CrossMark

Christian K. Brinkmann¹ · Petrus Chang¹ · Tina Schick² · Britta Heimes³ ·
 Jessica Vögeler⁴ · Birgit Haegeler⁴ · Bernd Kirchhof² · Frank G. Holz¹ ·
 Daniel Pauleikhoff³ · Focke Ziemssen⁵ · Sandra Liakopoulos² · Georg Spital³ ·
 Steffen Schmitz-Valckenberg¹

¹ GRADE Reading Center, Universitäts-Augenklinik Bonn, Bonn, Deutschland

² Cologne Image Reading Center, Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

³ M3 Reading Center, Augenzentrum, St. Franziskus Hospital, Münster, Deutschland

⁴ Novartis Pharma GmbH Nürnberg, Nürnberg, Deutschland

⁵ Universitäts-Augenklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland

Initiale Diagnostik und Indikationsstellung zur Anti-Vascular-Endothelial Growth-Factor-Therapie bei Netzhauterkrankungen

Vergleich der Befundung durch Studienarzt versus Reading Center (ORCA/OCEAN-Studie)

Hintergrund

Durch die Einführung der VEGF („vascular endothelial growth factor“)-Hemmer-Therapie vor etwa 10 Jahren hat sich die Behandlung von exsudativen Netzhauterkrankungen deutlich verändert [1]. Eine große Herausforderung im klinischen Alltag bleibt bis heute die Versorgung von betroffenen Patienten [2–5]. Wie mehrere Erhebungen gezeigt haben, werden die Ergebnisse aus prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studien in der klinischen Versorgung beim Einsatz der VEGF-Hemmer-Therapie häufig nicht erreicht [5, 6]. Eine oft diskutierte Erklärung ist die mögliche Unterbehandlung von Patienten. Die Ursachen hierfür erscheinen aber gleichzeitig vielschichtig und komplex.

Parallel zur Einführung der VEGF-Hemmer-Therapie wurden deutliche Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik des Augenhintergrundes erreicht. Dazu zählt v. a. die hochauflösende optische Kohärenztomographie (OCT) [7]. Zusätzlich zur Verbesserung der

generellen Diagnostik von Netzhauterkrankungen nimmt die OCT gerade beim Einsatz der VEGF-Hemmer eine zentrale Rolle zur Therapiesteuerung ein [8]. Damit einhergehend, findet in den letzten Jahren eine zunehmende Verbreitung der OCT – auch im klinischen Alltag – statt. Die Fluoreszeinangiographie (FA) hat als weiteres bildgebendes Verfahren ebenfalls einen hohen Stellenwert beim Einsatz der VEGF-Hemmer-Therapie. So haben die deutschen augenärztlichen Fachgesellschaften wiederholt und ausdrücklich diese als notwendig für die initiale Diagnosestellung bewertet [9–13]. In welcher Weise die Empfehlungen der Fachgesellschaften zur bildgebenden Diagnostik im Versorgungsalldag umgesetzt werden, bleibt weitgehend unklar. Insbesondere stellt sich – über die reine Durchführung der Bildgebung – auch die Frage, inwieweit aufnahmetechnische und ärztliche Qualitätsanforderungen erreicht werden [8].

Reading Center ermöglichen eine systematische und standardisierte Erfassung von bildgebender Diagnostik des Augen-

hintergrunds. Hierbei erfolgt die pseudonymisierte elektronische Übermittlung von Patientenbilddaten vom jeweils betreuenden Arzt an das Reading Center. Dort kann dann im Sinne der Qualitätssicherung und/oder -kontrolle eine zusätzliche Auswertung erfolgen. Diese Infrastruktur wurde im ORCA-Modul der nichtinterventionellen OCEAN-Studie angewandt, um speziell auch den Einsatz bildgebender Diagnostik bei der Betreuung und Behandlung von Patienten unter VEGF-Hemmer-Therapie in der klinischen Versorgung über einen Zeitraum von 24 Monaten zu evaluieren [14]. Ziel dieser Studie war es nicht nur, den Status quo in der täglichen Praxisroutine auszuwerten. Durch das Erkennen von möglichen Defiziten sollte auch ein Beitrag zur Etablierung objektiver Qualitätskriterien für die OCT-Befunde erzielt werden, um letztendlich den Einsatz der VEGF-Hemmer-Therapie im Versorgungsalldag zu verbessern.

In der vorliegenden Arbeit wurde als Teil der Auswertung der ORCA-Daten die technische Qualität der übermittelten Bilddaten und die initiale Diagnose-

Abb. 1 ◀ Repräsentatives Beispiel für inadäquate Qualität übermittelter Bilddaten zur Farbfundusfotografie (a) und Fluoreszeinangiographie (b). Die Farbfundusfotografien sind unregelmäßig ausgeleuchtet mit Schattierung in den jeweils oberen temporalen Quadranten mit gleichzeitig Artefakten im zentralen Bereich, möglicherweise durch verunreinigte Optiken. Das Signal-Rausch-Verhältnis der Fluoreszeinangiographien ist sehr niedrig; auch hier können die zentrale Netzhaut und mögliche Veränderungen nicht adäquat beurteilt werden. Die technischen Qualitätsanforderungen wurden daher nicht erreicht

stellung bei Studieneinschluss evaluiert. Hierbei wurde zum Zeitpunkt der Basisvisite die Übereinstimmung zwischen der dokumentierten Diagnose des Behandlers und der Auswertung durch die Reading Center genauer betrachtet. Zusätzlich erfolgte eine Analyse von möglichen Effekten durch Diskrepanzen bei der initialen Diagnose auf den weiteren Behandlungsverlauf.

Methoden

Die vorliegende Analyse basierte auf Daten des ORCA-Moduls der OCEAN (Observation of treatment patterns with LuCentis and real life ophthalmic monitoring, including optional OCT in Approved iNdications)-Studie (ClinicalTrials.gov: NCT02194803). Das Design dieser Studie und speziell des ORCA-Moduls wurden bereits detailliert publiziert [3, 14]. Zusammengefasst handelte sich um eine deutsche, nichtinterventionelle, multizentrische, prospektive Studie über 24 Monate, in die erwachsene Patienten eingeschlossen wurden, bei denen der behandelnde Augenarzt die Indikation zur VEGF-Hemmer-Therapie mit Ranibizumab aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), einer neovaskulären altersabhängigen Makuladegene-

ration (nvAMD) oder eines retinalen Venenverschlusses (RVV) stellte. Ziel der Studie war zunächst die Erfassung des Behandlungsalltags innerhalb der zugelassenen Indikationen, subsumiert in der Fachinformation. Dafür erfolgte die systematische Dokumentation der Patienten- und Untersuchungsdaten, der Behandlungen sowie der Befundung von bildgebender Diagnostik des Augenhintergrunds. Der Beobachtungsplan der Studie enthielt für die behandelnden Ophthalmologen keine über die Fachinformation von Ranibizumab hinausgehenden Vorgaben zur Durchführung der Behandlung und beschränkte sich hinsichtlich der Einschlusskriterien nur auf die folgenden 4 Aspekte:

1. Diagnosestellung einer nvAMD, einer Visusbeeinträchtigung durch DMÖ oder RVV sowie die Entscheidung für eine Therapie mit Ranibizumab nach Maßgabe des behandelnden Ophthalmologen,
2. keinerlei intravitreale Injektionen mit Anti-VEGF-Medikationen am Studienauge in den letzten 3 Monaten,
3. keinerlei vorangegangene Behandlung mit intravitrealen Steroiden am Studienauge,
4. Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten für die Teilnahme.

