITY AND SPECIFICITY
249	570	244 AND CT D DIAGNOSTIC TECHNIQUES
250	859	244 AND CT D DIAGNOSTIC IMAGING
251	302	244 AND CTG D DIAGNOSE?
252	2501	244 AND CTG D DIAGNOSTISCH?
253	25	244 AND CTG D UNTERSUCHUNG?
254	136	244 AND CTG D SENSITIVITAET UND SPEZIFITAET
255	2493	244 AND CTG D DIAGNOSTISCHE TECHNIKEN UND VERFAHREN
256	0	244 AND CT=PREDICTIVE VALUE
257	0	244 AND CTG=PRAEDIKTIVER WERT
258	5422	244 AND ?DIAGNOSIS
259	5403	244 AND DIAGNOSIS?

Fortsetzung Tabelle 5: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken.

Nr.	Hits	Suchformulierung
260	3393	244 AND (?DIAGNOSTIC# OR DIAGNOSTICAL##)
261	293	244 AND (SENSITIVITY AND SPECIFI##TY)
262	113	244 AND (SENSITIVITAET AND SPEZIFI##TAET)
263	19	244 AND ROC
264	15	244 AND FALSE NEGATIVE
265	40	244 AND FALSE POSITIVE
266	100	244 AND PREDICTIVE VALUE#
267	8	244 AND LIKELIHOOD RATIO#
268	140	244 AND DIAGNOSTIC IMAGING
269	2322	244 AND ?DIAGNOSE#
270	2276	244 AND DIAGNOSE?
271	495	244 AND ?DIAGNOSTISCH##
272	5	244 AND FALSCH NEGATIV#
273	10	244 AND FALSCH POSITIV#
274	3390	244 AND DETE%T?
275	3005	244 AND IDENTIFI?
276	1160	244 AND PROGNOSE?
277	1153	244 AND PREDICT?
278	142	244 AND EARLY DIAGNOS?
279	329	244 AND EARLY STAGE?
280	6	244 AND ERKENNUNG?
281	39	244 AND ?ERKENNUNG##
282	5	244 AND ?ENTDECK?
283	1	244 AND PRAEDIKTI?
284	1	244 AND FRUEHDIAGNOS?
285	3	244 AND FRUEHSTADI%%
286	136	244 AND CT D MASS SCREENING
287	315	244 AND CT D SCREENING
288	64	244 AND CTG D REIHENUNTERSUCHUNG
289	943	244 AND ?SCREENING#
290	22	244 AND ?REIHENUNTERSUCHUNG##
291	748	244 AND CT D PREVENTION?
292	269	244 AND CT D DISEASE PREVENTION?
293	213	244 AND CT D PROPHYLAXIS
294	15	244 AND CT D HEALTH PROMOTION
295	1023	244 AND QF=PREVENTION?
296	509	244 AND QF=PREVENTION & CONTROL
297	1930	244 AND ?PREVENTION#
298	142	244 AND ?PROPHYLAX%S?
299	10	244 AND PROPHYLAXE#
300	36	244 AND HEALTH PROMOTION#

Fortsetzung Tabelle 5: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken.

Nr.	Hits	Suchformulierung
301	39	244 AND ?PRAEVENTION##
302	16369	245 TO 301
303	17448	302 OR 55 OR 68
304	51	303 AND CT D ECONOMICS
305	46	303 AND CTG D ÖKONOMIE
306	14	303 AND CT D SOCIOECONOMICS
307	12	303 AND CT D MODELS, ECONOMIC
308	154	303 AND CT D ECONOMIC ASPECT
309	126	303 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
310	126	303 AND CT D HEALTH ECONOMICS
311	144	303 AND CT D COST?
312	31	303 AND CTG D KOSTEN?
313	40	303 AND CT D EFFICIENCY?
314	39	303 AND CT D COST ANALYSIS
315	263	303 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
316	0	303 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
317	120	303 AND EFFICIENC?
318	7	303 AND ECONOMIC EVALUATION?
319	4	303 AND HEALTH CARE FINANCING?
320	63	303 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
321	14	303 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
322	71	303 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
323	25	303 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
324	7	303 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
325	45	303 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
326	0	303 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
327	11	303 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
328	74	303 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
329	22	303 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
330	1	303 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
331	3	303 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
332	2	303 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
333	1	303 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
334	10	303 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
335	557	304 TO 334

