Therapie der Altersabhängigen Makuladegeneration

Evidenzbericht

.

Autoren:

Dr. Christine Schmucker, Dr. Gerd Antes

Deutsches Cochrane Zentrum, Universitätsklinikum Freiburg

Dr. Monika Lelgemann, Prof. Dr. Norbert Schmacke

HTA-Zentrum in der Universität Bremen

Dr. Christoph Ehlken, Prof. Dr. Hans-Jürgen Agostini, Prof. Dr. Lutz Hansen

Augenklinik, Universitätsklinikum Freiburg

Bremen, Feiburg, den 25. September 2009

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Monika Lelgemann
HTA Zentrum Universität Bremen
c/o Institut für Gesundheits- und Medizinrecht
Postfach 33 04 40 28334 Bremen
Lelgemann@uni-bremen.de
Tel.: 0421 218 3784

1. HINTERGRUND 7

1.1 ALTERSABHÄNGIGE MAKULADEGENERATION (AMD) 7

1.2 THERAPIEOPTIONEN DER AMD 11

1.1.1. Trockene Form der AMD 11

1.1.2. Feuchte Form der AMD 11

2. FRAGESTELLUNG 15

3. EVIDENZLAGE BEVACIZUMAB UND RANIBIZUMAB 16

3.1 METHODEN 16

3.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien 16

3.1.2 Informationsbeschaffung 20

3.1.3 Identifizierung relevanter Studien und Publikationen 20

3.1.4 Informationsbewertung 21

3.1.5 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 23

3.1.6 Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen 23

3.2 ERGEBNISSE 24

3.2.1 Informationsbeschaffung 24

3.2.2 Resultierender Studienpool 26

3.2.3. Studiendesign und Studienpopulation 29

3.2.4 Studien- und Publikationsqualität 50

3.2.5 Ergebnisse zu Therapiezielen und unerwünschten Wirkungen 63

4 VERGLEICH (BEVACIZUMAB / RANIBIZUMAB) 93

4.1 DIREKTER VERGLEICH 93

4.2 INDIREKTER VERGLEICH 94

4.2.1 Vorgehen 94

4.2.2 Ergebnisse 95

5. ANDERE THERAPIEOPTIONEN 106

5.1 METHODEN 106

5.2 ERGEBNISSE 107

5.2.1 Laserkoagulation 107

5.2.2 Photodynamische Therapie (PDT) ... 107
5.2.3 Radiotherapie / Thermotherapie ... 113
5.2.4 Operative Verfahren ... 113
5.2.5 Kortikosteroide ... 114
5.2.6 Interferon ... 114
5.2.7 Monoklonale Antikörper (Pegaptanib) ... 115
5.2.8 Zusammenfassung ... 117
5.3 NEUE THERAPEUTISCHE ANSÄTZE ... 117
6. WERTENDE ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION ... 119
6.1 ERGEBNISSE ZU BEVACIZUMAB UND RANIBIZUMAB / VALIDITÄT ... 119
6.2 ERGEBNISSE ZU BEVACIZUMAB UND RANIBIZUMAB / KLINISCHE RELEVANZ ... 130
6.4 ZULASSUNGSSTATUS / MED. STANDARD / EVIDENZLAGE ... 134
6.4.1 Arzneimittelrechtliche Zulassung ... 134
6.4.2 Medizinischer Standard ... 136
7. FAZIT ... 139
8. LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN ... 141
9. LITERATUR ... 143
ANHANG A – SUCHSTRATEGIEN ... 147
ANHANG B – LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN ... 155
ANHANG C - LITERATURZITATE, DIE DURCH EINE NACHRECHERCHE, DURCHGEFÜHRT VOM BUNDESVERBAND DER DEUTSCHEN OPHTHALMOCHIRURGEN E.V. (BDOC), IDENTIFIZIERT WURDEN ... 164
ANHANG D - HTA BERICHTE ANDERER ORGANISATIONEN ... 178
ANHANG E – QUALITÄTSBEWERTUNG DER RCTS ... 180

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapieformen und Zulassungsstatus der feuchten AMD 12
Tabelle 2: Einschlusskriterien 18
Tabelle 3: Ausschlusskriterien 19
Tabelle 4: Informationsbeschaffung 24
Tabelle 5: Resultierender Studienpool / Ranibizumab 26
Tabelle 6: Resultierender Studienpool / Bevacizumab 27
Tabelle 7: Studiencharakteristika / Ranibizumab 37
Tabelle 8: Studiencharakteristika (RCTs) / Bevacizumab 39
Tabelle 9: Studiencharakteristika (prospektive Fallserien) / Bevacizumab 41
Tabelle 10: Studiencharakteristika (retrospektive Fallserien) / Bevacizumab 44
Tabelle 11: Studienpopulation (RCTs) / Ranibizumab 46
Tabelle 12: Studienpopulation (RCTs) / Bevacizumab 48
Tabelle 13: Studien- bzw. Publikationsqualität (RCTS) / Ranibizumab 58
Tabelle 14: Studien- bzw. Publikationsqualität (RCTS) / Bevacizumab 60
Tabelle 15: Studien- bzw. Publikationsqualität (prospektive Fallserien) / Bevacizumab 61
Tabelle 16: Ergebnisse Therapieziele / Ranibizumab 78
Tabelle 17: Ergebnisse unerwünschte Wirkungen / Ranibizumab 80
Tabelle 18: Ergebnisse Therapieziele (RCTs) / Bevacizumab 83
Tabelle 19: Ergebnisse unerwünschte Wirkungen (RCTs) / Bevacizumab 85
Tabelle 20: Ergebnisse (prosp. Fallserien) / Bevacizumab 86
Tabelle 21: Ergebnisse (retrosp. Fallserien) / Bevacizumab 90
Tabelle 22: Vergleich Ranibizumab vs. Bevacizumab / Studienpool 100
Tabelle 23: Vergleich Ranibizumab vs. Bevacizumab / Studiencharakteristika 101
Tabelle 24: Indirekter Vergleich von Ranibizumab und Bevacizumab 103
Tabelle 25: Studiencharakteristika / PDT mit Verteporfin / RCTs 112
Tabelle 26: Validität / RCTs Ranibizumab 120
Tabelle 27: Validität / RCTs Bevacizumab 121
Tabelle 28: Validität / *prospektive* Falleserien Bevacizumab 122
Tabelle 29: Validität/ *retrospektive* Fallserien Bevacizumab 123
Tabelle 30: Evidenzqualität – gesamt 129

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis Literaturrecherche 25

1. Hintergrund

Seitdem im Januar 2007 der monoklonale Antikörper Ranibizumab (Lucentis®) zur Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) zugelassen wurde, sind die Diskussionen um seinen Einsatz und den Einsatz des verwandten Antikörpers Bevacizumab (Avastin®) nicht abgerissen. Vor der Zulassung von Ranibizumab hatte sich der Einsatz von Bevacizumab durchgesetzt, nachdem von dem amerikanischen Augenarzt Philip Rosenfeld Jahr 2005 nach einer intravitrealen Injektion positive Effekte auf die Sehleistung beschrieben worden waren [1].
Bei Ranibizumab handelt es sich um ein Fragment des Bevacizumab, welches in Deutschland zur Therapie kolorektaler Tumore zugelassen ist, nicht jedoch zur Therapie der feuchten AMD. Die Gabe von Bevacizumab zur Therapie der AMD entsprach und entspricht damit einem „off label“ Gebrauch. Die intravitreale „off label“ Anwendung von Avastin® ist insbesondere vor dem Hintergrund zu betrachten, dass andere Therapieformen für die altersabhängige Makuladegeneration zur Verfügung stehen und zugelassen sind.

1.1 Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Krankheitsverlauf

Als Makula lutea wird der Bereich der Retina (Netzhaut) mit der größten Dichte an Sehzellen (Fotorezeptoren) bezeichnet, in deren Mitte die Fovea centralis liegt. Bei der Fovea centralis handelt es sich um das Netzhautareal mit dem höchsten Auflösungsvermögen. Altersbedingte Degenerationsprozesse können zur Anlagerung von amorphem Zellabfall (Drusen) im Bereich dieser Membran führen. Außerdem kann es zu einer zunehmenden Atrophie des retinalen Pigmentepithels und zu einem fortschreitenden Untergang von Fotorezeptoren kommen. Das korrespondierende Krankheitsbild ist die altersabhängige Makuladegeneration.
Hinsichtlich der Schwere der Erkrankung wird zwischen einem „Frühstadium“ und einem „Spätstadium“ unterschieden; entsprechend neuerer Klassifikationsschemata zwischen der *Early Age-related Maculopathy (ARM)* und der *Late Age-related Maculopathy*. Die *Late Age-related Maculopathy* ist mit der *Age-related*

Maculadegeneration (AMD) also der „altersbedingten“ Makuladegeneration gleichzusetzen [2].

Das *Frühstadium* der ARM ist durch die oben beschrieben degenerativen Veränderungen geprägt, also Pigmentveränderungen, Proliferationen des Pigmentepithels und Drusen. Das Sehvermögen ist dabei nur geringfügig eingeschränkt.