Im ORCA-Modul wurde zusätzlich die retinale Bildgebung in die Beobachtungsstudie aufgenommen. Hierzu hatten die 3 beteiligten Reading Center (Cologne Image Reading Center [CIRCL], Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln; GRADE Reading Center, Universitäts-Augenklinik Bonn; M³ Reading Center, Augenzentrum am St. Franziskus Hospital in Münster) zunächst aufnahmetechnische Qualitätsanforderungen für die bildgebende Diagnostik des Augenhintergrunds im Rahmen der VEGF-Hemmer-Therapie definiert, um einen Mindeststandard für die Auswertung der bildgebenden Befunde gewährleisten zu können. Dafür musste die elektronische Übermittlung von OCT-Datensätzen nach vordefinierten, gerätespezifischen Einstellungen und Aufnahmeprotokollen erfolgen. Danach erst konnte eine Dokumentation im ORCA-Modul stattfinden. Als weitere Maßnahme wurden individuelle Zertifizierungen für Studienpersonal an den beteiligten Zentren nach Einsenden von Testbildern erteilt, um eine einheitliche Auswertung zu ermöglichen. Für die Fundusfotografie und FA wurden weniger strenge Qualitätskriterien vorgegeben. Die Durchführung bzw. Übermittlung der Daten war nicht zwingend erforderlich, diese konnte elek-

C. K. Brinkmann · P. Chang · T. Schick · B. Heimes · J. Vögeler · B. Haegeler · B. Kirchhof · F. G. Holz · D. Pauleikhoff · F. Ziemssen · S. Liakopoulos · G. Spital · S. Schmitz-Valckenberg

Initiale Diagnostik und Indikationsstellung zur Anti-Vascular-Endothelial Growth-Factor-Therapie bei Netzhauterkrankungen. Vergleich der Befundung durch Studienarzt versus Reading Center (ORCA/OCEAN-Studie)

Zusammenfassung

Hintergrund. Das ORCA-Modul der nicht-interventionellen OCEAN-Studie untersucht den Einsatz der bildgebenden Diagnostik in der klinischen Versorgung bei Patienten unter VEGF („vascular endothelial growth factor“)-Hemmer-Behandlung. In der vorliegenden Arbeit werden zum Zeitpunkt der Basisvisite die Übereinstimmung zwischen der dokumentierten Diagnose des Behandlers und der Auswertung durch Reading Center sowie Effekte auf den weiteren Verlauf analysiert.

Methoden. Insgesamt wurden 396 Patienten (Alter 75,4 Jahre) eingeschlossen, bei denen die Indikation zur Ranibizumab-Therapie aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), einer neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nvAMD) oder eines retinalen Venenverschlusses (RVV) durch die Behandler gestellt wurde. Über 24 Monate

erfolgte die systematische Erfassung von Patienten- und Untersuchungsdaten, Behandlungen sowie der Befundung bildgebender Diagnostik durch den Behandler. Zusätzlich erfolgte die Auswertung der Netzhautbildgebung durch 3 Reading Center. **Ergebnisse.** Bei 338 von 396 (85,4 %) Studienaugen wurde die Diagnose des Behandlers bei Therapiebeginn von den Reading Centern bestätigt (DMÖ 87,5 %, nvAMD 82,3 %, RVV 94,9 %). Bei 17 von 58 Augen mit diskrepanter Diagnose bestand zumindest Konsensus hinsichtlich der Indikation zur VEGF-Hemmer-Therapie. Insgesamt umfassten die ermittelten Differenzialdiagnosen eine Vielzahl von unterschiedlichen Netzhauterkrankungen. Augen mit übereinstimmender Diagnose zeigten im Verlauf von bis zu 3 Monaten einen deutlicheren Visusanstieg (6,4 vs. 2,7 Buchstaben, $p = 0,05$) und einen stärkeren

Rückgang der zentralen Netzhautdicke ($-112,3$ vs. $-24,4 \mu\text{m}$, $p < 0,0001$).

Diskussion. Die Indikationsstellung zur Anti-VEGF-Therapie unter Berücksichtigung von Differenzialdiagnosen kann anspruchsvoll sein. Wichtig erscheinen ein sorgfältiges Erheben sowie die genaue und fundierte Analyse der klinischen und bildgebenden Befunde. Der gefundene Zusammenhang zu positiven initialen Therapieeffekten im Verlauf zeigt auf, wie relevant eine adäquate Indikationsstellung für eine zielgerichtete und erfolgreiche Behandlung ist.

Schlüsselwörter

Optische Kohärenztomographie · Altersabhängige Makuladegeneration · Diabetisches Makulaödem · Retinaler Venenverschluss · Qualitätssicherung

Baseline diagnostics and initial treatment decision for anti-vascular endothelial growth factor treatment in retinal diseases. Comparison between results by study physician and reading centers (ORCA/OCEAN study)

Abstract

Background. The ORCA module of the non-interventional OCEAN study investigated the use of retinal imaging diagnostics in the clinical treatment of patients undergoing vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor treatment as part of routine clinical care. This article analyzes the agreement between the diagnosis documented by the treating ophthalmologist and the evaluation of reading centers at baseline as well as the effect on the response to treatment during the course.

Methods. A total of 396 patients (age 75.4 years) were enrolled in which ranibizumab treatment was indicated by the treating ophthalmologist due to either diabetic macular edema (DME), neovascular age-related macular degeneration (nvAMD) or retinal venous occlusion (RVO). Over a period

of 24 months, patient and examination data, treatments and interpretation of retinal imaging data by the treating ophthalmologist were systematically recorded. Furthermore, retinal imaging data were also evaluated by three reading centers.

Results. In 338 out of 396 (85.4%) study eyes, the baseline diagnosis of the treating ophthalmologist was confirmed by the reading centers (DME 87.5%, nvAMD 82.3%, RVO 94.9%). In 17 of the remaining 58 eyes with a discrepant diagnosis, there was at least a consensus with respect to the indications for VEGF inhibitor therapy. The differential diagnoses included a variety of different retinal diseases. During follow-up of up to 3 months, eyes with a consistent diagnosis showed a clear increase in visual acuity (6.4 versus 2.7 letters, $p = 0.05$) and greater

decrease in central retinal thickness (-112.3 versus $-24.4 \mu\text{m}$, $p < 0.0001$).

Discussion. The initial treatment decision for anti-VEGF therapy with consideration of the differential diagnoses can be challenging. Accurate evaluation of the clinical and imaging findings along with appropriate expertise appear to be important. The observation of superior initial response in eyes with a consensus of the diagnosis at baseline underlines the relevance of an adequate initial assessment for a successful treatment outcome.

Keywords

Optical coherence tomography · Age-related macular degeneration · Diabetic macular edema · Retinal vein occlusion · Quality assurance

Tab. 1 Übersicht Befundung Studienarzt und Reading Center

	Diagnose Studienarzt, n	Bestätigung der Diagnose durch Reading Center, n (%)	Bestätigung des Vorliegens zumindest einer Indikation zur Anti-VEGF-Therapie durch Reading Center ^a , n (%)
DMÖ	88	77 (87,5)	79 (89,8)
nvAMD	249	205 (82,3)	219 (88,0)
RVV	59	56 (94,9)	57 (96,6)
Insgesamt	396	338 (85,4)	355 (89,6)

DMÖ diabetisches Makulaödem, nvAMD neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration, RVV retinaler Venenverschluss

^aAnhand der vorliegenden Daten war das Vorliegen von mindestens einer der 4 zugelassenen Indikationen zur VEGF-Hemmer-Therapie (nvAMD, MÖ bei DR, MÖ bei RVV oder myope CNV) oder wenigstens einer medizinisch vertretbaren Indikation (z.B. sekundäre CNV bei Chorioretinopathia centralis serosa) nachzuvollziehen, auch wenn nicht in allen Fällen die Diagnose des Arztes bestätigt werden konnte

Tab. 2 Detaillierte Aufschlüsselung der Ursachen für alle Fälle mit diskrepanter Diagnose nach Auswertung durch Reading Center

		Diagnose Studienarzt		
		DMÖ (N = 11)	nvAMD (N = 44)	RVV (N = 3)
Auswertung durch Reading Center	Basisdiagnose nachzuvollziehen, aber keine Therapieindikation	DR ohne MÖ (n = 5)	AMD ohne Hinweis auf aktive oder inaktive CNV (n = 5)	Hinweis auf Gefäßverschluss ohne Ödem (n = 1)
	DMÖ oder MÖ bei RVO, aber nicht aufgrund Basisdiagnose	–	DMÖ oder MÖ bei RVO (n = 3) – DMÖ (n = 2) – MÖ bei RVO (n = 1)	–
	Aktive CNV (bei AMD aber nicht aufgrund Basisdiagnose)	Aktive CNV (n = 2) – nvAMD (n = 1) – Sekundär bei ICCS (n = 1)	Aktive CNV (aber kein Hinweis auf AMD ^a , (n = 12) – Myope CNV (n = 5) – Sekundär bei ICCS (n = 2) – „Angioid streaks“ (n = 1) – Idiopathisch ^b (n = 4)	Aktive CNV (n = 1) – nvAMD (n = 1)
	Inaktive CNV (fibrovaskuläre Narbe)	Inaktive CNV (n = 1)	Inaktive CNV (n = 2)	–
	Andere Netzhauterkrankung (kein DMÖ, kein MÖ bei RVO, keine CNV)	Andere (n = 3) – MacTel (n = 1) – Makulaforamen (n = 1) – Dystrophie (n = 1)	Andere (n = 18) – Epiretinale Gliose (n = 5) – Makulaschichtforamen (n = 4) – ICCS (ohne CNV; n = 4) – Vitelliforme MD (n = 3) – Uveitis (n = 1) – MÖ unklarer Genese (n = 1)	–
	Keine eindeutige Diagnose aufgrund Daten möglich	–	Nicht beurteilbar (n = 4)	Nicht beurteilbar (n = 1)