Fortsetzung Tabelle 5: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

Nr.	Hits	Suchformulierung
336	0	303 AND CT=PHARMACOECONOMICS
337	37	303 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
338	557	335 TO 337
339	37075	24
340	31	339 AND CT D ETHICS
341	1	339 AND CT D MORALS
342	15	339 AND CT D INFORMED CONSENT
343	1	339 AND CT=MORALITY
344	0	339 AND CT=SOCIAL JUSTICE
345	0	339 AND CT=JUSTICE
346	20	339 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
347	5	339 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
348	1	339 AND CT=FREEDOM
349	0	339 AND CT=ALTRUISM
350	1	339 AND CT=HUMAN RIGHTS
351	43	339 AND ETHIC?
352	1	339 AND BIOETHIC?
353	4	339 AND HUMAN RIGHTS
354	5	339 AND MORAL?
355	2	339 AND JUSTICE
356	13	339 AND AUTONOMY
357	0	339 AND BENEFICENC?
358	4	339 AND ETHIK?
359	1	339 AND ETHISCH?
360	0	339 AND MENSCHENRECHTE
361	100	340 TO 360
362	106	9
363	2	133
364	27	151
365	917	171
366	2486	243
367	557	338
368	100	361
369	3226	9 OR 133 OR 151 OR 171 OR 243 OR 338 OR 368
370	3060	check duplicates: unique in s=369
371	2777	370 AND PY>=1995
372	2325	370 AND PY>=1999
373	2129	370 AND PY>=2000

8.2 Tabellen

Tabelle 6: Giovannini et al.²⁴.

Titel: Optical coherence tomography in the assessment of retinal pigment epithelial tear	
Forschungsfrage(n)/ Studienziel(e)	Beschreibung der OCT-Befunde bei Rissen des RPE
Methodik	
Studiendesign	K. A.
Statistische Analyse	Keine
Verblindung	K. A.
Einschluss- / Ausschlusskriterien	K. A.
Setting	
Land	Italien
Rekrutierung	16 konsekutive Patienten mit AMD und RPE-Riss, keine weiteren Angaben
Zeitraum der Untersuchung	K. A., vor 1998 abgeschlossen
(Bei allen Patienten) angewendete Verfahren / Untersuchungen	Komplette ophthalmologische Untersuchung einschließlich FA (Topcon IMAGEnet H1024, Japan) und OCT (Humphrey Instruments, Zeiss, Kalifornien)
Diagnose	
Referenzdiagnose	FA
Untersuchtes Verfahren	OCT
Patienten	
Anzahl Patienten	16
Anzahl Augen	16
Alter	Ø 72,88 Jahre (von 63 bis 86 Jahre)
Geschlecht	10 Frauen
Krankheitsstadium	Alle Patienten: AMD mit Rissen des RPE, davon: 13 Augen im akuten Stadium 3 Augen im Narbenstadium
Auftraggeber / Sponsoren	–
Wesentliche Ergebnisse	
Verfahrensvergleich	–
Andere Ergebnisse	Bei allen Patienten kann in der OCT eine PED festgestellt werden. Eine oder mehrere fokale Unterbrechungen des RPE werden in 14 von 16 Augen gefunden. Die in der OCT gefundenen PED zeigen ein gefaltetes (pleated) Profil in 7, ein zeltartiges Profil in 4 und ein kuppelförmiges Profil mit fokalen Unterbrechungen in 5 Fällen. Eine CNV kann in der OCT nicht gesehen werden.
Nicht auswertbare Befunde	K. A.
Komplikationen	K. A.
Implikation für die Therapieentscheidung	K. A.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Die durch die FA identifizierbaren zwei Kennzeichen von RPE-Einrissen (Riss des RPE und freiliegende Aderhaut) können auch in der OCT dargestellt werden. Als in der OCT feststellbare Charakteristika zeigen sich zusätzlich das untypische (nicht kuppelförmige) Profil der serösen PED, die fokalen Unterbrechungen des abgehobenen RPE, die Hyperreflektivität der eingezogenen RPE und die intensive Hyperreflektivität im Gebiet der freiliegenden Aderhaut. Die OCT wird als sinnvolle Ergänzung zur FA bei der klinischen Beurteilung von RPE-Rissen gesehen.

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CNV = Choroidale Neovaskularisation. FA = Fluoreszenzangiographie. K. A. = Keine Angabe. OCT = Optische Kohärenztomographie. PED = Pigment epithelial detachment (Pigmentepithelabhebung). RPE = Retinales Pigmentepithel.
Quelle: Giovannini et al.²⁴, GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 7: Hassenstein et al.^{29, 30}.