Das *Spätstadium* der ARM ist durch eine zunehmende Atrophie und Narbenbildung im Bereich der Netzhaut geprägt. Im Spätstadium, also der AMD, werden wiederum zwei Verlaufsformen, die „feuchte“ und die „trockene“ AMD Form, unterschieden. Die trockene Verlaufsform, an der in etwa 85% der Patienten erkranken, ist in der Regel durch einen langsamen Verlust der Sehkraft gekennzeichnet [3]. An der feuchten AMD Form erkranken zwischen 10% und 15% der Patienten [4]. Diese Verlaufsform führt jedoch in über 90% der Fälle zu schweren Sehbeeinträchtigungen (Snellen Sehschärfe von 20/200 oder weniger) [5]. Morphologisch ist die feuchte Verlaufsform durch eine pathologische Einsprossung neuer (brüchiger) Blutgefässe, die von der Aderhaut ausgehen und in den subretinalen Raum vordringen, gekennzeichnet. Die Bildung neuer Gefäße wird auch als *choroidale Neovaskularisation (CNV)* bezeichnet. Die *feuchte* Verlaufsform wird deshalb häufig auch als *exsudative* oder *neovaskuläre Form* bezeichnet [2]. Die exsudative Form der AMD kann innerhalb kurzer Zeit (Wochen bis Monate) zum Sehverlust führen. Die feuchte AMD tritt typischerweise zunächst an einem Auge auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass auch das zweite Auge erkrankt, beträgt in etwa 40% [6; 7].

Prävalenz der altersabhängigen Makuladegeneration

In Deutschland ist die AMD mit ca. 50% die häufigste Ursache für schwere Sehbehinderungen (erhebliche Minderung des zentralen Sehvermögens) [8]. Weltweit sind etwa 30 Millionen Menschen, in Deutschland etwa 4,5 Millionen Menschen von dieser Krankheit betroffen [9]. Die Prävalenz für das Frühstadium der AMD wird bei 60-jährigen mit 1-3%, bei 70-jährigen mit 20% und bei 80-jährigen mit 30-40% angegeben [10]. Für das Spätstadium der AMD werden Prävalenzen von 0,5-1% bei 60-jährigen, 2% bei 70-jährigen und 5% bei 80-jährigen berichtet. Im Jahr 1994 war ein Drittel der Neuerblindungen auf die AMD zurückzuführen [11].

Lokalisation und angiographische Einteilung

Ursprünglich unterschied man hinsichtlich der Lokalisation der choroidalen neovaskulären Läsionen in:

- subfoveale CNV: unterhalb der Fovea und diese miteinbeziehend

und nicht subfoveal:

- extrafoveale CNV: mehr als 200 µm von der Fovea entfernt
- juxtafoveale CNV: bis 199 µm von der Fovea entfernt

Nachdem für die Diagnostik der AMD die Fluoreszein-Angiographie eingeführt wurde, setzte sich folgende Einteilung durch (angiographische Einteilung):

- vorwiegend klassische CNV (ca. 20%)
  früh erscheinende, klar abgegrenzte CNV, oft rasche Sehverschlechterung
- minimal-klassische CNV (ca. 7%)
  bis zu 50% der CNV im betroffenen Auge mit klassischen Charakteristika
- okkulte CNV (ca. 70%)
  unscharfe punktförmige CNV, variabler klinischer Verlauf

Die Unterscheidung in die verschiedenen CNV Typen ist in erster Linie im Rahmen der Evaluation der Photodynamischen Therapie entscheidend geworden, da sich diese insbesondere für die vorwiegend klassische Form als wirksam erwiesen hat. (später erfolgte allerdings eine Indikationserweiterung [siehe auch Tabelle 1]) [2].
Es ist auch einzuräumen, dass selbst angiographisch eine eindeutige Klassifikation nicht immer möglich ist und weitere Behandlungskriterien wie Visusentwicklung (z.B. nachgewiesene Visusminderung), Aktivitätszeichen (z.B. Vergrößerung der CNV, neu aufgetretene Blutungen, Zunahme der Exsudation) und Funktion des Partnerauges bei der Indikationsstellung mit zu berücksichtigen sind [12].

Klinische Symptome der feuchten AMD

Anfänglich bemerken die Betroffenen eine Verschlechterung der zentralen Sehschärfe. Zusätzlich werden häufig gerade Linien wellenförmig wahrgenommen (Metamorphopsie). Das periphere Blickfeld bleibt erhalten, aber die fixierten Objekte können nicht mehr erkannt werden. Insbesondere das Lesen und Fernsehen wird

zunehmend unmöglich, auch entgegenkommende Personen auf der Straße können nicht mehr erkannt werden.

Diagnostik

Hinweise auf das Vorliegen einer AMD ergeben sich, durch die Verwendung der Amsler-Karte, einer Karte mit einem Liniengitter, welches die Patienten bei entsprechenden Veränderungen der Makula wellenförmig oder verzerrt wahrnehmen. Auch beim Erscheinen von ausgesparten Feldern liegt der Verdacht auf eine Makuladegeneration nahe.

Die Fluoreszein-Angiographie stellt den Goldstandard für die Indikationstellung der feuchten AMD dar und ist bei allen Erstbehandlungen erforderlich [12]. Die Untersuchung mittels OCT kann eine sinnvolle Ergänzung sein, ist aber als alleinige Untersuchung nicht ausreichend.

Messung des therapeutischen Erfolgs

Der therapeutische Erfolg wird überwiegend anhand der ETDRS Tafeln bestimmt. Dabei handelt es sich um eine Lesetafel mit jeweils fünf gleich großen Buchstaben je Zeile, die für die „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ entwickelt wurde.

Ein Verlust von *weniger als* drei Zeilen (entspricht 15 Buchstaben) auf der ETDRS Tafel wird dabei als Erfolg (d.h. als stabiler Visus [Erhalt der Sehschärfe]) definiert. Ein Verlust von drei Zeilen entspricht einer Verdoppelung des minimal differenzierbaren Sehwinkels und in der Praxis einer mäßigen Verschlechterung der Sehschärfe.

1.2 Therapieoptionen der AMD

Grundsätzlich stehen für die Therapie der altersbedingten Makuladegeneration nichtmedikamentöse und medikamentöse Interventionen zur Verfügung. Hinsichtlich der Indikation ist dabei zwischen der feuchten und der trockenen AMD zu unterscheiden.

1.1.1. Trockene Form der AMD

Für die trockene Verlaufsform stehen keine nachgewiesen wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung.

1.1.2. Feuchte Form der AMD

Die Therapien der feuchten AMD sind auf die choroidalen Neovaskularisationen gerichtet, also auf die Gefäßneubildung und deren Folgeschäden. In Tabelle 1 sind die gegenwärtigen Therapieformen der feuchten AMD und deren Zulassungsstatus dargestellt.

Tabelle 1: Therapieformen und Zulassungsstatus der feuchten AMD

Intervention ***a. medikamentös***	**Indikation / Zulassungsstataus Deutschland**
Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin (Visudyne®)	zugelassen für: subfoveale CNV vom vorwiegend klassischen Typ *oder* okkulte Formen ohne klassischen Anteil, jedoch mit nachgewiesener Krankheitsprogression [Fachinfo Visudyne®/Stand Mai 2008]
Kombinationstherapien: PDT + Triamcinolon intravitreal	Triamcinolon nicht zugelassen zur intravitrealen Injektion bei AMD
Triamcinolon	nicht zugelassen zur intravitrealen Injektion bei AMD
Anecortave Acetat (Steroidmodifikation)	in Deutschland nicht zugelassen
Interferon alfa-2a	nicht zugelassen zur Therapie der AMD
Pegaptanib intravitreal (Macugen®)	zugelassen für: alle Formen der neovaskulären feuchten AMD [Fachinfo Macugen®/Stand Dezember 2007]
Ranibizumab intravitreal (Lucentis®)	zugelassen für: alle CNV Formen der AMD [Fachinfo Lucentis®/Stand Dezember 2008]
Bevacizumab intravitreal (Avastin®)	nicht zugelassen zur intravitrealen Injektion bei AMD

Intervention ***b. nichtmedikamentös***	**Indikation**
Laserkoagulation (erste Behandlung der AMD)	kann nur eingesetzt werden, wenn die Läsion (klassische CNV ohne okkulte Anteile) einen definierten Abstand zur Makula aufweist (d.h. wenn es sich um eine nicht subfoveale CNV handelt) [13]
Radiotherapie (Photonenstrahlung)	
Thermotherapie (transpupillär)	
Chirurgische Verfahren z.B. Netzhautdrehung mit Verlagerung der Makula, Aderhautpatch	werden z.Zt. noch klinisch erprobt und kommen daher nicht routinemäßig zum Einsatz

VEGF Antikörper

Eine zentrale Stellung bei der Behandlung der AMD nimmt der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) ein. Dessen überschießende Bildung führt bei der feuchten AMD zu einem krankhaften Gefäßwachstum und einer Schwellung der Netzhautmitte. Deshalb stellt er das Ziel von verschiedenen monoklonalen VEGF Antikörpern dar. Als erster monoklonaler Antikörper kam dabei Pegaptanib (Handelsname: Macugen®) als intravitreale Injektion bei der feuchten AMD zum Einsatz. Derzeit werden jedoch verstärkt die VEGF Antikörper Bevacizumab (Handelsname: Avastin®) und Ranibizumab (Handelsname: Lucentis®) für die Behandlung der exsudativen AMD herangezogen. Diese Medikamente werden unter sterilen Bedingungen mit einer feinen Nadel in das Augeninnere, d.h. in den Glaskörper injiziert (intravitreale Injektion). Da die VEGF Antikörper jedoch nur für eine bestimmte Zeit wirken, sind in der Regel wiederholte Injektionen erforderlich.