DR diabetische Retinopathie, MÖ Makulaödem, CNV choroidale Neovaskularisation (CNV), ICCS idiopathische Chorioretinopathia centralis serosa, MacTel makuläre Teleangiectasien, MD Makuladegeneration

^aKeine AMD-typischen Veränderungen der äußeren Netzhautbanden in der OCT oder in der En-face-Bildgebung (d.h. Drusen, Pigmentierungen) bei gleichzeitigem Vorliegen von phänotypischen Veränderungen für andere Netzhauterkrankungen

^bKein Hinweis auf AMD sowohl im Studien- als auch Partnerauge bei Zeichen von exsudativer Aktivität

tronisch im Rohformat, als eingescannte Datei von Papieraussdrucken oder als Papieraussdruck selbst, versendet per Post, erfolgen. Die Aufnahme sollte jeweils „in üblicher Weise“, wie dies am jeweiligen Studienzentrum „routinemäßig etabliert ist“, durchgeführt werden. Gleichzeitig erfolgte der Hinweis auf die Empfehlungen der Fachgesellschaften zum Einsatz der bildgebenden Diagnostik unter VEGF-Hemmer-Therapie [10–12]. Eine Richtlinie mit Aufnahmeprotokoll und Beispielbildern wurde den Zentren zur Verfügung gestellt, ohne eine personenbezogene Zertifizierung mit Einreichung von Testbildern einzufordern.

Das Kernstück des ORCA-Moduls war ein speziell entwickelter Fragebogen zur Auswertung der Bildgebungsbefunde zum Zeitpunkt der Indikationsstellung (Basisvisite) sowie der anschließenden Studienvisiten im Verlauf (Folgevisiten), um die ärztliche Qualität der Bildinterpretation zu evaluieren. Dieser Fragebogen wurde unabhängig sowohl vom jeweiligen Studienzentrum als auch von den Reading Centern für jede Visite beantwortet. Die Auswertung der Reading Center umfasste dabei die Bewertung durch 2 unabhängige und jeweils zertifizierte ärztliche Reader von je 2 unterschiedlichen Reading Centern mit anschließender Überprüfung und ggf. Arbitrierung durch einen dritten Reader (Senior Reader). Zusätzlich zu dem reinen Bildmaterial wurden den Reading Centern ausgewählte Informationen aus den Zentren-Fragenbögen (Case Report Form [CRF]) – zur Verfügung gestellt. Dazu zählten u. a. die primäre Indikation für die Behandlung mit Ranibizumab am Studienaue, die bestkorrigierte Sehschärfe des Studienaues und das Vorliegen einer diabetischen Grunderkrankung.

Im Rahmen der Basisvisite wurde zusätzlich bei den Reading Centern auch erhoben, welche der 3 Indikationen (d. h. DMÖ, nvAMD oder RVV) nach Auswertung der bildgebenden Befunde nachzuvollziehen gewesen wäre. Bei NichtÜbereinstimmung mit wenigstens einer der 3 Indikationen musste eine mögliche Differenzialdiagnose von den Reading Centern angegeben und auch bestimmt werden, ob eine Indikation zur VEGF-

Abb. 2 ▲ Farbfundusfotografien (a), Fluoreszeinangiographie (b) und repräsentative OCT-B-Scans durch die Foveamitte (c) von beiden Augen eines Studienpatienten, für den der Behandler eine neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration am linken Auge mit gleichzeitiger Indikationsstellung zur VEGF-Hemmer-Therapie diagnostizierte. Nach Beurteilung der Reading Center handelt es sich um makuläre Teleangiectasien Typ 2 an beiden Augen mit zusätzlich durchgreifendem Makulaförmen links. Die charakteristischen Merkmale umfassen – jeweils temporal parafoveal betont – die abgelenkten Gefäße und Pigmentveränderungen, das typische symmetrische Muster der temporal betonten späten Hyperfluoreszenz sowie das Vorhandensein von zystoiden Hohlräumen bei gleichzeitiger Verdünnung der äußeren Netzhaut temporal der Fovea ohne Hinweis auf eine CNV im OCT (keine Pigmentepithelabhebung sowie kein subretinales hyperreflektives Material)

Hemmer-Therapie – außerhalb der 3 genannten Indikationen – vorlag.

Eine direkte Rückmeldung der Auswertung der bildgebenden Befunde durch die Reading Center zurück an die Studienzentren erfolgte vor Beendigung der Studie nicht.

Die Studie wurde vor Beginn der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt und durch eine nach Landesrecht gebildete Ethikkommission vor Beginn genehmigt. Die Durchführung der Studie erfolgt gemäß aktuellen Anforderungen und Empfehlungen. Eine schriftliche Einwilligungserklärung wurde von jedem Patienten vor Studieneinschluss eingeholt.

In der vorliegenden Analyse wurden die initialen Diagnosen der behandelnden Ophthalmologen mit denen der Reading Center verglichen. Bei fehlender Übereinstimmung zwischen Behandlern und Reading Centern erfolgte eine zu-

sätzliche Auswertung der bildgebenden Befunde durch 6 Senior Grader (CKB, BH, GS, SL, TS, SSV) aller 3 beteiligten Reading Center und unter Hinzuziehung sämtlicher oben genannter verfügbarer Informationen. Im Rahmen der Auswertung sollten auch mögliche Gründe der Fehlinterpretation herausgearbeitet werden.

Nach Abschluss der Auswertung aller Studiendaten erfolgte eine erneute Beratung durch die zuständige Ethikkommission. Dabei wurde empfohlen, den Ärzten im Falle von abweichenden Diagnosen eine vertrauliche und individualisierte Rückmeldung zu geben, um ihnen die Klärung bzw. auch die Information an einzelne Patienten über den abweichenden Befundes gemäß § 630c Abs 2 BGB (Informationspflicht über einen eventuellen Behandlungsfehler – Patientenrechtgesetz) zu ermöglichen. Diese Rückmeldung umfasste eine Zusammenfas-

sung der an die Reading Center übermittelten Bilddaten sowie die Angabe der durch die Reading Center gestellten abweichenden Diagnosen.

Statistische Methodik

Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv in SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Für qualitative Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Für quantitative Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung, Quartile und Range berechnet. Teilweise wurden die Variablen zusätzlich kategorisiert. Zur Untersuchung möglicher Einflussgrößen wurden Stratifizierungen, basierend auf diesen Größen, vorgenommen und die Ergebnisse sowohl gesamt als auch stratifiziert dargestellt. Methoden der konfirmatorischen Statistik wurden als Ergänzung rein explorativ angewandt. In diesen Fällen sind die resultierenden *p*-Werte mit angegeben.

Angaben zur Sehschärfe wurden einheitlich in logMAR umgerechnet und als kontinuierliche Variablen analysiert. Messwerte zu den Kontrollvisiten wurden anhand ihres Erhebungsdatums dem Monat der Studienteilnahme des Patienten zugewiesen. Veränderungen der Sehschärfe sowie der Retinadicke im Studienverlauf wurden als Differenz von Baseline zu Monat 3 sowie zu Monat 24 berechnet. Sofern zum betreffenden Monat keine entsprechende Untersuchung vorlag, wurde die letzte davor verfügbare Kontrollvisite herangezogen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 396 Studienaugen von 396 Patienten in das ORCA-Modul der OCEAN-Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei $75,4 \pm 10,2$ Jahren (42,8–95,4). 231 (58 %) Patienten waren weiblich, in 178 (45 %) war das rechte Auge das Studienauge. Die häufigste dokumentierte Diagnose durch den Behandler war nvAMD ($n = 249$; 62,9 %), gefolgt von DMÖ ($n = 88$; 22,2 %) und RVV ($n = 59$; 14,9 %).