Titel: OCT bei altersbedingter Drusenmakulopathie und Differentialdiagnose (Studie A, 2000), Optische Kohärenztomographie bei geographischer Atrophie – eine klinische Korrelation (Studie B, 2001)	
Forschungsfrage(n) / Studienziel(e)	Es soll geklärt werden, inwieweit die OCT bei Patienten mit AMD ergänzende Informationen zur Biomikroskopie und FA liefern und auf invasive Untersuchungen wie die FA verzichtet werden kann.
Methodik	
Studiendesign	Prospektiv
Statistische Analyse	Keine
Verblindung	K. A.
Einschluss- / Ausschlusskriterien	K. A.
Setting	
Land	Deutschland
Rekrutierung	K. A.
Zeitraum der Untersuchung	1996 bis 1999
(Bei allen Patienten) angewendete Verfahren / Untersuchungen	Vollständige ophthalmologische Untersuchung (Anamnese, Sehschärfe, Tensio, vorderer Augenabschnitt, Funduskopie / Biomikroskopie) FA (von den zentralen 30 % des hinteren Augenabschnittes, keine Geräteangaben) OCT (2. Generation, Zeiss Humphrey Ltd., San Leandro, Kalifornien)
Diagnose	
Referenzdiagnose	FA
Untersuchtes Verfahren	OCT
Patienten	
Anzahl Patienten	63
Anzahl Augen	91
Alter	K. A.
Geschlecht	<u>Studie A:</u> 26 Patienten mit alleiniger Drusenmakulopathie: 18 Frauen <u>Studie B:</u> 37 Patienten mit geographischer Atrophie: 22 Frauen
Krankheitsstadium	<u>Studie A:</u> 26 Patienten (36 Augen): alleinige Drusenmakulopathie – miliare Drusen bei 12 Augen, serös konfluierende bei 24 Augen (FA), ∅ Sehschärfe 0,6 <u>Studie B:</u> 37 Patienten (55 Augen): geographische Atrophie (FA), ∅ Sehschärfe 0,5
Auftraggeber / Sponsoren	–
Wesentliche Ergebnisse	
Verfahrensvergleich	<u>Patienten mit alleiniger Drusenmakulopathie (Studie A):</u> Miliare Drusen können aufgrund ihrer geringen Größe im OCT nicht dargestellt werden, seröse Drusen können bei 11 der 24 Augen mit serösen Drusen nachgewiesen werden (bei den anderen Patienten liegen extrafoveoläre, sehr kleine oder außerhalb des Scans liegende seröse Drusen vor) <u>Patienten mit geographischer Atrophie (Studie B):</u> Bei 43 % der Patienten ist eindeutig eine geographische Atrophie zu sehen, bei einer Patientin kann die angiographische Verdachtsdiagnose einer okkulten CNV bestätigt werden In der FA nicht zu erkennende Ödeme, Abhebungen und Foramen können mit der OCT sehr gut dargestellt werden.
Andere Ergebnisse	Netzhautdickenmessungen und eine exakte Foveaidentifikation sind nur mit der OCT möglich
Nicht auswertbare Befunde	K. A.
Komplikationen	K. A.
Implikation für die Therapieentscheidung	K. A.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Die beiden Verfahren (FA und OCT) haben unterschiedliche Zielsetzung und Bildgebung und sind ergänzend und nicht konkurrierend zu sehen. In einzelnen Fällen kann auf die FA verzichtet werden. Die OCT bietet zusätzliche Möglichkeiten zur Differenzierung von einer okkulten CNV in Grenzfällen von ausgedehnten serös konfluierenden Drusen mit Staining sowie zur Differenzierung der okkulten CNV von der geographischen Atrophie und zur Abklärung einer Visusminderung bei geographischer Atrophie zum Ausschluss eines Makulaforamens.

CNV = Choroidale Neovaskularisation. FA = Fluoreszenzangiographie. K. A. = Keine Angabe.

OCT = Optische Kohärenztomographie.

Quelle: Hassenstein et al.^{29, 30}, GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 8: Ting et al.⁹⁶.