Ranibizumab und Bevacizumab basieren auf demselben Protein. Bei Bevacizumab handelt es sich jedoch um das ganze Protein (150 Kilodalton [kDa]), während Ranibizumab ein Fragment des Proteins (48 kDa) darstellt und eine um den Faktor 14 größere Affinität besitzt [14]. Die beiden Präparate unterscheiden sich außerdem in der Plasmahalbwertszeit. Im Tiermodell (d.h. im Glaskörper des Hasenauges) beträgt die Halbwertszeit von Ranibizumab (0,5 mg) in etwa einen Tag wohingegen Bevacizumab (1,25 mg) eine Halbwertszeit von vier Tagen aufweist [15]. Desweiteren wurde in tierexperimentellen Studien gezeigt, dass das Antikörper Fragment Ranibizumab, aufgrund seiner geringeren Größe, tiefer in die Netzhaut eindringt [16]. Daraus wird - bisher ohne empirische Überprüfung - die Schlussfolgerung gezogen, dass sich Bevacizumab aufgrund seines größeren Molekulargewichts schlechter in der Retina verteilt und daher eine geringere Wirksamkeit aufweist. Andererseits - ebenfalls eine Mutmaßung ohne Überprüfung - sollte aufgrund der längeren Halbwertszeit die Wirkung von Bevacizumab länger anhalten.

Zulassungsstatus der VEGF Antikörper

Die monoklonalen Antikörper Pegaptanib und Ranibizumab sind sowohl von der amerikanischen (FDA) als auch von der europäischen Zulassungsbehörde (EMEA)

für die Behandlung der AMD zugelassen. In Deutschland erfolgte die Zulassung von Pegaptanib (Macugen®) bereits im Jahr 2005 und die von Ranibizumab (Lucentis®) Bevacizumab (Avastin®) ist in Deutschland zugelassen zur systemischen Therapie von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom, in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom und in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom [Fachinfo Avastin®/Stand August 2008] Damit entspricht der intravitreale Einsatz von Bevacizumab bei der AMD nicht der zugelassenen Indikation, die Anwendung wird als off-label-use bezeichnet.

Intravitreale Injektion der VEGF Antikörper

Die intravitreale Injektion hat sich in der Behandlung verschiedener vitreo-retinaler Grunderkrankungen als minimal-invasiver Eingriff etabliert. Risiken für schwerwiegende Komplikationen bleiben jedoch bestehen. Das Hauptrisiko stellt dabei die Gefahr dar, dass Krankheitserreger in das Augeninnere gelangen. Schwere Augenentzündungen, die bis zur Erblindung führen können (zum Beispiel eine Endophthalmitis), können die Folge sein. Eine weitere Gefahr ist die Verletzung der Augenlinse und Netzhaut durch die Nadel. Augrund der möglichen Risiken intravitrealer Injektionen hat die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) zusammen mit dem Berufsverband der Augenärzte (BVA) Deutschland und der Retinologischen Gesellschaft Empfehlungen zur Qualitätssicherung bei intravitrealen Injektionen veröffentlicht [8].

2. Fragestellung

Von der beschriebenen Situation des weitverbreiteten off-label Gebrauchs von intravitreal appliziertem Avastin® ausgehend erfolgte seitens des Verbands der Angestellten Krankenkassen e.V. die Erteilung des Auftrags zur Erstellung eines Evidenzberichtes, der folgende Fragen beantworten soll resp. folgende Teile beinhaltet:

a) Vergleichende systematische Darstellung der Studienergebnisse zum intravitrealen Einsatz von Ranibizumab und Bevacizumab in der Therapie der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration.

b) Vergleichende systematische Darlegung der vorhandenen Studienergebnisse zu allen weiteren - gebräuchlichen - Therapieverfahren bei der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration.

c) Diskussion und Bewertung der klinischen Relevanz und Verlässlichkeit der in den Studien verwendeten Endpunkte.

d) Methodische Diskussion der Möglichkeiten und Grenzen von Erkenntnissen aus umfangreichen Beobachtungsstudien und Fallserien gegenüber einzelnen randomisierten Studien für den Wirksamkeitsnachweis therapeutischer Interventionen, resp. die Bildung des „medizinischen Standards“.

3. Evidenzlage Bevacizumab und Ranibizumab

3.1 Methoden

3.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

3.1.1.1 Patienten

Eingeschlossen werden Patienten mit neovaskulärer exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration (laut Studienangabe). Die Patienten durften sich dabei (laut Studienangabe) noch keiner Vorbehandlung mit einem monoklonalen VEGF Antikörper unterzogen haben.

Ausgeschlossenen werden Studien, in denen ausschließlich eine spezifische Population von AMD Erkrankten untersucht wurde (zum Beispiel Patienten mit Diabetes mellitus).

3.1.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen werden Studien, in denen entweder intravitreales Bevacizumab oder intravitreales Ranibizumab, als Monotherapie untersucht wurde. Eine Festlegung auf eine bestimmte Dosierung oder einen bestimmten Injektionsabstand (Applikationsschema) erfolgt dabei nicht.

Als Vergleichsgruppen werden Kontrollgruppen ohne Behandlung (z.B. Wartekontrollgruppen), mit Scheinbehandlung und mit anderen Formen medikamentöser oder nichtmedikamentöser Behandlung eingeschlossen. Als Vergleichsgruppe kann auch eine mit dem jeweils anderen monoklonalen VEGF Antikörper behandelte Gruppe dienen (direkter Vergleich).

Bei *Beobachtungsstudien*, insbesondere bei Fallserien, ist auch ein *vorher-nachher* Vergleich zulässig.

Die Applikation der Prüfsubstanz muss sowohl für Bevacizumab als auch für Ranibizumab *intravitreal* erfolgen.

3.1.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung sollen sowohl *positive Effekte* (wie zum Beispiel Verbesserung der Sehschärfe und/oder Verhinderung einer fortschreitenden Visusminderung, Verhinderung von Gefäßneubildungen, Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit) als auch *negative Effekte* (therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse, wie zum Beispiel okuläre und nicht okuläre Nebenwirkungen oder eine fortschreitende Visusminderung) evaluiert werden.

3.1.1.4 Studientypen

Randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den vorliegenden Bericht wurden daher primär RCTs berücksichtigt. Da es auch Ziel des Berichtes ist die vorhandene Evidenz möglichst umfassend darzulegen werden zusätzlich nicht-randomisierte Interventionsstudien, Fall-Kontroll-Studien und Fallserien berücksichtigt.

Prospektive Fallserien werden in den vorliegenden Bericht nur aufgenommen, wenn sie adäquate Angaben zu vordefinierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien im Hinblick auf die Patientenaufnahme enthalten. Als Mindest-Qualitätskriterium für *retrospektive Fallserien* musste die Patientenaufnahme konsekutiv erfolgt sein. Fallserien wurden im vorliegenden Bericht grundsätzlich nur berücksichtigt, wenn sie über eine Mindestzahl eingeschlossener Patienten von n=10 berichten.

3.1.1.5 Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien und Publikationen einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen (Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2: Einschlusskriterien

Population	▪ Patienten mit exsudativer (feuchter AMD) ▪ Vorbehandlungen, mit Ausnahme von VEGF Inhibitoren, sind zugelassen
Intervention	▪ Bevacizumab (Avastin®) als Monotherapie ▪ Ranibizumab (Lucentis®) als Monotherapie ▪ intravitreale Applikation von Bevacizumab und Ranibizumab ▪ keine Einschränkung hinsichtlich Dosis oder zeitlichem Applikationsschema
Studientyp	wie in Abschnitt 3.1.1.4 (Studientypen) definiert ▪ RCTs (randomisierte kontrollierte Studien) ▪ nicht randomisierte kontrollierte Studien ▪ Interventionsstudien ▪ Kohortenstudien ▪ Fall-Kontroll-Studien ▪ Fallserien (vorher-nachher Vergleich)
Vergleichsbehandlung	▪ Kontrollgruppen ohne Behandlung ▪ Kontrollgruppen mit Scheinbehandlung ▪ alle Formen medikamentöser oder nicht medikamentöser Kontrollbehandlung Bei Beobachtungsstudien, insbesondere bei Fallserien, ist auch ein *vorher-nachher* Vergleich zulässig
Publikationssprache	keine Einschränkung
Zielgrößen	wie in Abschnitt 3.1.1.3 (Zielgrößen) definiert

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

Population	▪ Studien, in denen eine spezifische Population von AMD Erkrankten untersucht wurde, z.B. Patienten mit Diabetes mellitus ▪ Patienten mit pathologischer Myopie ▪ Patienten, die mit einem VEGF Antikörper vorbehandelt wurden ▪ tierexperimentelle Studien
Intervention	▪ andere Interventionen als Bevacizumab und Ranibizumab ▪ Kombinationstherapien ▪ andere Applikationsform als intravitreal (z.B. systemisch)
Studientyp	▪ Leserbriefe, narrative Übersichten, Editorial, Registerdaten, Einzelfallberichte ▪ Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation ▪ keine Volltextpublikation verfügbar
Studien zur Grundlagenforschung	▪ z.B. Untersuchungen an Zellkulturen, molekulare Genetik

3.1.2 Informationsbeschaffung

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien und Fallberichten wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Cochrane Library (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA, NHSEED)
- Embase
- Medline
- PreMedline

Die Recherchestrategien für die Suche in diesen bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Desweiteren wurde in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten vor allem in Cochrane Reviews und HTA-Berichte nach weiteren themenverwandten Studien gesucht.