Abb. 3 ▲ Dieser Bilddatensatz zeigt ein linkes Auge mit Pigmentverschiebungen, jedoch ohne große Drusen, eine parazentrale Abhebung der neurosensorischen Netzhaut und eine verdickte Aderhaut. Die vom Studienarzt gestellte Diagnose „neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration“ und die Indikationsstellung zur VEGF-Hemmer-Therapie wurde von den Reading Centern nicht bestätigt, sondern die Diagnose einer Retinopathia centralis serosa ohne klaren Hinweis auf eine sekundäre chorioidale Neovaskularisation gestellt. Über den Verlauf von 16 Wochen zeigte sich allenfalls ein minimaler Rückgang der subretinalen Flüssigkeit

Aufnahmetechnische Qualitätsanforderungen bei der Basisvisite

Für alle in das ORCA-Modul eingeschlossenen Patienten lagen – wie für Studieneinschluss erforderlich – OCT-Bilddaten für die Basisvisite vor. Die technische Bewertung durch das Datenmanagement des GRADE Reading Centers ergab, dass die vordefinierten Mindestanforderungen in 374 von 396 (94,4 %) der eingereichten OCT-Bilddatensätze vollständig erreicht wurden. In den verbliebenen 22 Fällen wurden geringe Abweichungen festgestellt, wie z. B. leichte Dezentrierung des OCT-Rasters oder unvollständige (aber dennoch eindeutig zuzuordnen) Dateibenennung.

Bei der Basisvisite wurden Bilddatensätze für jeweils die Farbfundusfotografie und die FA in 331 (83,6 %) bzw. 315 (79,6 %) der 396 eingeschlossenen Studienaugen an die Reading Center übermittelt. Die technische Bewertung durch das Datenmanagement des GRADE Reading Centers ergab, dass die Mindeststandards jeweils vollständig in 285 (72,0 % der Gesamtkohorte) bzw. 246 (62,1 %) sowie mit geringen Abweichungen (aber als trotzdem akzeptabel) jeweils in weiteren 27 (6,8 %) bzw. 29 (7,3 %) erreicht wurden. Damit lagen auswertbare Bilddatensätze – bezogen auf die Gesamtkohorte – in 312 von 396 (78,8 %) für die Farbfundusfotografie und in 275 von 396 (69,4 %) für die FA vor. Die weitere Betrachtung der übermittelten Bilddatensätze ohne Erreichen des Mindeststands bei 19 (5,7 %, bezogen auf 331 übermittelte Datensätze) bzw. 40 (12,7 %, bezogen auf 315 der übermittelten Datensätze) ergab, dass in vielen dieser Fälle nur 1 bis 2 Aufnahmen für die FA pro Auge oder oft nur das Studienauge selbst bei Fehlen von Bildern für das Partnerauge vorlagen (Abb. 1). Gleichzeitig zeigte sich – v. a. beim Vorliegen von Papierausdrucken oder eingescannten Papierausdrucken – eine unzureichende Qualität, um eine sinnvolle Auswertung zu ermöglichen.

Abb. 4 ▲ Die Netzhautbildgebung zeigt einen Zustand nach Laserbehandlung bei gleichzeitig diffusen Hyperfluoreszenzen und vereinzelt Mikroaneurysmen. Gleichzeitig wurde im CRF das Vorliegen einer diabetischen Grunderkrankung festgehalten. Allerdings sind – nach Beurteilung der Reading Center – in der OCT-Bildgebung keine Hinweise auf ein Makulaödem mit fovealer Beteiligung zu erkennen, wie vom Behandler dokumentiert

Übereinstimmung der initialen Diagnose

■ **Tab. 1** zeigt – für alle bzw. für jede der 3 Indikationen getrennt – die dokumentierte Diagnose bei Therapiebeginn durch den behandelnden Arzt sowie die absolute und relative Anzahl der Studienaugen, bei denen die Reading Center diese Diagnose (85,4 %) oder wenigstens das Vorliegen einer Indikation zur VEGF-Hemmer-Therapie (89,6 %) jeweils bestätigen konnten. Die relativ höchste Übereinstimmung hinsichtlich der genauen Diagnose lag für RVV (94,9 %), die niedrigste für AMD (82,3 %) vor. Bei allgemeiner Betrachtung – d. h. die Übereinstimmung hinsichtlich des generellen Vorliegens mindestens einer Anti-VEGF-Therapieindikation – war der höchste Anstieg (von 82,3 % auf 88,0 %) bei den Studienaugen zu verzeichnen, die der Behandler als nvAMD dokumentiert hatte.

Differenzialdiagnose bei abweichender Diagnose

Bei detaillierter Betrachtung der abweichenden Diagnosen umfassten die Differenzialdiagnosen in fast allen Fällen ein breites Spektrum von unterschiedlichen Netzhauterkrankungen (■ **Tab. 2**; ■ **Abb. 2 und 3**). Insbesondere in der „nvAMD-Gruppe“ wurden andere, seltene Ursachen für eine chorioidale Neovaskularisation (CNV) mit charakteristischen Merkmalen und bei gleichzeitiger Abwesenheit von AMD-typischen Veränderungen identifiziert, wie z. B. angioide Streifen oder ein Fundus myopicus. In Einzelfällen lag nach Ermessen der Reading Center nicht die dokumentierte Indikation, sondern eine der beiden anderen möglichen Indikationen zum Studieneinschluss vor. In 5 Fällen waren zwar diabetische Augenveränderungen eindeutig zu erkennen, ein Hinweis auf ein diabetisches Makulaödem war jedoch nicht ersichtlich (■ **Abb. 4**). Schließlich

wurden auch in wenigen Fällen Differenzialdiagnosen durch die Reading Center gestellt, die eindeutig keine Indikation zur VEGF-Hemmer-Therapie bedingten (■ **Abb. 5**), in einigen dieser Fälle wären andere therapeutische Maßnahmen nach Ermessen der Reading Center möglicherweise indiziert gewesen (Vitrektomie mit Membran-Peeling bei epiretinale Gliose oder Makulaforamen). Schließlich konnte bei insgesamt 5 Fällen von den Reading Center keine eindeutige Diagnose aufgrund der vorliegenden Daten gestellt werden.

Merkmale bei Therapiebeginn

Größere Unterschiede in Alter, Geschlecht oder Augenseite zur Basisvisite zeigten sich bei der weiteren Analyse zwischen Studienaugen mit diskrepanter Diagnose und Konsensus zwischen Behandler und Reading Centern nicht (■ **Tab. 3**). Das Vorliegen von Bilddaten zur FA war bei Konsensus in der Diagnose

Abb. 5 ◀ Bei diesem Beispiel lag nach Ermessen der Reading Center keine neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration mit Indikation zur VEGF-Hemmer-Therapie vor, sondern eine vitelliforme Läsion ohne Anhalt auf chorioidale Neovaskularisation. Im Verlauf unter Therapie zeigen sich leichte Veränderungen mit auch Zu- und Abnahme der Netzhautverdickungen, die zeitlich keine klare Assoziation zu den Behandlungserkennungen lassen und möglicherweise (teilweise) durch Variationen der Fixation während der Bildgebung verursacht werden

se relativ häufiger, allerdings zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation. Bei übereinstimmender Diagnose oder genereller Indikation für eine Anti-VEGF-Therapie war bei der Basisvisite im Durchschnitt der Visus um eine Zeile niedriger und die zentrale Netzhautdicke um ca. 100 µm größer. Allerdings zeigten sich in allen Gruppen breite Schwankungen, v. a. beim Visus.

Effekte im weiteren Verlauf

Im Falle eines Konsensus der Diagnose bei Studieneinschluss war die Anzahl der Behandlungen im weiteren Verlauf

im Mittel höher (7,0 vs. 5,6, $p < 0,007$; **Tab. 4**). Dieser Unterschied wurde noch größer, wenn wenigstens eine Indikation zur Anti-VEGF-Behandlung vorlag (7,0 vs. 5,0, $p < 0,0001$). Bei theoretisch 25 möglichen Visiten pro Patient über 24 Monate, lag die mittlere Anzahl der dokumentierten Studienvisiten – unabhängig von der Bestätigung der Diagnose – bei 12,5. Bei 198 (58,6 %) der Patienten mit Konsensus der Diagnose bei Studieneinschluss lag zwischen Monat 21 und Monat 24 (Ende der Beobachtungsphase) eine Visitedokumentation vor. Dieser relative Anteil war ähnlich zu den Patienten mit diskrepanter Diagnose

se ($n = 39$; 67,2 %, $p = 0,214$). Im Verlauf zeigte sich v. a. im Zeitraum von bis zu 3 Monaten eine Assoziation zwischen Bestätigung der initialen Basisdiagnose und jeweils mittlerer Visusverbesserung (6,4 vs. 2,7 Buchstaben, $p = 0,05$), Anzahl an Augen mit Visusgewinn ≥ 3 Zeilen (71 vs. 6, $p = 0,05$) und Abnahme der zentralen Netzhautdicke ($-112,3$ vs. $-24,4$ µm, $p < 0,0001$). Bei zumindest Bestätigung des Vorliegens einer Indikation waren die Unterschiede noch etwas größer. Diese markanten Unterschiede nach bis zu 3 Monaten zwischen Übereinstimmung und Nicht-Übereinstimmung bezüglich der Diagnose lagen nach bis zu 24 Monaten für die Sehschärfe (Veränderung 2,4 vs. 4,5 Buchstaben, $p = 0,43$) nicht mehr vor. Hingegen war die zentrale Netzhautdicke bei Konsensus zur Basisvisite nach bis zu 24 Monaten weiterhin deutlich dünner ($-92,1$ vs. $-13,0$ µm, $p < 0,0001$). Der Anteil an Studienaugen mit Visusverlust ≥ 3 Zeilen war jeweils nach bis zu 3 Monaten und nach bis zu 24 Monaten mit zwischen 3,5 und 6,2 % bzw. mit zwischen 6,9 und 12,4 % in allen Gruppen ähnlich. In Einzelfällen wurden sehr starke Schwankungen beim Visus im Verlauf mit bis zu 14 Zeilen Gewinn und bis zu 12 Zeilen Verlust dokumentiert.