Titel: Decreased visual acuity associated with cystoid macular edema in neovascular age-related macular degeneration	
Forschungsfrage(n) / Studienziel(e)	Bestimmung der Prävalenz von CME in Augen mit subfovealer neovaskulärer AMD mit OCT; Zusammenhang zwischen CME und verringerter Sehschärfe
Methodik	
Studiendesign	Retrospektiv
Statistische Analyse	Fisher's exact test, Wilcoxon Rangsummentest
Verblindung	FA-Begutachter verblindet gegenüber Sehschärfe- und OCT-Befunden
Einschluss- / Ausschlusskriterien	Ausschluss: andere Makulaerkrankungen, Alter unter 55, vorangegangene Lasertherapie oder chirurgische Behandlung der CNV, disziforme Narbe, Patienten mit zur Analyse unzureichenden FA- bzw. OCT-Bildern Einschluss: subfoveale CNV
Setting	
Land	USA
Rekrutierung	Auswahl aus 356 konsekutiven Patienten des Duke University Medical Center (Durham, NC)
Zeitraum der Untersuchung	1. Juli 1997 bis 31. Dezember 1999
(Bei allen Patienten) angewendete Verfahren / Untersuchungen	Vollständige ophthalmologische Untersuchung (Anamnese, Sehschärfe / Snellen, Spaltlampenbiomikroskopie, indirekte Ophthalmoskopie) Stereoskopische Fundusphotographie, FA (keine Geräteangaben) OCT (Zeiss Humphrey Systems, Dublin, Kalifornien)
Diagnose	
Referenzdiagnose	FA (Bestimmung subfoveale CNV, Gesamtausdehnung der Läsion, Anteil der klassischen CNV an der Gesamtläsion)
Untersuchtes Verfahren	OCT
Patienten	
Anzahl Patienten	61
Anzahl Augen	61
Alter	Ø 75,9 Jahre (von 58 bis 90 Jahre)
Geschlecht	32 Frauen
Krankheitsstadium	Alle Patienten: AMD mit subfovealer CNV (FA), Ø Symptombdauer 83,2 Tage, Sehschärfe von 20 / 30 bis 8 / 200
Auftraggeber / Sponsoren	Zuwendungen / Unterstützung von: National Institutes of Health (Bethesda, Md), Heed-Knapp Foundation Fellowship Award (Cleveland, Ohio), Adler Foundation (Rye, NY), McLaughlin Foundation (Toronto, Ontario)

Fortsetzung Tabelle 8: Ting et al.⁹⁶

Titel: Decreased visual acuity associated with cystoid macular edema in neovascular age-related macular degeneration				
Wesentliche Ergebnisse				
Verfahrensvergleich	–			
Andere Ergebnisse		Alle Patienten	Patienten mit CME (laut OCT-Befund)*	Patienten ohne CME (laut OCT-Befund)*
	Anzahl	61	28	33
	Alter	Ø 75,9 (SD = 7,1)	Ø 75,2 (SD = 7,2)	Ø 76,5 (SD = 7,1)
	Sehschärfe	Ø 20/110	Ø 20/150	Ø 20/85
	Anteil klassischer CNV an der Gesamtläsion	Ø 36 % (SD = 37)	Ø 54 % (SD = 37)	Ø 20 % (SD = 30)
	Foveadicke (OCT)	Ø 185 µm (SD = 94)	Ø 264 µm (SD = 82)	Ø 118 µm (SD = 31)
	100 % klassische CNV (FA)	10 %	8 %	2 %
	100 % okkulte CNV (FA)	19 %	2 %	17 %
	Dauer der Symptome	Ø 83,2 Tage (SD = K. A.)	Ø 88 Tage (SD = K. A.)	Ø 69 Tage (SD = K. A.)
	Die Korrelation zwischen Sehschärfe und CME bleibt auch unter Berücksichtigung der möglichen Korrelation zwischen Sehschärfe und (Anteil) klassischer CNV signifikant. Signifikanter Zusammenhang zwischen Foveadicke und Sehschärfe.			
Nicht auswertbare Befunde	Vgl. Ausschlusskriterien, keine weiteren Angaben			
Komplikationen	k. A.			
Implikation für die Therapieentscheidung	Nicht direkt, jedoch wird darauf hingewiesen, dass eine Sehkraftverbesserung bei einigen AMD-Behandlungsformen mit einem Rückgang der Retinadicke assoziiert sein kann. Die OCT könnte somit in der Verlaufskontrolle sinnvoll sein.			
Schlussfolgerung(en) der Autoren	CME tragen möglicherweise zur verschlechterten Sehkraft bei, die in Augen mit vorwiegend klassischer subfovealer CNV beobachtet werden kann. Die OCT wird als nützliches Verfahren zum Auffinden (und zum Monitoring) von CME bezeichnet.			

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CME = Zystoides Makulaödem. CNV = Choroidale Neovaskularisation. FA = Fluoreszenzangiographie. K. A = Keine Angabe. OCT = Optische Kohärenztomographie. SD = Standardabweichung.

* Kursiv: Unterschiede signifikant.

Quelle: Ting et al.⁹⁶, GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 9: Kim et al.⁴⁸.