Nach noch nicht veröffentlichten Publikationen, die einen direkten Vergleich der VEGF Antikörper *Avastin® versus Lucentis®* durchführen, wurde im *Register für klinische Studien* (ClinicalTrials.gov) und in der *WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* (http://www.who.int/ictrp/en/) gesucht. Die Suche in beiden Datenbanken lieferte übereinstimmende Ergebnisse.

Es wurden Autoren von Studien oder Fallberichten kontaktiert, wenn für die Bewertung der jeweiligen Publikation relevante Fragen aufgeworfen wurden, die aus den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden konnten. Dies war in drei Fällen gegeben [Ach 2007 (Deutschland), Arias 2007 (Spanien), Falkenstein 2007 (Kalifornien)].

3.1.3 Identifizierung relevanter Studien und Publikationen

Die bibliographischen Angaben der identifizierten Publikationen wurden zum Zwecke der weiteren Bearbeitung in eine Datenbank (RefWorks; https://www.refworks.com) importiert. In einem ersten Auswahlschritt wurden diese identifizierten Publikationen anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – anhand ihres Abstracts von zwei

Bewertern (CS, CE, ML, RW)[1] unabhängig voneinander gesichtet, um zu entscheiden, welche hiervon unter Verwendung der in Abschnitt 3.1.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien von beiden Bewertern als sicher nicht relevant eingeordnet werden konnten. In Zweifelsfällen wurde die Entscheidung durch Konsens herbeigeführt. Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum durch zwei Bewerter (CS, CE, ML, RW) unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

(I) Referenzen, die von beiden Bewertern als relevant erachtet wurden; *und*

(II) Referenzen, die zunächst nur von einem der beiden, aber nach anschließender Diskussion von beiden Bewertern als relevant erachtet wurden.

Die Literaturverzeichnisse relevanter Übersichten wurden zusätzlichen nach nicht durch die Literaturrecherche in den bibliographischen Datenbanken identifizierten Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der in den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von zwei Bewertern, wie oben beschrieben, in Bezug auf ihre Relevanz beurteilt.

3.1.4 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation ab. Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten:

- Extraktion der Studiendaten
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Die Extraktion der randomisierten publizierten Studiendaten wurde mithilfe von standardisierten Dokumentationsbögen von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Anschließend verglichen beide Gutachter ihre jeweiligen Auswertungen miteinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Gutachtern aufgelöst. Auf diesem Wege wurde für jede Publikation ein Dokumentationsbogen erarbeitet. Sowohl die Studien als auch deren

---

[1] Dr. Christine Schmucker, Deutsches Cochrane Zentrum Freiburg / Dr. Christoph Ehlken, Assistenzarzt, Universitäts-Augenklinik Freiburg / Dr. Monika Lelgemann, HTA-Zentrum Universität Bremen / Dr. Robert Wolff, Kleijnen Systematic Reviews Ltd, York, GB

komprimierte Darstellung in den Dokumentationsbögen bildeten die Grundlage für die Erstellung des vorliegenden Berichts.

Für die einbezogenen *randomisiert kontrollierten Studien* wurden von uns die üblichen national und international konsentierten und empirisch begründeten Kriterien zur Beurteilung herangezogen. Wir orientierten uns zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene an den Kriterien, die seitens der Cochrane Collaboration [17] angewendet werden, in erster Linie sind dies:

- Generierung der Randomisierungssequenz
- verdeckte Randomisierung (Concealment of Allocation)
- Verblindung
- Intention-to-treat Analyse, vollständige Angabe der Daten zu den Endpunkten
- Hinweise auf selektives Berichten von Endpunkten

Die Bewertung resultierte in einer zusammenfassenden Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, wobei wir die Kategorien, niedriges, mittleres und hohes Verzerrungspotenzial definierten:
Das Ergebnis der Bewertung ist in Anhang E dargestellt. Hier sind auch die Fragen aufgelistet, welche bei der Bewertung angewandt wurden.

In der *Qualitätsbewertung der Fallserien* orientierten wir uns an den von Khan et al vorgegebenen Kriterien [18], die folgende Punkte umfassen:

- Repräsentativität der Stichprobe
- explizite Einschlusskriterien
- gleiches Krankheitsstadium zu Beginn
- Nachbeobachtungszeit
- verblindete Zielgrößenerhebung

In der Literatur liegen keine eindeutigen, national und international konsentierten Kriterien vor, nach denen das Verzerrungspotenzial von Fallserien auf „Studienebene“ beurteilt werden sollte. In den vorliegenden Bericht wurden prospektive Fallserien nur eingeschlossen, wenn Ein- und Ausschlusskriterien zur Patientenaufnahme vordefiniert waren. Retrospektive Fallserien wurden nur eingeschlossen, wenn es zumindest Hinweise auf einen konsekutiven Einschluss der Patienten gab. Auf Grund der insgesamt geringen, zum Teil sehr geringen

Publikationsqualität dieser Arbeiten besteht jedoch auch diesbezüglich Ergebnisunsicherheit.
Eine zusammenfassende Darstellung der entsprechenden Bewertung der prospektiven Fallserien findet sich in Tabelle 9 Auf eine grundsätzliche Qualitätsbewertung der retrospektiven Fallserien wurde verzichtet, es erfolgte eine Beschreibung der wesentlichen Charakteristika im Text.

In einem weiteren Schritt erfolgte eine Beurteilung der Aussagekraft der Evidenz (body of evidence) im Hinblick auf potenziellen Schaden und potenziellen Nutzen.
Zusätzlich zu den oben bereits genannten Kriterien spielte hier insbesondere die Fallzahl (sparse data) eine entschieden Rolle. Dies gilt insbesondere für die Beurteilung hinsichtlich möglicher unerwünschter Effekte. Die Studiendauer (Beobachtungszeit) ging bereits in die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ein. In Analogie zur Vorgehensweise der GRADE Arbeitsgruppe [19-23] resultierte eine Aussage zur Ergebnisunsicherheit auf Endpunktebene. Die Endpunkte zum Wirksamkeitsnachweis (Nutzen) und die Endpunkte zur Ermittlung unerwünschter Effekte (Schaden) wurden jeweils zusammengefasst.

3.1.5 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen randomisierten Studien zu Ranibizumab und Bevacizumab, die den gleichen Komparator einsetzten wurden nach Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und indirekt vergleichend dargestellt.

3.1.6 Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen

Es war eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse in Form einer Metaanalyse geplant; auf Grundlage der eingeschlossenen Studien war dies jedoch weder inhaltlich sinnvoll noch methodisch möglich.
Sensitivitätsanalysen waren insbesondere für Studien unterschiedlicher Qualität geplant. Auch solche Analysen erwiesen sich als nicht realisierbar bzw. sinnvoll.
Eine abschließende deskriptive zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Informationsbeschaffung