Reaktion der Studienzentren nach Mitteilung über abweichende Diagnose

Nach der individualisierten und vertraulichen Mitteilung auf die diskrepanten Diagnosen erfolgte die Rückmeldung von 2 der 36 teilnehmenden Studienzentren. Als sehr wahrscheinliche Ursache für Diskrepanzen konnte in 2 Fällen ein möglicher Übertragungsfehler identifiziert werden. In beiden Fällen wurde im CRF eine „nvAMD“ dokumentiert. Der Arzt gab nun jeweils an, die Indikation aufgrund eines DMÖ bzw. RVV gestellt zu haben, was anhand des Bildmaterials nachvollziehbar war. Bei 2 weiteren Fällen bestätigte der Arzt die Auswertung der Reading Center: Anstatt jeweils eines DMÖ und einer nvAMD waren die vorliegenden Daten eher mit einer sekundären choroidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund Retinopathia

Tab. 3 Demografische und Untersuchungsdaten bei Basisvisite

	Einschätzung Studienarzt vs. Reading Center vor Therapiebeginn					
	Diagnose			Vorliegen einer Anti-VEGF-Indikation		
	Diskrepant (n = 58)	Konsensus (n = 338)	p-Wert	Diskrepant (n = 41)	Konsensus (n = 355)	p-Wert
Alter (Jahre)	74,1 ± 10,9 (45,2–93,3)	75,7 ± 10,1 (42,8–95,4)	0,30	74,8 ± 10,2 (45,2–93,3)	75,5 ± 10,2 (42,8–95,4)	0,68
Geschlecht, weiblich	33 (56,9 %)	198 (58,6 %)	0,81	22 (53,7 %)	209 (58,9 %)	0,52
Seite, rechtes Auge	25 (43,1 %)	153 (45,3 %)	0,76	16 (39,0 %)	162 (45,6 %)	0,42
FP ^c vorliegend ^d	48 (82,8 %)	283 (83,7 %)	0,85	32 (78,0 %)	299 (84,2 %)	0,31
FP ^c vorliegend ^d und Mindeststandards ^e erreicht	47 (81,0 %)	265 (78,4 %)	0,65	31 (75,6 %)	281 (79,2 %)	0,60
FA ^f vorliegend ^d	44 (75,9 %)	271 (80,2 %)	0,45	30 (73,2 %)	285 (80,3 %)	0,29
FA ^f vorliegend und Mindeststandards ^e erreicht	39 (67,2 %)	236 (69,8 %)	0,69	25 (61,0 %)	250 (70,4 %)	0,21
FP ^c und FA ^f vorliegend ^d und jeweils Mindeststandards ^e erreicht	37 (63,8 %)	222 (65,7 %)	0,78	23 (56,1 %)	236 (66,5 %)	0,19
ETDRS ^g -Visus	63,1 ± 15,3 (20–83)	56,7 ± 19,5 (HBW ^b -85)	0,006	62,6 ± 16,7 (20–83)	57,0 ± 19,2 (HBW ^b -85)	0,05
CSRT ^g (µm)	317,8 ± 104,0 (162–725)	412,0 ± 150,7 (152–1054)	<0,0001	300,2 ± 90,6 (162–483)	409,1 ± 149,8 (152–1054)	<0,0001

Für quantitative Werte ist jeweils der Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum-Maximum) angegeben

^aETDRS – Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study (bestkorrigierte Sehschärfe), angegeben in Buchstaben

^bHBW – Handbewegungen

^cFP – Fundusfotografie

^dAn Reading Center übermittelt

^eTechnische Qualität der jeweils übermittelten FA-Aufnahmen (Bildqualität, Aufnahmeprotokoll, Vollständigkeit) nach Einschätzung durch Reading Center erfüllt

^fFluoreszeinangiographie

^gCSRT – „central subfield retinal thickness“, nach Auswertung durch Reading Center mittels optischer Kohärenztomographie

Tab. 4 Verlaufsdaten zu Visiten, Behandlungen, Visus und Netzhautdicke

	Einschätzung Studienarzt vs. Reading Center vor Therapiebeginn					
	Diagnose			Vorliegen mindestens einer Anti-VEGF-Indikation		
	Diskrepant (n = 58)	Konsensus (n = 338)	p-Wert	Diskrepant (n = 41)	Konsensus (n = 355)	p-Wert
Anzahl an Studienvisiten	12,5 ± 9,4 (1–25)	12,5 ± 9,0 (1–25)	1,00	12,1 ± 9,4 (1–25)	12,6 ± 9,0 (1–25)	0,75
Anzahl der Behandlungen ^a	5,6 ± 3,4 (2–15)	7,0 ± 4,5 (1–24)	0,007	5,0 ± 2,4 (2–11)	7,0 ± 4,6 (1–24)	<0,0001
Veränderung ETDRS ^b -Visus nach 3 Monaten ^c	2,7 ± 12,0 (–40–35)	6,4 ± 17,1 (–70–105)	0,05	1,3 ± 13,2 (–40–35)	6,4 ± 16,4 (–70–105)	0,03
Gewinn ≥ 3 Zeilen	6 (10,3 %)	71 (21,0 %)	0,05	3 (7,3 %)	74 (20,9 %)	0,03
Verlust ≥ 3 Zeilen	2 (3,5 %)	21 (6,2 %)	0,39	2 (4,9 %)	21 (5,9 %)	0,77
Veränderung ETDRS-Visus nach 24 Monaten ^c	4,5 ± 16,7 (60–55)	2,5 ± 23,3 (–110–120)	0,43	3,6 ± 19,2 (–60–55)	2,7 ± 22,8 (–110–120)	0,79
Gewinn ≥ 3 Zeilen	10 (17,2 %)	76 (22,5 %)	0,32	7 (17,1 %)	79 (22,3 %)	0,41
Verlust ≥ 3 Zeilen	4 (6,9 %)	42 (12,4 %)	0,20	4 (9,8 %)	42 (11,8 %)	0,67
Veränderung CSRT ^d (µm) nach 3 Monaten ^c	–24,4 ± 50,7 (–201–60)	–112,3 ± 142,0 (–674–345)	<0,0001	–8,2 ± 35,3 (–121–60)	–109,4 ± 139,6 (–674–345)	<0,0001
Veränderung CSRT ^d nach 24 Monaten ^c	–13,0 ± 59,0 (–207–151)	–92,1 ± 156,8 (–642–746)	<0,0001	–5,0 ± 40,8 (–111–88)	–88,8 ± 154,4 (–642–746)	<0,0001

Für quantitative Werte ist jeweils der Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum-Maximum) angegeben

^aBehandlung = intravitreale Injektion mit Ranibizumab

^bETDRS – Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study (bestkorrigierte Sehschärfe), angegeben in Buchstaben

^cWenn keine 3- bzw. 24-Monats-Visite dokumentiert, wird die letzte davor verfügbare Kontrollvisite herangezogen

^dCSRT – „central subfield retinal thickness“, nach Auswertung durch Reading Center mittels optischer Kohärenztomographie

centralis serosa bzw. einer CNV bei hoher Myopie zu vereinbaren. Bei einem fünften Fall lag nach Ermessen der Reading Center ebenfalls eine CNV bei Myopie bei gleichzeitig eindeutigen Veränderungen eines Fundus myopicus (u.a. fleckförmige Atrophie, peripapilläre Atrophie, dünne Aderhaut, Dome-shaped-Makulopathie) vor. Der Studienarzt gab nun an, dass er sich unsicher sei, da das sphärische Äquivalent „nur“ bei ca. -4,5 dpt liegen würde und auch aufgrund des Alters von 65 Jahre „vielleicht daher nvAMD doch zutreffend“ sei. Beim letzten und sechsten Patienten hatte das Reading Center zum Zeitpunkt der Basisvisite keine wesentlichen Netzhautveränderungen bei dokumentierter Diagnose RVV festgestellt. Dies wurde vom Studienarzt nun bestätigt, gleichzeitig wurden jedoch etwa 2 Jahre zuvor durchgeführte Aufnahmen des gleichen Auges mit nachvollziehbaren Zeichen eines Makulaödems aufgrund RVV vorgelegt.