Titel: Choroidal neovascularisation characteristics and its size in optical coherence tomography	
Forschungsfrage(n) / Studienziel(e)	Effektivität der OCT im Vergleich zu bzw. in Kombination mit FA und ICG in der klinischen Diagnose der CNV (Eigenschaften, Ausdehnung, Aktivität)
Methodik	
Studiendesign	Retrospektiv
Statistische Analyse	Keine
Verblindung	K. A.
Einschluss- / Ausschlusskriterien	K. A.
Setting	
Land	Korea
Rekrutierung	K. A.
Zeitraum der Untersuchung	K. A.
(Bei allen Patienten) angewendete Verfahren / Untersuchungen	FA (keine Geräteangaben) ICG OCT (keine Geräteangaben)

Fortsetzung Tabelle 9: Kim et al.⁴⁸.

Titel: Choroidal neovascularisation characteristics and its size in optical coherence tomography					
Diagnose					
Referenzdiagnose	FA				
Untersuchtes Verfahren	OCT				
Patienten					
Anzahl Patienten	32				
Anzahl Augen	32				
Alter	Ø 51,38 Jahre (± 20,68 Jahre)				
Geschlecht	16 Frauen				
Krankheitsstadium	Alle Patienten / Augen: diagnostizierte CNV, davon: 13 AMD – 3 klassische CNV, 10 okkulte CNV, davon 7 schlecht abgrenzbar (FA) 10 idiopathisch 6 Myopie 2 angioider „streaks“ 1 Ruptur der Choroidea				
Auftraggeber / Sponsoren	–				
Wesentliche Ergebnisse					
Verfahrensvergleich (Ergebnisse für die Patienten mit AMD = 13 Augen)	<u>Klassifizierung der Läsion:</u>				
		FA →			
	OCT ↓	Gut abgegrenzt		Schlecht abgegrenzt	
			Klassische CNV	Okkulte CNV	
	Gut abgegrenzt		2	–	1
	Schlecht abgegrenzt		–	–	3
	Fibrovaskuläre PED		1	3	2
	Hämorrhagische PED		–	–	–
	Seröse PED		–	–	1
	<u>CNV-Ausdehnung:</u>				
		Hyperfluoreszente Läsion	Hyperfluoreszente Läsion + blockierte hyperfluoreszente Läsion		
	OCT > FA	3	–		
OCT = FA*	–	1			
OCT < FA	3	5			
Andere Ergebnisse	Die Retinadicke wird bei allen Patienten als erhöht angegeben. Sie ist statistisch nicht-signifikant proportional zur Ausdehnung der Läsionen.				
Nicht auswertbare Befunde	K. A.				
Komplikationen	K. A.				
Implikation für die Therapieentscheidung	Die ergänzende Befundung mittels OCT ist potenziell für die Therapieentscheidung von Bedeutung, da die Beurteilung der Größe von CNV-Läsionen im OCT besser sein kann.				
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Die FA bleibt essentiell zur Diagnose der CNV. Durch eine Kombination bzw. Vergleich der Befundergebnisse von FA, ICG und OCT kann die Genauigkeit der Diagnose erhöht werden.				

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CNV = Choroidale Neovaskularisation. FA = Fluoreszenzangiographie.

ICG = Indozyanin grünangiographie. K. A. = Keine Angabe. OCT = Optische Kohärenztomographie.

* Ausdehnung FA ± 10 %

Quelle: Kim et al.⁴⁸, GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 10: Sato et al.⁷⁵.

Titel: Correlation of optical coherence tomography with angiography in retinal pigment epithelial detachment associated with age-related macular degeneration			
Forschungsfrage(n) / Studienziel(e)	Vergleich von OCT- mit FA-Befunden bei angiographischen Anzeichen einer CNV bei AMD-Patienten mit seröser PED		
Methodik			
Studiendesign	Prospektiv, Querschnittsstudie		
Statistische Analyse	Keine		
Verblindung	K. A.		
Einschluss- / Ausschlusskriterien	Einschluss: AMD, seröse PED im Makulabereich, CNV am Rand oder innerhalb der PED		
Setting			
Land	Japan		
Rekrutierung	35 konsekutive Patienten mit AMD, keine weiteren Angaben		
Zeitraum der Untersuchung	k. A.		
(Bei allen Patienten) angewendete Verfahren / Untersuchungen	FA (keine Geräteangaben) ICG (keine Geräteangaben) OCT (Humphrey model 2000; Humphrey Instruments, San Leandro, Kalifornien)		
Diagnose			
Referenzdiagnose	ICG		
Untersuchtes Verfahren	OCT		
Patienten			
Anzahl Patienten	35		
Anzahl Augen	35		
Alter	Ø 71,6 Jahre ± 8 (von 56 bis 87 Jahre)		
Geschlecht	5 Frauen		
Krankheitsstadium	Alle Patienten / Augen: AMD, CNV am Rand oder innerhalb einer serösen PED, davon: 18 CNV am Rand der PED (ICG) 17 CNV innerhalb der PED (ICG)		
Auftraggeber / Sponsoren	–		
Wesentliche Ergebnisse			
Verfahrensvergleich		CNV am Rand der PED	CNV innerhalb der PED
	Anzahl Augen	18	17
	Durch FA feststellbare Eindellung (notch), Anzahl Augen	10	2
	Durch OCT feststellbare Eindellung (notch)*, Anzahl Augen	10	13
	Davon in FA und OCT übereinstimmend, Anzahl Augen	8	1
Andere Ergebnisse	–		
Nicht auswertbare Befunde	K. A.		
Komplikationen	K. A.		
Implikation für die Therapieentscheidung	K. A.		
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Eine Eindellung in der OCT unterhalb einer retinalen Pigmentepithelabhebung kann ein diagnostisch wichtiger Hinweis auf eine CNV bei AMD sein		