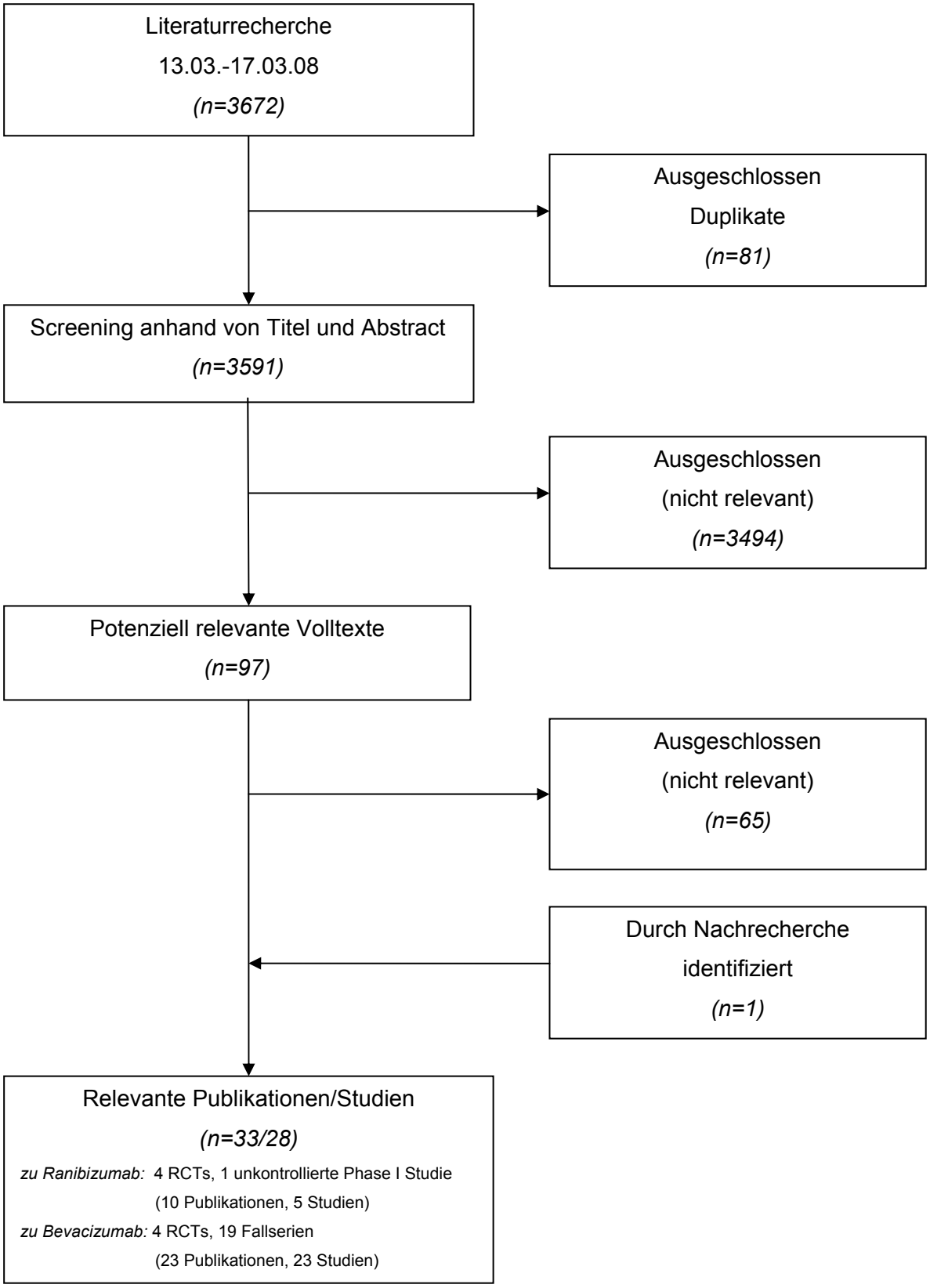
Die Literaturrecherche für die Bewertung der VEGF-Antikörper Ranibizumab und Bevacizumab wurde im März 2008 in insgesamt vier Datenbanken (Cochrane Library, Embase, Medline, PreMedline) durchgeführt. Eine genaue Auflistung der Recherchezeitpunkte und Trefferzahlen findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Informationsbeschaffung

Datenbank	Datum	Treffer
Cochrane Library	17.03.2008	137
Embase	14.03.2008	2070
Medline	13.03.2008	1379
PreMedline	13.03.2008	86
Insgesamt		*3672* *3591 nach De-Duplikation*

Die systematische Literatursuche in den vier Datenbanken identifizierte 3672 (3591 nach De-Duplikation) Referenzen, welche anhand von Titel und Abstract beurteilt wurden. Von diesen wurden 3494 als sicher nicht relevant für die Fragestellung eingestuft. Schließlich wurden 97 potenziell relevante Referenzen im Volltext gesichtet. Davon wurden 65 Publikationen vom weiteren Bewertungsprozess ausgeschlossen. In Abbildung 1 ist die bibliographische Literaturrecherche, einschließlich des endgültigen Studienpools, der in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, dargestellt (n = 33 Publikationen / n = 28 Studien).

Abbildung 1: Ergebnis Literaturrecherche



3.2.2 Resultierender Studienpool

3.2.2.1 Ranibizumab

Insgesamt bewerteten fünf Studien (zehn Publikationen), die die Einschlusskriterien für den vorliegenden Bericht erfüllten, den VEGF Antikörper Ranibizumab (siehe Tabelle 5). Bei vier der fünf eingeschlossenen Studien kam ein randomisiertes kontrolliertes Studiendesign zum Einsatz [ANCHOR 2006, MARINA 2006, PIER 2008, Heier 2006]. Eine weitere Studie wurde von den Autoren Rosenfeld et al 2006 als randomisierte nicht-kontrollierte Phase I Studie (Dosisfindungsstudie) klassifiziert [Rosenfeld 2006]. Da diese Studie ein nicht-kontrolliertes Studiendesign einsetzt, wird diese Studie nicht wie eine vergleichende randomisierte Studie bewertet. Sie wird in erster Linie zur Evaluierung der unerwünschten Wirkungen herangezogen.

Tabelle 5: Resultierender Studienpool / Ranibizumab

Nr	Studie	Publikation
Randomisierte kontrollierte Studien zu Ranibizumab		
1	ANCHOR 2006	Brown D et al. *Ophthalmology* 2009;116:57-69. Brown D et al. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44. Kaiser P et al. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-857.
2	Heier 2006	Heier J et al. *Ophthalmology* 2006;113:633-642.
3	MARINA 2006	Rosenfeld P et al. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31. Boyer D et al. *Ophthalmology* 2007;114:246-252. Kaiser P et al. *Ophthalmology* 2007;114:1868-1875. Chang T et al. *Arch Ophthalmo*l 2007;125:1460-1469.
4	PIER 2008	Regillo C et al. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
(Randomisierte) Nicht-kontrollierte Dosisfindungsstudie zu Ranibizumab		
5	Rosenfeld 2006	Rosenfeld P et al. *Ophthalmology* 2006;113:623-632.

3.2.2.2 Bevacizumab

Insgesamt bewerteten 23 Studien, die die Einschlusskriterien für den vorliegenden Bericht erfüllten, den VEGF Antikörper Bevacizumab (Tabelle 6). Bei 4 der 23 eingeschlossenen Studien kam ein randomisiertes kontrolliertes Studiendesign zum Einsatz [Bashshur 2007, Hahn 2007, Lazic 2007, Weigert 2008]. Bei den übrigen 19 Studien zu Bevacizumab handelt es sich um Fallserien. Davon wurden 11 prospektiv ausgeführt und in acht Fallserien kam ein retrospektives Studiendesign zum Einsatz.

Tabelle 6: Resultierender Studienpool / Bevacizumab

Studie	Publikation
Randomisierte kontrollierte Studien	
Bashshur 2007	Bashshur Z et al. *Arch Ophthalmol 2007*;125:1357-1361.
Hahn 2007	Hahn R et al. *Ophthalmologe 2007*;104:588-593.
Lazic 2007	Lazic R et al. *Ophthalmology 2007*;114:1179-1185.
Weigert 2008	Weigert G et al. *Br J Ophthalmol 2008*;92:356-360.
Prospektive Fallserien	
Abraham-Marin 2007	Abraham-Marin et al. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2007*;245:651-655.
Aisenbrey 2007	Aisenbrey et al. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2007*;245:941-948
Bashshur 2006	Bashshur et al. *Am J Ophthalmol 2006*;142:1-9.
Bashshur 2008	Bashshur et al. *Am J Ophthalmol 2008*;145:249-256
Chen 2007	Chen et al. *Am J Ophthalmol 2007*;143:510-512.
Costa 2006	Costa et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci 2006*;47:4569-4578.
Falkenstein 2007	Falkenstein et al. *Retina 2007*;27:701-706
Geitzenauer 2006	Geitzenauer et al. *Klin Monatsbl Augenheilkd 2006*;223:822-827
Giansanti 2007	Giansanti et al. *European J Ophthalmol 2007*;17:230-237.
Lazic 2007a	Lazic and Gabric. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2007*;245:68-73.

Lazic 2007b	Lazic et al. *Coll Antropol 2007*;31(Suppl 1):315-319.
Retrospektive Fallserien	
Ach 2007	Ach et al. *Klin Monatsbl Augenheilkd 2007*;224:180-184.
Arias 2007	Arias et al. *European J Ophthalmol 2007*;17:992-995.
Cleary 2008	Cleary et al. *Eye 2008*;22:82-86.
Goverdhan 2008	Goverdhan and Lochhead. *Br J Ophthalmol 2008*;92;210-212.
Jonas 2007	Jonas et al. *J Ocular Pharmacology Therapeutics 2007*;23:240-242
Madhusudhana 2007	Madhusudhana et al. *Br J Ophthalmol 2007*;91:1716-1717.
Moschos 2007	Moschos et al. *Doc Ophthalmol 2007*;114:37-44.
Wu 2008	Wu et al. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2008*;246:81-87.

3.2.3. Studiendesign und Studienpopulation

3.2.3.1 Ranibizumab

Einen Überblick über die wesentlichen Charakteristika der eingeschlossenen Studien zu Ranibizumab geben Tabelle 7 und 11.

Bei vier [ACHOR 2006, Heier 2006, MARINA 2006, PIER 2008] der fünf eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisiert kontrollierte Studien, die multizentrisch durchgeführt wurden (Ausnahme: Rosenfeld 2006: nicht-kontrollierte randomisierte Dosisfindungsstudie). Eine Studie wurde neben den USA noch auf zwei weiteren Kontinenten durchgeführt (Europa und Australien) [ANCHOR 2006].