Diskussion

Die vorliegende Analyse des ORCA-Moduls zur Diagnosestellung bei Studieneinschluss mit Qualitätsüberprüfung durch Reading Center hinsichtlich der Erhebung und Interpretation bildgebender Befunde ermöglicht es, genauere Einblicke in den Einsatz bildgebender Diagnostik im Zusammenhang mit der VEGF-Hemmer-Behandlung im klinischen Alltag zu erlangen. Bei weitaus dem größten Teil der eingeschlossenen Patienten wurden sowohl die technischen als auch die ärztlichen Qualitätsanforderungen für die Indikationsstellung zur VEGF-Hemmer-Therapie am Studienauge erreicht. Die Analyse von Studienaugen mit abweichend dokumentierter Diagnose identifizierte mehrere mögliche und wahrscheinliche Ursachen für Diskrepanzen zwischen Studienärzten und Reading Center.

Grundsätzlich ist die Möglichkeit von Fehldiagnosen oder abweichenden Beurteilungen im klinischen Alltag nichts Ungewöhnliches [15]. Auch andere Fachrichtungen beschreiben diagnostische Unsicherheit und Behandlungsfehler auf Basis abweichender Einschätzun-

gen unterschiedlicher Diagnosen [16]. In der Augenheilkunde existiert eine umfangreiche Literatur über die Reproduzierbarkeit und Verlässlichkeit der Glaukomdiagnose [17]. Unterschiede zwischen 2 Beurteilungen müssen nicht immer das Irren einer Seite bedeuten; möglicherweise erklärt sich die Diskrepanz durch eine gewisse Unschärfe und Unsicherheit, die von einem asymmetrischen Wissen begleitet wird. Beispielsweise standen dem Studienarzt der ORCA-Studie möglicherweise Informationen aus dem Verlauf und der klinischen Untersuchung (Fundoskopie) zur Verfügung. Die Reading Center konzentrierten sich dagegen auf die retinalen Bilddaten (OCT, Fundusfotografie, FA).

Weiterhin ist festzuhalten, dass nur die 3 Hauptindikationen (d.h. DMÖ, nvAMD, MÖ bei RVV) im ORCA-Modul gemäß Studienprotokoll eingeschlossen werden sollten. Gleichzeitig war die Therapie mit Ranibizumab bereits für CNV aufgrund einer pathologischen Myopie zugelassen, und erste positive Erfahrungen mit dieser Behandlung bei weiteren Netzhauterkrankungen, insbesondere seltener Ursachen für eine CNV, waren publiziert [9, 18, 19]. Mittlerweile – nach Abschluss der letzten Studienvsite im ORCA-Modul – liegen auch die Daten der randomisierten, kontrollierten und doppelverblindeten MINERVA- und PROMETHEUS-Phase-3-Studien vor, die diese Hinweise zum großen Teil klar bestätigt haben, die letztendlich auch zur Zulassung von Ranibizumab zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV, über die nvAMD und die CNV bei pathologischer Myopie hinaus, geführt haben [20, 21]. Relevant für die klinische Versorgung bei seltenen Indikationen ist v.a. auch, dass sich die Prognose und auch die zu erwartende Anzahl von VEGF-Hemmer-Behandlungen in vielen Fällen untereinander und zu den Hauptindikationen unterscheiden. Auch wenn der Einschluss von Studienaugen bei Fehlen von einer der 3 Hauptindikationen und gleichzeitigem Vorliegen von zumindest einer nachvollziehbaren alternativen Indikation zur VEGF-Hemmer-Therapie einen Verstoß gegen den Beobachtungsplan bedeutete, sind die möglichen Konse-

quenzen für den Patienten nach unserer Einschätzung als geringer einzuschätzen, als eine Behandlung ohne vorliegende alternative Indikation.

Eine mögliche Ursache für abweichende Diagnosen, bei denen gleichzeitig eine der beiden anderen Hauptindikationen identifiziert wurde, könnte in Übertragungsfehlern gelegen haben, wie auch die Rückmeldungen von 2 Studienzentren vermuten lassen. In diesem Kontext muss erwähnt werden, dass die Anforderungen an die Datenqualität und das Monitoring in einer nichtinterventionellen Studie wie der OCEAN-Studie niedriger als im Vergleich zu interventionellen Studien sind. Zusätzlich hatten mehrere Zentren vor Teilnahme am ORCA-Modul wenig oder gar keine Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfungen oder gar der elektronischen Übermittlung von Bilddaten an ein Reading Center. Nichtsdestotrotz ist – zusätzlich zu den Anforderungen an Sorgfalt und Gründlichkeit in der Dokumentation – zu berücksichtigen, dass sich das Management der VEGF-Hemmer-Therapie zwischen den 3 Hauptindikationen in einigen Punkten deutlich unterscheidet, insbesondere hinsichtlich mittlerer Anzahl erforderlicher Injektionen und Dringlichkeit der Behandlung, und daher auch die Abgrenzung der 3 Indikationen untereinander relevant ist.

Eine weitere Ursache für eine abweichende Diagnose könnte auf das Studiendesign zurückzuführen sein, welches auch den Einschluss von mit VEGF-Hemmern vorbehandelten Studienaugen zuließ, sofern der Abstand zur letzten Injektion mindestens 3 Monate betrug. Dieses Design könnte erklären – bei Anwendung beispielsweise des sog. Treat & Extend-Schemas – warum Studienaugen von Diabetespatienten ohne sichtbares Makulaödem ($n=5$) oder auch ein Auge ohne sichtbares Makulaödem bei RVV (wie nachträglich nachgewiesen) eingeschlossen und behandelt wurden.

Die relativ höhere Rate an diskrepanten Diagnosen bei durch den Behandler dokumentierter Diagnose „nvAMD“ im Vergleich zu den beiden anderen möglichen Diagnosen stimmt mit der klinischen Erfahrung überein, dass die Abgrenzung einer nvAMD von anderen Differenzialdiagnosen oft anspruchsvol-

ler als die eines DMÖ oder eines Ödems bei RVV ist [22]. Betrachtet man die Differenzialdiagnosen der Reading Center bei Vorliegen einer abweichenden Diagnose, so erscheint es ratsam, bei Unsicherheit bezüglich einer Diagnosestellung eine Zweitmeinung einzuholen, bevor die Indikation zu einer invasiven und womöglich aufwendigen und langfristigen Behandlung mit VEGF-Inhibitoren gestellt wird. Wie die Ergebnisse zeigen, ist diese Therapie in einigen Fällen nicht erforderlich und würde den Patienten einer möglicherweise unnötigen und mit Risiken behafteten Behandlung aussetzen. Problematisch sind die wenigen Fälle in der vorliegenden Analyse, bei denen sogar eine gänzlich andere Behandlung erforderlich gewesen wäre, um die vorliegende Netzhauterkrankung zielgerichtet zu therapieren. Dazu zählt das Vorliegen eines durchgreifenden Makulaforamens oder einer epiretinalen Gliose, welche bei entsprechendem subjektivem Beschwerdebild ein operatives Vorgehen mit möglicherweise relevanten Konsequenzen für die Sehfunktion im Alltag bedingen würden.

Stellt ein Arzt eine abweichende Diagnose, liegt eine Patienten- oder Bildverwechslung vor oder kommt ein Untersucher im Verlauf einer Beurteilung zu der Erkenntnis, die ursprüngliche Diagnose korrigieren zu müssen, gibt das deutsche Patientenrechtegesetz seit 2013 klare Regeln vor: Patienten müssen in diesem Fall offen und verständlich informiert werden. Die Sorge, sich oder andere Kollegen zu belasten, soll im Interesse des Vertrauensverhältnisses und der zukünftigen Behandlungsplanung in den Hintergrund rücken.