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CNV = Choroidale Neovaskularisation. FA = Fluoreszenzangiographie.

ICG = Indozyaninröntgenangiographie. K. A. = Keine Angabe. OCT = Optische Kohärenztomographie.

PED = Pigment epithelial detachment (Pigmentepithelabhebung).

* Von den Autoren definiert als v-förmige Einwärtsdepression in der Kontur der PED.

Quelle: Sato et al.⁷⁵, GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 11: Hughes et al.⁴².

Titel: In vivo demonstration of the anatomic differences between classic and occult choroidal neovascularization using optical coherence tomography			
Forschungsfrage(n) / Studienziel(e)	In-vivo-Bestimmung von strukturellen Unterschieden zwischen klassischer und okkulten CNV mittels OCT		
Methodik			
Studiendesign	Prospektiv		
Statistische Analyse	χ^2 -Test mit Yates Kontinuitätskorrektion Auswertung für alle 22 Patienten zusammen		
Verblindung	Analyse der FA- bzw. OCT-Befunde durch getrennte, verblindete Begutachter (1. Begutachter: FA-Befunde, 2. Begutachter: OCT-Befunde)		
Einschluss- / Ausschlusskriterien	K. A.		
Setting			
Land	England		
Rekrutierung	22 konsekutive Patienten mit 23 neu aufgetretener submakulärer CNV, keine weiteren Angaben		
Zeitraum der Untersuchung	K. A.		
(bei allen Patienten) angewendete Verfahren / Untersuchungen	FA (keine Geräteangaben) OCT (OCT 3000, Carl Zeiss Ophthalmic Systems Inc.)		
Diagnose			
Referenzdiagnose	FA		
Untersuchtes Verfahren	OCT		
Patienten			
Anzahl Patienten	22		
Anzahl Augen	K. A. (zumindest 23)		
Alter	AMD-Patienten: über 60 Jahre (keine genaueren Angaben), Myopiepatient: 28 Jahre		
Geschlecht	K. A.		
Krankheitsstadium	Alle Patienten: neu aufgetretene submakuläre CNV, davon: 21 AMD – 15 okkulte CNV, 7 klassische CNV (FA) 1 Myopie – klassische CNV (FA)		
Auftraggeber / Sponsoren	–		
Wesentliche Ergebnisse			
Verfahrensvergleich	–		
Andere Ergebnisse		Klassische CNV*	Okkulte CNV*
	Anzahl	8	15
	Klar abgegrenzte, diskrete subretinale Opazität, vom RPE abgegrenzt (laut OCT)	7 (87,5 %)	2 (13,3 %)
	PED (laut OCT)	0 (0 %)	5 (33,3 %)
	Retinaödeme (laut OCT)	Keine signifikanten Unterschiede (ohne nähere Angabe)	
	Zystische Veränderungen (laut OCT)	Keine signifikanten Unterschiede (ohne nähere Angabe)	
Nicht auswertbare Befunde	K. A.		
Komplikationen	K. A.		
Implikation für die Therapieentscheidung	Die im OCT feststellbaren CNV-Charakteristika (z. B. Nachweis einer diskreten subretinalen Läsion) sind möglicherweise Prädiktoren für den Erfolg therapeutischer Massnahmen.		
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Die Annahme, dass die klassische CNV überwiegend im subretinalen Raum lokalisiert ist, wird durch die Ergebnisse bestätigt. Vor allem mit zukünftigen OCT-Geräten mit einer Auflösung von 4 μ m kann die OCT eine essenzielle Rolle in der Beurteilung von CNV-Läsionen spielen.		

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CNV = Choroidale Neovaskularisation. FA = Fluoreszenzangiographie.