Die Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten reichte von 32 [Rosenfeld 2006] bis 716 [MARINA 2006]. Insgesamt wurden 1392 Patienten in die randomisierten kontrollierten Studien zu Ranibizumab eingeschlossen. Mit Ranibizumab wurden dabei 932 Patienten behandelt. In die Dosisfindungsstudie wurden 32 Patienten aufgenommen. Dabei wurden 29 der 32 eingeschlossenen Patienten mit Ranibizumab behandelt (drei Patienten wurden nicht behandelt) - jedoch unterschied sich die Dosierung und die Anzahl der Injektionen zwischen den Behandlungsgruppen. Das Durchschnittspatientenalter der Studienteilnehmer in den einzelnen Studien lag zwischen 74,5±8,2 und 78±7,9 Jahren. Einer Publikation (Dosisfindungsstudie) können keine genauen Angaben zum Alter der behandelten Patienten [Rosenfeld 2006] entnommen werden. Es wird lediglich erwähnt, dass 84% der Patienten älter als 75 Jahre waren.

In den vier randomisiert kontrollierten klinischen Studien wurde als Interventionsbehandlung intravitreales Ranibizumab mit einer Dosierung von 0,3 mg und 0,5 mg eingesetzt. Als Vergleichsbehandlung kamen PDT mit Verteporfin [ANCHOR 2006], Scheininjektionen [MARINA 2006, PIER 2008] und eine Behandlung nach etablierten Protokollen (PDT bei klassischer CNV und Beobachtung bei allen anderen CNV Formen) [Heier 2006] zur Anwendung. In der Studie von Heier 2006 hatten die Patienten außerdem bereits nach einer dreimonatigen Behandlung mit Ranibizumab die Möglichkeit, in die Gruppe mit der herkömmlichen Behandlung zu wechseln (Cross-over-Design). In der Dosisfindungsstudie von Rosenfeld 2006 wurden fünf, sieben oder neun intravitreale

Injektionen mit steigender Dosierung über einen Zeitraum von 16 Wochen verabreicht.

Drei der randomisierten kontrollierten Studien waren mit einer Nachbeobachtungsdauer von 24 Monaten ab Studienbeginn angelegt [ANCHOR 2006, MARINA 2006, PIER 2008]. Bei einer der drei Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten liegen bis jetzt jedoch nur 12 Monatsergebnisse vor [PIER 2008]. In der vierten RCT wurden die Patienten insgesamt sieben Monate nachbeobachtet [Heier 2006]. Der Studienzeitraum der Dosisfindungsstudie betrug fünf Monate [Rosenfeld 2006].

In jede eingeschlossene Studie wurden Patienten aufgenommen, die sich vor der Behandlung mit Ranibizumab schon einer anderen Behandlung unterzogen haben. Der Anteil der vorbehandelten Patienten variierte zwischen 29% [Heier 2006] und 59% [MARINA 2006]. Laut den vordefinierten Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts (siehe Abschnitt 3.1.1), wurden die Patienten nicht mit einem VEGF Inhibitor vorbehandelt.

In die Studie, die als Kontrollbehandlung PDT mit Verteporfin einsetzte, wurden hauptsächlich Patienten mit subfovealer, vorwiegend klassischer Neovaskularisation bei AMD eingeschlossen [ANCHOR 2006]. Eine weitere randomisierte Studien, die Ranibizumab mit einer Scheininjektion verglich [MARINA 2006], schloss überwiegend Patienten mit okkulter CNV (ohne klassischen Anteil) ein [MARINA 2006: 62-63%, je nach Gruppenzugehörigkeit]. Die übrigen Patienten hatten eine minimal klassische CNV Form [MARINA 2006: 36-38%]. In die PIER 2008 Studie, die ebenfalls eine Scheininjektion als Komparator einsetzte, wurden neben Patienten mit minimal klassischer (30-46%) und okkulter CNV (ohne klassischen Anteil; 32-49%) auch klassische CNV Subtypen eingeschlossen (13-22%). Der Hauptunterschied der beiden Studien [MARINA 2006 und PIER 2008], die eine Scheininjektion als Komparator einsetzten, bestand in einem Unterschied der Behandlungsabstände (Zeitintervall zwischen den Injektionen). In der PIER 2008 Studie wurde der Zeitraum zwischen den Ranibizumab Injektionen von anfänglicher monatlicher Behandlung (in den ersten drei Monaten) auf einen 12-wöchigen Abstand verlängert. In der MARINA Studie wurde über den gesamten Studienzeitraum im monatlichen Abstand injiziert.

3.2.3.2 Bevacizumab / RCTs

Einen Überblick über die wesentlichen Charakteristika der randomisierten klinischen Studien zu Bevacizumab geben Tabelle 8 und 12.

Zwei der vier randomisierten kontrollierten klinischen Studien wurden in Österreich durchgeführt [Hahn 2007, Weigert 2008], eine Studie in Kroatien [Lazic 2007] und eine im Libanon [Bashshur 2007]. Alle Studien wurden an einem einzelnen Studienzentrum durchgeführt.

Die Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten reichte von 28 [Weigert 2008] bis 165 [Lazic 2007]. Insgesamt wurden 287 Patienten in die randomisierten kontrollierten Studien zu Bevacizumab eingeschlossen. Davon wurden 111 Patienten mit Bevacizumab behandelt. Das Durchschnittspatientenalter der Studienteilnehmer in den einzelnen Studien lag zwischen 75 und 80 Jahren.

In den vier randomisierten kontrollierten klinischen Studien wurde als Interventionsbehandlung intravitreales Bevacizumab mit einer Dosierung von 1,0 mg [Hahn 2007, Weigert 2007], 1,25 mg [Lazic 2007] oder 2,5 mg [Bashshur 2007] eingesetzt.

Neben den unterschiedlichen Dosierungen, variierten auch die Applikationsabstände von Bevacizumab: die Intervention erfolgte entweder nur einmal (bei einer Studiendauer von drei Monaten) [Lazic 2007], dreimal im Abstand von vier Wochen [Hahn 2007], dreimal im Abstand von vier Wochen und danach in Abhängigkeit vom OCT Befund (insgesamt 4,5 mal innerhalb von sechs Monaten) [Weigert 2008] oder einmal am Tag 0 und danach in Abhängigkeit vom OCT Befund (insgesamt 2,4 mal innerhalb von sechs Monaten) [Bashshur 2007].

Als Vergleichsbehandlung kam PDT mit Verteporfin als Monotherapie [Bashshur 2007, Lazic 2007] oder als Kombinationstherapie mit intravitrealem Triamcinolon [Hahn 2007, Weigert 2008] zur Anwendung. In der Studie von Hahn 2007 wurde neben einer Kombinationsbehandlung mit Standard PDT und intravitrealen Triamcinolon auch eine PDT mit reduzierter Lichtdosis, kombiniert mit intravitrealen Triamcinolon, eingesetzt. Den Patienten in der Studie von Lazic 2007 wurden neben der Vergleichsbehandlung (PDT mit Verteporfin als Monotherapie) auch eine Kombinationstherapie (PDT mit Verteporfin und Bevacizumab) angeboten. Aufgrund

der vordefinierten Ausschlusskriterien des vorliegenden Berichts (siehe Abschnitt 3.1.1) werden die Ergebnisse dieses Vergleichs (VEGF-Inhibitor Bevacizumab und PDT als Kombinationsbehandlung) nicht weiter berücksichtigt.

Zwei der randomisierten kontrollierten Studien waren mit einer Nachbeobachtungsdauer von sechs Monaten ab Studienbeginn angelegt [Bashshur 2007, Weigert 2008]. In den anderen beiden RCTs wurden die Patienten insgesamt drei Monate nachbeobachtet [Lazic 2007, Hahn 2007].

Im Gegensatz zu den randomisierten kontrollierten Studien zu Ranibizumab, wurden in die randomisierten Bevacizumab Studien keine vorbehandelten Patienten eingeschlossen. Eine Studie, die als Kontrollbehandlung PDT mit Verteporfin als Monotherapie einsetzte, schloss hauptsächlich Patienten mit subfovealer, vorwiegend klassischer Neovaskularisation bei AMD ein [Bashshur 2007]. In die zweite Studie, in der PDT mit Verteporfin zum Einsatz kam, wurden zum größten Teil Patienten mit minimal klassischer (ca. 80%) und okkulter CNV (ca. 20%) eingeschlossen [Lazic 2007]. Die beiden randomisierten Studien, die Bevacizumab mit einer Kombinationstherapie verglichen [Hahn 2007 und Weigert 2008], schlossen zum größten Teil Patienten mit okkulter CNV (ohne klassischen Anteil) ein [Hahn 2007: 50-70%, Weigert 2008: ca. 50%]. Der übrige Patientenanteil zeigte eine minimal klassische oder vorwiegend klassische CNV Form.

3.2.3.3 Bevacizumab / prospektive Fallserien

Einen Überblick über die wesentlichen Charakteristika der eingeschossenen 11 prospektiven Fallserien gibt Tabelle 9.