Die guten Ergebnisse der technischen Qualitätsprüfung für die OCT-Bildgebung stimmen zunächst mit dem generellen Eindruck überein, dass sich die OCT-Aufnahme recht problemlos in den klinischen Alltag integrieren lässt. Das Fehlen einer FA bei etwa 20 % der Patienten bestätigt die Annahme, dass dieses Verfahren – im Gegensatz zu den Stellungnahmen der deutschen augenärztlichen Fachgesellschaften – nicht immer durchgeführt wird. Allerdings kann auch angenommen werden, dass die Rate von 20 % nur teilweise repräsentativ ist und eine

höhere Dunkelziffer vorliegt, da den Studienärzten im ORCA-Modul die Durchführung einer FA klar empfohlen wurde. Dass in etwa 13 % der übermittelten FA-Bilddatensätze die vordefinierten technischen Mindeststandards nicht erreicht wurden, stellt für uns nicht nur einen weiteren, bisher nach unserem Ermessen wenig beachteten Aspekt im klinischen Alltag, dar, sondern würde auch mit der generellen Erfahrung übereinstimmen, dass die Anforderungen an die Durchführung einer FA anspruchsvoller sind im Vergleich zur OCT-Bildgebung. Diese betrifft sowohl die Infrastruktur (intravenöse Applikation des Farbstoffs, Notfallbereitschaft) als auch die Fähigkeiten und Erfahrungen des Untersuchers selbst sowie die Kooperation des Patienten. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen sind Erfahrungen von Reading Centern und Studienzentren aus anderen Projekten, bei denen die Fotografenzertifizierung für eine FA wesentlich zeitaufwendiger ist als die für eine OCT-Aufnahme.

Die festgestellten Unterschiede bezüglich niedrigerem Visus und höherer Netzhautdicke bei Studienaugen mit Konsensus der Diagnose oder zumindest der Indikation zur Anti-VEGF-Therapie deuten auf eine stärkere Exsudation im Bereich der Makula hin. Kongruent dazu ist, dass nach 3 Monaten VEGF-Hemmer-Therapie in dieser Gruppe eine deutlichere Abnahme der zentralen Netzhautdicke und ein eindeutiger Visusanstieg messbar waren. Diese Beobachtung betont die Bedeutung einer adäquaten Indikationsstellung bei der Basisvisite. Ähnlich kann auch die weiter bestehende stärkere Abnahme der zentralen Netzhautdicke im Verlauf über 24 Monate bewertet werden. Übereinstimmend mit den Gesamtdaten der OCEAN-Studie und anderen Versorgungsstudien, war im ORCA-Modul die Anzahl der Visiten und Behandlungen über die 24 Monate Beobachtungszeit deutlich niedriger als in den zuvor durchgeführten Zulassungsstudien [5,6]. Dieses Ergebnis erklärt möglicherweise das Fehlen eines dauerhaften Visusanstiegs in der Gesamtkohorte des ORCA-Moduls und speziell auch in den Studienaugen mit Konsensus in der Diagnose. Interessant ist in diesem Zusammen-

hang aber auch insbesondere die Beobachtung, dass Patienten mit abweichender Diagnose oder fehlender Indikation zur Anti-VEGF-Therapie im Durchschnitt weniger Injektionen im ORCA-Modul erhalten haben. Dies könnte daraufhin hindeuten, dass zu dem Problem einer Unterbehandlung in der Realität das Problem einer Fehldiagnose die Ergebnisse für die Patienten offensichtlich zusätzlich beeinträchtigt.

Die vorliegende Analyse hat einige Limitationen. So ist die Beurteilung von Langzeiteffekten aufgrund der hohen Rate an fehlenden longitudinalen Daten nur eingeschränkt möglich. Dokumentationsfehler oder Verwechslungen können nicht ausgeschlossen werden bzw. wurden in einigen Fällen im Nachhinein festgestellt. Während eine relativ intensive Überprüfung der bildgebenden Verfahren durch die Reading Center sichergestellt wurde, erfolgte keine Kontrolle bei Erhebung der weiteren Untersuchungsbefunde. In diesem Zusammenhang erklären sich womöglich auch die vereinzelt starken Schwankungen der dokumentierten Visuswerte, die letztendlich verdeutlichen, dass in der klinischen Versorgung erhobene Visuswerte nur bedingt mit der Visusbestimmung im Rahmen von Studien vergleichbar sind. Schließlich muss auch bei der Interpretation der Daten beachtet werden, dass die Teilnahme am ORCA-Modul der OCEAN-Studie und auch der Einschluss von einzelnen Patienten an jedem Studienzentrum freiwillig waren. Damit handelt es sich nicht um eine „ungefilterte Real-Life-Analyse“, sondern um eine selektive Patientenpopulation. In diesem Kontext können wir insbesondere nicht ausschließen, dass die hier beobachteten Unterschiede zwischen eigentlicher Versorgung zu Studienergebnissen und Empfehlungen der Fachgesellschaften im Behandlungsalltag in Deutschland sich noch ausgeprägter darstellen.

Stärken der Analyse sind die prospektive Datenerhebung im klinischen Alltag, die große Zahl auch kleinerer Studienzentren im niedergelassenen Bereich und der spezielle Fokus auf die Bildgebung des Augenhintergrunds. Damit verbunden waren die Verwendung vordefi-

nierter Aufnahmeprotokolle und eines Fragenbogens zur Befundinterpretation sowie die Auswertung durch 3 Reading Center. Schließlich können das Design und die Ergebnisse des ORCA-Moduls auch als Vorteil gewertet werden, weil damit vermutlich viel eher der Behandlungsalltag als im Vergleich zu Daten aus randomisierten klinischen Studien erfasst wird.

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose zur Indikationsstellung für Ranibizumab aufgrund des Vorliegens von einer der 3 Hauptindikationen konnte im weitaus größten Teil durch die Qualitätsprüfung der Reading Center bestätigt werden.
- Technische Qualitätsanforderungen, d. h. die Durchführung der Aufnahmen nach vordefinierten Einstellungen und Zertifizierung der Untersucher, wurden für die OCT-Bildgebung ohne wesentliche Schwierigkeiten erreicht. Die technische Qualität der FA, die trotz Empfehlungen der Fachgesellschaften bei jedem 5. Patienten nicht vorlag, wurde – sofern durchgeführt – bei etwa 13 % der Patienten nicht erreicht. Damit lagen auswertbare FA-Datensätze nur für 70 % der Patienten vor.
- Abweichende Diagnosen traten am häufigsten in Zusammenhang mit der Diagnose „neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration“ auf, am seltensten bei Diagnosestellung „retinaler Venenverschluss“. Die Vielzahl an Differenzialdiagnosen bei diskrepanter Diagnose verdeutlicht die zum Teil anspruchsvolle Indikationsstellung. Problematisch ist die fehlende Indikation zur VEGF-Hemmer-Therapie v. a., wenn alternative Behandlungen erforderlich sind.
- Eine adäquate Indikationsstellung ist mit besserem initialem Therapieerfolg hinsichtlich morphologischen (OCT – zentrale Netzhautdicke) und funktionellen (Visus) Verlaufs assoziiert.
- Mit der Möglichkeit von Verwechslungen, Fehldokumentation und Fehleinschätzungen muss im klinischen Alltag gerechnet werden. Im

Sinne einer gesunden Fehlerkultur sind eine selbstkritische Überprüfung und eine offene Kommunikation mit dem Patienten notwendig.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Steffen Schmitz-Valckenberg
GRADE Reading Center, Universitäts-Augenklinik Bonn
Ernst-Abbe-Str. 2, 53127 Bonn, Deutschland
steffen.schmitz-valckenberg@ukbonn.de

