

Transorbitale Wechselstromstimulation bei Optikusatrophie

Dezember 2016

Stellungnahme von DOG und BVA zu „Gall C et al. Alternating Current Stimulation for Vision Restoration after Optic Nerve Damage: A Randomized Clinical Trial. PLoS One 2016“

Seit einiger Zeit wird eine transorbital-transkutane Elektrostimulationstherapie zur Verbesserung des Sehvermögens bei neurodegenerativen Sehbahnerkrankungen einschließlich Glaukom und altersbedingter Makuladegeneration angeboten (www.savir-center.com). Im Juni 2016 erschien eine Publikation zur Wirksamkeit dieser Therapie bei Optikusatrophie in der Zeitschrift PLoS One (1), der eine multizentrische, prospektive, randomisierte und plazebo-kontrollierte Studie zu Grunde liegt. Die Therapie bestand aus einer Serie von täglich 50 Minuten dauernder transorbitaler Wechselstromstimulation über 10 Wochen, knapp über der Phosphen-Wahrnehmungsschwelle. Als Plazebo wurde mit reduzierter Frequenz stimuliert („Sham“-Gruppe). Mittels einer sogenannten „High resolution perimetry“ wurde eine Gesichtsfeldverbesserung von 24,0% gegenüber 2,5% in der Sham-Gruppe angegeben. Die Behandlung hat nach Angaben der Autoren keine relevanten Nebenwirkungen. Sie kommen zu dem Schluss: „This class 1 evidence suggests that visual fields can be improved in a meaningful way.“

Zahlreiche Anfragen sowohl von Kollegen als auch von der Presse waren Anlass für eine Prüfung dieser Publikation. Aus folgenden Gründen können sich die DOG und der BVA den o.a. Schlussfolgerungen nicht anschließen:

1. Perimetrie-Methode

Der primäre Endpunkt der Studie wurde mittels High resolution perimetry gemessen. Dabei handelt es sich um eine Messmethode, welche eine Eigenentwicklung der Autoren darstellt und nicht den üblichen perimetrischen Messtechniken entspricht, so wie sie in der Klinik und in Studien anderer Arbeitsgruppen eingesetzt werden bzw. von Zulassungsbehörden anerkannt sind (2). Die derzeit verfügbaren Informationen über dieses Verfahren lassen es nicht zu, wissenschaftlich fundierte Aussagen zu dessen Relevanz zu treffen. Weil es sich nicht um ein allgemein etabliertes Messverfahren handelt, kann die beschriebene Verbesserung der „Detection accuracy“ von 24% wissenschaftlich nicht bewertet werden. DOG und BVA empfehlen, im Sinne der besseren Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit von Ergebnissen, künftig auf etablierte perimetrische Verfahren zurückzugreifen.

2. Fixationskontrolle

In der High resolution perimetry erfolgte diese nur in einem der drei Testzentren mittels objektiver Aufzeichnung der Augenstellung. In den beiden anderen Zentren wurde eine Methode verwendet, für die der Nachweis einer zuverlässigen zentralen Fixation noch nicht erbracht worden ist.

3. Interpretation des Behandlungseffekts

Der Unterschied in der Detection accuracy zwischen Baseline und Tag 2 nach Therapie war bei Betrachtung des *gesamten* Gesichtsfelds statistisch signifikant ($p = 0,01$), nicht jedoch bei Betrachtung des *defekten* Gesichtsfeldareals ($p = 0,13$). Somit konnte nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Besserung lediglich im *nicht betroffenen* Gesichtsfeldbereich vollzogen hat.

4. Endpunkt-Definition

Bei der Registrierung der Studie in der Clinicaltrials.gov-Datenbank (NCT01280877) wurde als Primary outcome measure die Verbesserung im *defekten* Gesichtsfeld angegeben. In der Publikation wird allerdings ein anderer primärer Endpunkt angegeben, nämlich die Verbesserung im *gesamten* Gesichtsfeld. Der primäre Endpunkt wurde somit während der laufenden Studie geändert. Es ist prinzipiell zulässig, den primären Endpunkt nachträglich zu verändern, etwa weil sich eine Messung als zu schwierig erweist. In diesem Fall aber müssen diese Änderungen begründet und in einer Ergänzung zum Studienprotokoll ausdrücklich dokumentiert werden. Eine entsprechende Information findet sich in der Arbeit nicht. Damit ist festzuhalten, dass der ursprünglich festgelegte primäre Endpunkt nicht erreicht wurde.

5. Signifikanz der Ergebnisse und multiples Testen

Als sekundäre Endpunkte wurden die Ergebnisse der statischen und kinetischen Perimetrie mit insgesamt 5 Parametern sowie der Nah- und Fernvisus verwendet. Zusammen mit den 8 Parametern der High Resolution Perimetry wurden insgesamt 30 statistische Vergleiche angestellt (jeweils 15 direkt nach Therapie und nach 8 Wochen). Bei dieser Situation muss die Signifikanzgrenze mittels eines gängigen Verfahrens (z.B. nach Bonferroni oder Holm) korrigiert werden (3). Ein entsprechender Vermerk findet sich in der Arbeit nicht.

6. Vergleich beider Studienarme

Der Umfang beider Studienarme (45 vs. 37) war unterschiedlich groß. Weiterhin war das Sehvermögen unterschiedlich (Der „Mean threshold“ – wir gehen davon aus, dass hier die Mean sensitivity gemeint war – betrug in der automatischen statischen Perimetrie 11,95 dB in der Sham-Gruppe und 8,78 dB in der Therapiegruppe). Bei diesem Verteilungsungleichgewicht ist das Besserungspotenzial beider Gruppen nicht gleich. Ferner wurden Patienten eingeschlossen, bei deren Erkrankung Spontanerholungen beschrieben wurden (4).

Empfehlung von DOG und BVA

Solange diese methodischen Einschränkungen nicht durch weitere Untersuchungen adressiert worden sind, ist der Wirksamkeitsnachweis für die Methode in der beschriebenen Weise nicht als gesichert anzusehen. Zusammenfassend stellen DOG und BVA fest, dass die vorgelegte Studie nicht die notwendige Evidenz herstellt, aufgrund derer diese Methode der transorbitalen Wechselstromtherapie zur Funktionsverbesserung bei Optikusatrophie empfohlen werden kann.

Literatur

1. Gall C, Schmidt S, Schittkowski MP, Antal A, Ambrus GG, Paulus W, u. a. Alternating Current Stimulation for Vision Restoration after Optic Nerve Damage: A Randomized Clinical Trial. PLoS One. 2016; 11: e0156134.
2. Weinreb RN, Kaufman PL. The Glaucoma Research Community and FDA Look to the Future: A Report from the NEI/FDA CDER Glaucoma Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50: 1497–1505.
3. Neuhäuser M. How to deal with multiple endpoints in clinical trials. Fundam Clin Pharmacol. 2006; 20: 515-523.
4. Stone EM, Newman NJ, Miller NR, Johns DR, Lott MT, Wallace DC. Visual recovery in patients with Leber's hereditary optic neuropathy and the 11778 mutation. J Clin Neuroophthalmol. 1992; 12: 10-14.