K. A. = Keine Angabe. OCT = Optische Kohärenztomographie. PED = Pigment epithelial detachment (Pigmentepithelabhebung).

* Kursiv: Unterschiede signifikant.

Quelle: Hughes et al.⁴², GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 12: Sandhu et al.⁷⁴.

Titel: Correlation of optical coherence tomography, with or without additional colour fundus photography, with stereo fundus fluorescein angiography in diagnosing choroidal neovascular membranes						
Forschungsfrage(n) / Studienziel(e)	Diagnostische Genauigkeit der OCT (mit und ohne Fundusfotografie) im Vergleich zur FA als Goldstandard bei Patienten mit Verdacht auf CNV					
Methodik						
Studiendesign	Prospektiv					
Statistische Analyse	Konfidenzintervalle für Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV					
Verblindung	Analyse der FA- bzw. OCT-Befunde durch getrennte, verblindete Begutachter (1. Begutachter: FA-Befunde, 2. Begutachter: OCT-Befunde, anschließend OCT-Befunde plus Fundusfotografie), Verblindung gegenüber der Diagnose des anderen Begutachters und gegenüber der klinischen Diagnose					
Einschluss- / Ausschlusskriterien	K. A.					
Setting						
Land	England					
Rekrutierung	128 konsekutive Patienten (Erstbesuch mit Verdacht auf CNV), davon 10 Patienten wegen schlechter FA- / OCT-Bildqualität ausgeschlossen, 13 Patienten hatten beidseitig pathologische Veränderungen. Überweisung der Patienten von verschiedenen Ärzten mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad, um eine potenziell behandelbare Läsion (hier definiert als vorwiegend klassische CNV ohne PED) zu finden					
Zeitraum der Untersuchung	6 Monate					
(Bei allen Patienten) angewendete Verfahren / Untersuchungen	OCT (Zeiss OCT3) Fundusfotografie (Zeiss FF450 IR) FA (Zeiss FF450 IR)					
Diagnose						
Referenzdiagnose	FA					
Untersuchtes Verfahren	OCT, mit und ohne Fundusfotografie					
Patienten						
Anzahl Patienten	118					
Anzahl Augen	131 (rechtes Auge: 70)					
Alter	73,2 Jahre ± 13,7 (von 30 bis 97 Jahre)					
Geschlecht	68 Frauen					
Krankheitsstadium	Von 131 Augen mit Verdacht auf CNV 126 AMD 5 andere Diagnosen bzw. 56 klassische CNV (FA) 25 okkulte CNV (FA) 3 seröse PED (FA) 26 Drusen / Atrophie (FA) 21 andere Diagnosen (FA)					
Auftraggeber / Sponsoren	K. A.					
Wesentliche Ergebnisse						
Verfahrensvergleich		Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	PPV (95 % KI)	NPV (95 % KI)	
	<u>OCT</u>					
	AMD-Läsion*	96,4 (90,0 – 99,3)	66,0 (50,6 – 79,1)	83,5 (74,6 – 90,3)	91,2 (76,3 – 98,1)	
	Klassische CNV	78,6 (65,6 – 88,4)	82,7 (72,2 – 90,4)	77,2 (64,2 – 87,3)	83,3 (73,4 – 91,3)	
	<u>OCT plus Fundusfotografie</u>					
	AMD-Läsion*	94,0 (86,7 – 98)	89,4 (76,9 – 96,5)	94,1 (86,7 – 98,0)	89,4 (76,9 – 96,5)	
	Klassische CNV	82,1 (69,6 – 91,1)	89,3 (80,1 – 95,3)	85,2 (72,9 – 93,4)	87,0 (77,4 – 93,6)	

Fortsetzung Tabelle 12: Sandhu et al.⁷⁴.

Titel: Correlation of optical coherence tomography, with or without additional colour fundus photography, with stereo fundus fluorescein angiography in diagnosing choroidal neovascular membranes	
Andere Ergebnisse	–
Nicht auswertbare Befunde	10 FA- bzw. OCT-Befunde (ohne Zuordnung) wegen schlechter Bildqualität von vornherein ausgeschlossen
Komplikationen	K. A.
Implikation für die Therapieentscheidung	Die Autoren schlagen aufgrund der Ergebnisse vor, die OCT zur Priorisierung der Patienten zur Zuweisung für die FA einzusetzen. Dadurch können Verzögerungen in der Diagnostik bei den Patienten, die von einer Behandlung am meisten profitieren, vermieden werden.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Die OCT liefert gute Resultate in der Identifizierung potenziell behandelbarer AMD-Läsionen, jedoch schlechtere Ergebnisse bei der Differenzierung zwischen klassischer und okkulten CNV. Die Erkennungsgüte wird durch Kombination mit der Fundusfotografie verbessert, der Ersatz der FA kann aber insgesamt nicht empfohlen werden. In einigen Fällen könnte die OCT allerdings besser als die FA geeignet sein, aktive von nicht aktiven Neovaskularisationen zu differenzieren.