Förderung. Diese Untersuchung wurde von der Firma Novartis Pharma GmbH unterstützt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.K. Brinkmann: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien durch Heidelberg Engineering, Newtricious, Novartis, Zeiss Meditec; Beratung, Honorare, Reisekosten: Heidelberg Engineering, Newtricious, Novartis. P. Chang: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien durch Heidelberg Engineering, Novartis, Zeiss Meditec. T. Schick: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Novartis; Beratung, Honorare, Reisekosten: Bayer. B. Heimes: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Novartis, Roche; Beratung, Honorare, Reisekosten: Novartis, Bayer. J. Vögelers: Mitarbeiterin der Firma Novartis Pharma GmbH. B. Haegele: Mitarbeiterin der Firma Novartis Pharma GmbH. B. Kirchhof: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Novartis. F.G. Holz: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Acucela, Alcon, Allergan, Bayer, Genentech, Heidelberg Engineering, Novartis, Ophthotech, Roche; Beratung, Honorare, Reisekosten: Allergan, Bayer, Genentech, Novartis, Ophthotech; Advisory Boards: Acucela, Allergan, Avalanche, Bayer, Genentech, Heidelberg Engineering, Johnson & Johnson, Novartis, Ophthotech, Roche. D. Pauleikhoff: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Novartis, Ophthotech, Acucela, Genentech, Roche, Bayer; Beratung, Honorare, Reisekosten: Novartis, Bayer, Allergan; Advisory Boards: Novartis, Bayer, Allergan. F. Ziemssen: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Allergan, Novartis; Beratung, Honorare, Reisekosten: Alimera, Allergan, Bayer HealthCare, Biogen, Heidelberg Engineering, Novartis; Advisory Boards: Alimera, Allergan, Bayer HealthCare, Boehringer-Ingelheim, Novartis, MSD, Roche. S. Liakopoulos: Beratung, Honorare, Reisekosten: Novartis, Bayer, Heidelberg Engineering, Carl Zeiss Meditec, Allergan; Advisory Boards: Novartis. Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Novartis, Carl Zeiss Meditec. G. Spital: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Novartis, Ophthotech, Genentech, Roche, Bayer; Beratung, Honorare, Reisekosten: Allergan, Bayer, Novartis; Advisory Boards: Bayer, Novartis, Carl Zeiss Meditec. S. Schmitz-Valckenberg: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien durch Alcon/Novartis, Allergan, Bayer, Bioeq/Formycon, Centervue, Genentech/Roche, Heidelberg Engineering, Optos, Topcon, Zeiss Meditec; Beratung, Honorare, Reisekosten: Alcon/Novartis, Bayer, Genentech/Roche, Zeiss Meditec.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1419–1431
2. Bouws J, Pauleikhoff D, Lemmen KD et al (2016) Analyse der Durchführung der intravitrealen operativen Medikamenteneingabe im klinischen Alltag. *Klin Monbl Augenheilkd* 233:1049–1055
3. Ziemssen F, Bertelmann T, Hufenbach U et al (2016) Verzögerung des Behandlungsbeginns um mehr als 2 Wochen – Relevanz für möglichen Visusgewinn nach Anti-VEGF-Therapie unter Real-Life-Bedingungen (Interimanalyse der prospektiven OCEAN-Studie). *Ophthalmologie* 113:143–151
4. Finger RP, Wecker T, Stahl A et al (2017) Real-Life-Evidenz zur Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration in Deutschland. *Klin Monbl Augenheilkd* 234:1515–1518
5. Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F et al (2013) Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study – a noninterventive study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol* 91:540–546
6. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S et al (2015) Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 99:220–226
7. Schmitz-Valckenberg S, Brinkmann CK, Fleckenstein M et al (2017) Fallstricke in der Netzhaut-Bildgebung mittels optischer Kohärenztomografie. *Ophthalmologie* 114:275–290
8. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband Der Augenärzte Deutschlands (2017) Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur Qualitätssicherung der optischen Kohärenztomografie für die Diagnostik des Augenhintergrunds. *Ophthalmologie* 114:617–624
9. Pauleikhoff D, Bertram B, Claessens D (2014) Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei pathologischer Myopie. *Ophthalmologie* 111:229–234
10. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologischen Gesellschaft, Berufsverband Der Augenärzte Deutschlands (2013) Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. *Ophthalmologie* 110:191–198
11. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologischen Gesellschaft, Berufsverband Der

- Augenärzte Deutschlands (2012) Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien. *Ophthalmologie* 109:818–831
12. Ziemssen F, Lemmen K, Bertram B et al (2016) Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur Therapie der diabetischen Makulopathie. *Ophthalmologie* 113:623–638
 13. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft Berufsverband, Retinologischen Gesellschaft, Berufsverband Der Augenärzte Deutschlands (2018) Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur Therapie chorioidaler Neovaskularisationen bei anderen Erkrankungen als der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 115:293–301
 14. Heimes B, Schick T, Brinkmann CK et al (2016) Design des ORCA-Moduls der OCEAN-Studie-Evaluierung der SD-OCT-Befunderhebung in der täglichen Praxisroutine. *Ophthalmologie* 113:570–580
 15. Holz FG, Jorzik J, Schutt F et al (2003) Agreement among ophthalmologists in evaluating fluorescein angiograms in patients with neovascular age-related macular degeneration for photodynamic therapy eligibility (FLAP-study). *Ophthalmology* 110:400–405
 16. Van Such M, Lohr R, Beckman T et al (2017) Extent of diagnostic agreement among medical referrals. *J Eval Clin Pract* 23:870–874
 17. Scheetz J, Koklanis K, Long M et al (2015) Validity and reliability of eye healthcare professionals in the assessment of glaucoma – a systematic review. *Int J Clin Pract* 69:689–702
 18. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G et al (2014) RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology* 121:682–692.e2
 19. Gliem M, Finger RP, Fimmers R et al (2013) Treatment of choroidal neovascularization due to angioid streaks: a comprehensive review. *Retina* 33:1300–1314
 20. Lai TYY, Staurengi G, Lanzetta P et al (2018) Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: Twelve-Month Results of the MINERVA Study. *Retina* 38:1464–1477. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001744>
 21. Staurengi G, Lai TYY, Mitchell P et al (2018) Efficacy and safety of Ranibizumab 0.5 mg for the treatment of macular edema resulting from uncommon causes: twelve-month findings from PROMETHEUS. *Ophthalmology* 125:850–862
 22. Saksens NT, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S et al (2014) Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 39:23–57

Projekt „STAUfrei“: Klinik und Hausärzte kämpfen gemeinsam gegen nosokomiale Infektionen

In Baden-Württemberg proben Hausärzte und eine Klinik den gemeinsamen Kampf gegen nosokomiale Infektionen. Die Hausärzte nehmen dabei eine zentrale Rolle im Sanierungsmanagement der betroffenen Patienten ein.

Nach Berechnungen des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance nosokomialer Infektionen an der Berliner Charité (NRZ), infizieren sich jedes Jahr bis zu 600.000 Menschen mit MRSA & Co. Ein Drittel dieser Infektionen ist laut NRZ vermeidbar. Der Innovationsfonds des GBA fördert nun für 3 Jahre das Projekt „STAUfrei“ mit 2,8 Millionen Euro. Ziel des Projekts ist es, die Übertragung von MRSA sowie methicillin-sensiblen Staphylokokken (MSSA) beim Übergang zwischen ambulantem und stationärem Sektor zu vermeiden. Im Rahmen der sektorenübergreifenden neuen Versorgungsform soll das Infektionsrisiko reduziert werden. Konsortialpartner sind unter anderem die Kliniken Heidenheim, die AOK Baden-Württemberg, der BKK Landesverband Süd und die KV Baden-Württemberg (KVBW) sowie das Universitätsklinikum Tübingen, das für die Projektevaluation zuständig ist.

Vor der Op zum Hausarzt

Im Projektalltag sieht es laut den Heidenheimer Kliniken so aus, dass Patienten, die für einen geplanten operativen Eingriff ins Krankenhaus kommen, vorab mittels Abstrich auf MRSA/MSSA überprüft werden – und zwar bei ihrem Hausarzt. Zu diesem Zweck sind in den vergangenen Monaten Keimexpertinnen in 50 Praxen ausgebildet worden. Voraussetzung dafür ist, dass die Praxis an einem entsprechenden Selektivvertrag teilnimmt. Im Falle eines positiven Befundes leitet der Arzt eine Sanierung ein, wie es heißt. Konkret stattet der Hausarzt den Patienten mit einem Dekontaminationsset für eine Sanierung zu Hause aus. Mit dem Set solle der Patient die Keime von der Haut und den Schleimhäuten entfernen und somit postoperative Infektionen vermeiden.

Abgleich mit Abrechnungsdaten

Die Rolle des Hausarztes ist es, die betroffenen Patienten im Vorfeld in die korrekte

Ausführung der Sanierung einzuweisen und sie zu begleiten. Im Set enthalten seien spezielle antibakterielle Hygieneartikel, diverse Desinfektionsmittel sowie ein antibakteriell wirksames Nasengel. Der Keimstatus werde bei stationärer Aufnahme erneut erfasst und nach der Entlassung wiederholt beim Hausarzt kontrolliert, um den Sanierungserfolg zu überprüfen. Die post-stationäre Betreuung umfasst ein Monitoring von Rekolonisation und Wundinfektion. Der Patient erhalte zur Dokumentation einen entsprechenden Pass.

Patient erhält entsprechenden Pass

Insgesamt sollen 4000 Patienten mit dem Projekt erreicht werden. Die während der Studie eingehenden Laborproben werden am Tübinger Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene getestet, klinische Daten und Abrechnungsdaten vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie in einer vom Institut entwickelten Datenbank aufbereitet und in Kooperation mit dem Institut für Allgemeinmedizin und interprofessionelle Versorgung und der Steinbeis Hochschule Berlin ausgewertet.

**Quelle: Ärzte Zeitung
(www.aerztezeitung.de)**