Zwei der 11 Fallserien wurden in Südamerika (Brasilien und Mexiko) [Abraham-Marin 2007, Costa 2006], weitere zwei im Libanon [Bashshur 2006 und 2008], eine Fallserie in Australien [Chen 2007], eine in den USA [Falkenstein 2007] und fünf in Europa (Deutschland [Aisenbrey 2007], Italien [Giansanti 2007], Österreich [Geitzenauer 2006] und Kroatien [Lazic 2007a und 2007b]) durchgeführt.

Die Anzahl der in die Fallserien eingeschlossenen Patienten reichte von 13 [Geitzenauer 2006] bis 102 [Lazic 2007a und Chen 2007]. Insgesamt wurden 501 Patienten in die prospektiven Fallserien eingeschlossen.

In den eingeschlossenen Fallserien wurde intravitreales Bevacizumab mit einer Dosierung von 1,0 mg [Costa 2006, Geitzenauer 2006], 1,25 mg [Aisenbrey 2007, Chen 2007, Falkenstein 2007, Giansanti 2007, Lazic 2007a und 2007b], 1,5 mg [Costa 2006], 2,0 mg [Costa 2006] oder 2,5 mg [Abraham-Marin 2007, Bashshur 2006 und 2008] eingesetzt. Zu der Publikation von Costa 2006 ist anzumerken, dass es sich dabei um eine *Phase I Dosiseskalationsstudie* handelt, in der die Patienten, je nach Studienarm, einmalig entweder mit 1,0 mg, 1,5 mg, oder 2,0 mg intravitrealem Bevacizumab behandelt wurden.

Neben den Dosierungen unterschieden sich auch die Applikationsabstände von Bevacizumab: in der Dosiseskalationsstudie wurde Bevacizumab einmal injiziert [Costa 2006], in sechs Fallserien war die Folgeinjektion von vorab definierten Verlaufskriterien der AMD abhängig [Aisenbrey 2007, Bashshur 2008, Chen 2007, Geitzenauer 2006, Lazic 2007a, Lazic 2007b], und in drei Fallserien wurden die Injektionsabstände -unabhängig vom Verlauf der AMD- vor Studienbeginn festgelegt [Bashshur 2006: Injektionen erfolgten im Abstand von vier Wochen; Falkenstein 2007: Injektionen erfolgten im Abstand von sechs Wochen; Giansanti 2007: Injektionen erfolgten im Abstand von vier Wochen]. Keine Angaben zu Injektionsabständen bzw. -häufigkeiten wurden in einer Fallserie gemacht [Abraham-Marin 2007]. Da in dieser Publikation der Beobachtungszeitraum jedoch nur vier Wochen betrug, ist davon auszugehen, dass nur einmal injiziert wurde.

Die mittlere Beobachtungsdauer der behandelten Patienten lag in den prospektiven Fallserien zwischen einem [Abraham-Marin 2007] und 12 Monaten [Bashshur 2008] (in vier Publikationen betrug die Nachbeobachtungszeit drei Monate [Costa 2006, Aisenbrey 2007, Bashshur 2006 und Geitzenauer 2006], in zwei 4,5 Monate (Median) [Lazic 2007a und 2007b] und in einer 6,5 Monate [Chen 2007]).

In fünf der elf eingeschlossenen prospektiven Fallserien wurden Patienten eingeschlossen, die sich vor der Behandlung mit Bevacizumab keiner anderen AMD Behandlung unterzogen haben [Bashshur 2008, Falkenstein 2007, Geitzenauer 2006, Lazic 2007a und 2007b]. In vier Fallserien wurden auch vorbehandelte Patienten aufgenommen [Aisenbrey 2007, Bashshur 2006, Chen 2007 und Giansanti 2007] und in zwei Fallserien wurden keine näheren Angaben zur Vorbehandlung gemacht [Costa 2006, Abraham-Marin 2007].

Keine Angaben zum CNV Subtyp der altersabhängigen Makuladegeneration wurden in zwei der elf eingeschlossenen Fallserien gemacht [Abraham-Marin 2007, Chen 2007]. In weiteren zwei Publikationen wurde zwar der CNV Subtyp angegeben, genaue Angaben zur Verteilung innerhalb der Serie fehlten jedoch [Aisenbrey 2007, Bashshur 2006]. In den übrigen Fallserien wurde die CNV Subtypen Verteilung als Patienten Charakteristika genau dargestellt.

3.2.3.4 Bevacizumab / retrospektive Fallserien

Einen Überblick über die wesentlichen Charakteristika der eingeschossenen acht retrospektiven Fallserien gibt Tabelle 10.

Zwei der acht Fallserien wurden in Deutschland durchgeführt [Ach 2007, Jonas 2007], weitere zwei in Großbritannien [Goverdhan 2008, Madhusudhana 2007], und jeweils eine in Spanien [Arias 2007], Irland [Cleary 2008], Griechenland [Moschos 2007] und Südamerika [Wu 2008]. Bei der retrospektiven Fallserie von Wu 2008 handelt es sich um eine multizentrische Studie, die an insgesamt acht Studienzentren in sieben südamerikanischen Ländern, von der Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES), durchgeführt wurde [Wu 2008].

Die Anzahl der in die retrospektiven Fallserien eingeschlossenen Patienten reichte von 18 [Moschos 2007] bis 345 [Wu 2008]. Zu der Fallserie von Wu 2008 ist anzumerken, dass insgesamt 1265 Patienten mit verschiedenen Netzhauterkrankungen eingeschlossen wurden [Wu 2008]. Im vorliegenden Bericht werden jedoch nur die Patienten betrachtet, bei denen eine exsudative altersabhängige Makuladegeneration diagnostiziert wurde (N=345). Das gleiche gilt für die Fallserie von Ach 2007, in die 43 Patienten mit verschiedenen Netzhautindikationen eingeschlossen wurden. Eine exsudative altersabhängige Makuladegeneration zeigten dabei 30 Patienten. Insgesamt wurden in die acht retrospektiven Fallserien 1337 Patienten eingeschlossen. Die Patientenaufnahme erfolgte dabei in allen retrospektiven Fallserien konsekutiv (vordefiniertes Einschlusskriterium für retrospektive Fallserien des vorliegenden Berichts).

In den eingeschlossenen Publikationen wurde intravitreales Bevacizumab mit einer Dosierung von 1,25 mg [Ach 2007, Arias 2007, Clearly 2008, Goverdhan 2008, Madhusudhana 2007, Moschos 2007, Wu 2008], 1,50 mg [Jonas 2007] und 2,5 mg [Wu 2008] eingesetzt.

In zwei Fallserien wurde die Intervention einmal injiziert [Ach 2007, Arias 2007] und in fünf Publikationen erfolgte gegebenenfalls eine Folgebehandlung (vom Verlauf der AMD abhängig) [Cleary 2008, Goverdahn 2008, Jonas 2007, Madhusudhana 2007, Wu 2008]. Keine Angaben zu Injektionsabständen bzw. -häufigkeiten wurden in einer retrospektiven Fallserie gemacht [Moschos 2007].

Die mittlere Beobachtungsdauer lag in den retrospektiven Fallserien zwischen einem [Jonas 2007] und 15 Monaten [Wu 2008] (in einer Publikationen betrug die Beobachtungszeit zwei Monate [Ach 2007], drei Monate [Moschos 2007], im Durchschnitt 4,6 Monate [Madhusudhana 2007], im Durchschnitt 4,9 Monate [Clearly 2008], im Durchschnitt 5,9 Monate [Goverdhan 2008], oder mindestens sechs [Arias 2007] beziehungsweise 12 Monate [Wu 2008].

Der Großteil der eingeschlossenen retrospektiven Fallserien machte keine Angaben zu vorbehandelten Patienten. In nur zwei der acht Fallserien wurde explizit darauf hingewiesen, dass sich im eingeschlossenen Patientenkollektiv auch vorbehandelte Patienten befanden [Cleary 2008, Madhusudhana 2007]. In der Publikation von Cleary 2008 wurden 19 von insgesamt 111 eingeschlossenen Patienten mit Photodynamischer Therapie vorbehandelt, einer der 19 Patienten erhielt zusätzlich intravitreales Triamcinolon [Cleary 2008]. Bei Madhusudhana 2007 betrug der Patientenanteil, der mit einer Photodynamischen Therapie oder Steroiden vorbehandelt wurde, 31% [Madhusudhana 2007].

Keine Angaben zum CNV Subtyp der altersabhängigen Makuladegeneration wurden in drei der acht eingeschlossenen Fallserien gemacht [Ach 2007, Jonas 2007, Wu 2008]. In vier Publikationen wurde die CNV Subtypen Verteilung als *Patienten Baseline Charakteristika* genau dargestellt [Arias 2007, Cleary 2008, Goverdhan 2008, Madhusudhana 2007]. In einer Publikation wurde zwar der CNV Subtyp angegeben, genaue Angaben zur Verteilung innerhalb der Serie fehlten jedoch [Moschos 2007].