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CNV = Choroidale Neovaskularisation. FA = Fluoreszenzangiographie.
K. A. = Keine Angabe. NPV = Negativer prädiktiver Wert. OCT = Optische Kohärenztomographie. PED = Pigment epithelial detachment (Pigmentepithelabhebung). PPV = Positiver prädiktiver Wert.

* Klassische, okkulte CNV und seröse PED, gesamt 84 laut FA.

Quelle: Sandhu et al.⁷⁴, GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 13: Qualitätsbewertung der medizinischen Texte anhand der in 6.4.2.2.1 (Medizinische Volltexte) genannten Kriterien.

Studie	Giovannini et al. 2000	Hassenstein et al. 2000, Hassenstein et al. 2001	Ting et al. 2002	Kim et al. 2003	Sato et al. 2004	Hughes et al. 2005	Sandhu et al. 2005
Studiendesign prospektiv oder retrospektiv?	K. A.	Prospektiv	Retrospektiv	Retrospektiv	Prospektiv	Prospektiv	Prospektiv
Patientenanzahl zumindest 35 Patienten inkludiert?	Nein	Studie A nein, Studie B ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Patientenspektrum klinisch relevante Grundgesamtheit oder eingeschränktes Patientenspektrum?	K. A. von Ein- / Ausschlusskriterien nur AMD-Patienten mit RPE-Riss	K. A. von Ein- / Ausschlusskriterien nur Patienten mit Drusenmakulopathie (Studie A) bzw. geographischer Atrophie (Studie B)	Nur AMD-Patienten mit subfovealer CNV	K. A. von Ein- / Ausschlusskriterien Nur Patienten mit CNV	Nur AMD-Patienten mit PED und CNV	K. A. von Ein- / Ausschlusskriterien nur Patienten mit submakulärer CNV	Patienten mit Verdacht auf CNV
Art der Auswertung von der Referenzdiagnose unabhängig?	Zusätzliche Scans bei OCT anhand des FA-Befunds	K. A.	Vermutlich nein	K. A.	K. A.	Ja	Ja
Ergebnisse / Schlussfolgerungen nicht durch Daten belegte Aussagen?	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GESAMTBEWERTUNG*	D	D	D	D	D	C	A

AMD = Altersbedingte Makuladegeneration. CNV = Choroidale Neovaskularisation. FA = Fluoreszenzangiographie. K. A. = Keine Angabe.

OCT = Optische Kohärenztomographie. PED = Pigment epithelial detachment (Pigmentepithelablösung). RPE = Retinales Pigmentepithel.

* A = Studien, die auf ein breites Spektrum von Patienten angewandt werden können und die keine gravierenden methodischen Fehler enthalten.

B = Nur eingeschränkt generalisierbare Studien, die zwar methodische Mängel aufweisen können; diese sind jedoch beschrieben und können hinsichtlich ihrer Belastung auf die Schlussfolgerungen abgeschätzt werden.

C = Studien mit gravierenden methodischen Mängeln.

D = Studien mit unzureichender methodischer Qualität⁷¹.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

9 Danksagung

Verschiedene Personen haben das Autorenteam bei der Erstellung dieses HTA-Berichts unterstützt:

Frau Dr. Britta Göhlen und Herr Dr. Alric Rüter haben als Mitarbeiter der DAHTA@DIMDI Hinweise zur Berichtsstruktur geliefert, Herr Dr. Eckart Borcharding hat bei der Literatursuche und -bestellung sowie Frau Swetlana Frei in organisatorischen Belangen mitgewirkt.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Stephan Michels (stellvertretender Leiter der Ambulanz für Diagnostik und Therapie von Makulaerkrankungen) und Herrn Dr. Michael Georgopoulos von der Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie in Wien, die uns sowohl beim Einstieg in die Thematik unterstützt als auch mit Literaturhinweisen und beratenden Auskünften im weiteren Berichtsverlauf geholfen haben.

Frau Mag. Katja Antony, Frau Dr. Karin Kopp, Frau Romana Landauer, Frau Alexandra Rettenbacher und Herr Dr. Andreas Vejvar von der Gesundheit Österreich GmbH Geschäftsbereich ÖBIG unterstützten das Autorenteam tatkräftig bei der Erstellung des Berichts.

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

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

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