Tabelle 7: Studiencharakteristika / Ranibizumab

Studie	Design	Land / Rekrutierungs-zeitraum	Ranibizumabbehandlung intravitreal	Kontrollbehandlung	Anzahl ein-geschlossener/ randomisierter Patienten	Beobachtungszeit (ab Studienbeginn)	Primäres Zielkriterium
ANCHOR 2006	RCT (multizentrisch)	USA, Europa, Australien / Jun 03 – Sep 04	0,3 mg und 0,5 mg *(am Tag 0, Folgebehandlung im Abstand von 4 Wochen + Schein-PDT am Tag 0, Schein-Folgebehandlung abhg vom FA Befund, Evaluierung erfolgte im Abstand von 3 Monaten)*	PDT mit Verteporfin[a] *(am Tag 0, Folgebehandlung abhg vom FA Befund, Evaluierung erfolgte im Abstand von 3 Monaten + Scheininjektion am Tag 0, Schein-Folgebehandlung im Abstand von 4 Wochen)*	423 / 423	24 Monate (präspezifizierte Auswertung nach 12 Monaten)	Patientenanteil mit Sehverlust <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel nach 12 Monaten
MARINA 2006	RCT (multizentrisch)	USA / Mär 03 – Dez 03	0,3 mg und 0,5 mg[b] *(im Abstand von 4 Wochen über 24 Monate)*	Sham [b] *(Abstände identisch zu Ranibizumabbehandlung)*	716 / 716	24 Monate (präspezifizierte Auswertung nach 12 Monaten)	Patientenanteil mit Sehverlust <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel nach 12 Monaten
PIER[e] 2008	RCT (multizentrisch)	USA / Sep 04 – Mär 05	0,3 mg und 0,5 mg[c] *(im Abstand von 4 Wochen innerhalb der ersten 3 Monate, dann im Abstand von 3 Monaten)*[d]	Sham [c] *(Abstände identisch zu Ranibizumabbehandlung)*	184 / 184	24 Monate (präspezifizierte Auswertung nach 12 Monaten) *bis jetzt liegen nur 12 Monatsergebnisse vor*	Mittlere Veränderung der Sehschärfe nach 12 Monaten
Heier 2006	RCT (multizentrisch) Phase I/II Studie Cross-over Design	USA / Keine Angabe zum Studienzeitraum	0,3 mg (4 Injektionen) *oder* 0,3 mg (1 Injektion) + 0,5 mg (3 Injektionen) *[diese Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von 3 Monaten*]f => dann hatten die Patienten die Möglichkeit mit der Behandlung für 3 weitere Monate fortzufahren, oder in die Kontrollgruppe zu wechseln	Übliche Behandlung (d.h. PDT bei vorwiegend klassischer CNV, keine Behandlung bei allen anderen CNV Formen)	69 / 69[f]	7 Monate (210 Tage) (präspezifizierte Auswertung nach 98 Tagen)	Nebenwirkungen Augendruck Veränderung der Läsions-Charakteristik Mittlere Veränderung der Sehschärfe nach 3 Monaten

Rosenfeld 2006 *Dosis-findungs-studie*	Unkontrollierte RCT (lt Autoren) (2 Studiencenter) Phase I Studie	USA / Mär 02 – Okt 03	5, 7 oder 9 intravitreale Injektionen- je nach Randomisierung *(im Abstand von 2 oder 4 Wochen mit steigender Dosierung von 0,3 – 2,0 mg [über einen Zeitraum von 16 Wochen])*	Verschiede Dosierungen, deshalb keine direkte Kontrollbehandlung	32 / 32	5 Monate (4 Wochen nach letzter Injektion)	*Sicherheit*: Okuläre / nicht okuläre Nebenwirkungen Veränderungen des Augendrucks Veränderungen der Sehschärfe Spaltlampen Beurteilung Veränderung der Läsions Charakteristik Anti-Ranibizumab Antibodies

FA: Fluoreszenzangiographie.

A: Nach der Einjahresanalyse wurde im Rahmen eines Studien-Amendments (Oktober 2005) allen Patienten aus der „aktiven“ PDT Gruppe der Wechsel auf Ranibizumab angeboten unter Aufrechterhaltung der Verblindung.

B: Zusätzlich war in allen Behandlungsgruppen PDT erlaubt, wenn Patienten vorwiegend eine klassische CNV entwickelten. Seit April 2004 auch für minimal klassische oder okkulte ohne klassische Anteile mit einer Größe von <4 Papillenflächen und Sehverlust von ≥20 Buchstaben. Nach der Einjahresanalyse wurde im Rahmen eines Studien-Amendments (Oktober 2005) Patienten unter Placebo Behandlung der Wechsel auf Ranibizumab (0,5mg) angeboten unter Aufrechterhaltung der Verblindung. Davon machen 12 Patienten (5%) in den beiden Monaten vor Studienende (24 Monate) Gebrauch.

C: Zusätzlich war in allen Behandlungsgruppen PDT erlaubt, wenn Patienten vorwiegend eine klassische CNV entwickelten. Seit April 2004 auch für minimal klassische oder okkulte ohne klassische Anteile mit einer Größe von <4 Papillenflächen und Sehverlust von ≥20 Buchstaben.

D: Das ursprüngliche Behandlungsprotokoll wurde nach 12 Monaten geändert. Diese Änderung ist für die dargestellten 12 Monatsergebnisse nicht relevant.

E: Hauptunterschied zu MARINA Studie: Längere Applikationsabstände nach den ersten drei Monaten.

F: Fünf Patienten vor Studienbeginn zurückgetreten.

Tabelle 8: Studiencharakteristika (RCTs) / Bevacizumab

Studie	Design	Land / Rekrutierungs-zeitraum	Bevacizumabbehandlung intravitreal	Kontrollbehandlung	Anzahl ein-geschlossener/ randomisierter Patienten	Beobachtungszeit (ab Studienbeginn)	Primäres Zielkriterium
Bashshur 2007	RCT (monozentrisch) (lt. Autoren: randomisierte Fallserie)	Libanon / Sep 05 – ?	2,5 mg[a] (Tag 0; Folgebehandlung vom OCT Befund abhg)	PDT mit Verteporfin (Tag 0; weitere Behandlung vom FA Befund abhg)	64 / 64	6 Monate	Stabilität oder Verbesserung der bk Sehschärfe (keine Angabe, ob Messung auf ETDRS Tafel erfolgte) Abnahme der Netzhautdicke (OCT) Stabilität des größten linearen Durchmessers der CNV (FA)
Lazic 2007	RCT (monozentrisch) (open label Pilotstudie)	Kroatien / Feb 06 – Jun 06	1,25 mg (einmalige Behandlung)	PDT mit Verteporfin *oder* Kombinationstherapie[c] (PDT+Bevacizumab) (einmalige Behandlung)	165[b] / 165 [b]	3 Monate	Veränderung der bk Sehschärfe (Messung mit ETDRS Tafel) Veränderung der Netzhautdicke (OCT?)
Hahn 2007	RCT (monozentrisch)	Österreich / Keine Angabe	1,0 mg (Tag 0, Tag 30±2, Tag 60±4)	Standard PDT+ iv Triamcinolon *oder* reduzierte PDT+ iv Triamcinolon (einmalig)	30 / 30 (unklar)	3 Monate	Keine primäre Zielgröße angegeben *Untersuchte Zielgrößen:* Veränderung der Sehschärfe (Messung mit ETDRS Tafel) Veränderung der Netzhautdicke (OCT?) Sicherheit
Weigert 2008	RCT (monozentrisch) (open label)	Österreich / Keine Angaben	1,0 mg (Tag 0 + 2 weitere Injektionen im monatlichen Abstand; weitere Behandlung vom OCT Befund abhg)	PDT+ iv Triamcinolon (Tag 0; Folgebehandlung vom FA Befund abhg)	28 / 28 (unklar)	6 Monate[d]	Veränderung der mittleren Sehschärfe (Messung mit ETDRS Tafel, 2 m Abstand) *Sekundäres Zielkriterium:* Veränderung der zentralen Netzhautdicke (OCT)

Bk: Bestkorrigiert.

A: In der der Bevacizumab Gruppe wurde zusätzlich PDT eingesetzt, wenn sich lt. Studie kein Behandlungseffekt durch Bevacizumab einstellte.

B: Ursprünglich wurden 281 Patienten gescreent. Davon wurden 165 in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Ergebnisdarstellung in der Studie erfolgt für 156 Patienten, die die Studie beendet haben. Im vorliegenden Evidenzbericht werden jedoch nur Patienten aus der Bevacizumabgruppe (55 Patienten) und dem Vergleichsarm PDT mit Verteporfin (55 Patienten) berücksichtigt.

C: Aufgrund der vordefinierten Ausschlusskriterien des vorliegenden Berichts werden die Ergebnisse dieses Vergleiches (VEGF-Inhibitor Bevacizumab + PDT als Kombinationsbehandlung) im vorliegenden Bericht nicht weiter berücksichtigt.

D: Für diese Studie liegen in der Zwischenzeit auch 12 Monatsergebnisse vor; siehe Anhang: Literaturzitate, die durch eine Nachrecherche, durchgeführt vom Bundesverband der Deutschen Ophthalmochirurgen e.V. (BDOC), identifiziert wurden.

Tabelle 9: Studiencharakteristika (prospektive Fallserien) / Bevacizumab

Studie	Design	Vor-behandelte Patienten	CNV Subtyp	Bevacizumabbehandlung intravitreal	Anzahl	Beobachtung	Ausgangswert Sehschärfe	Zielkriterien
Costa 2006 *Brasilien*	Phase I-Dosiseskalations-studie[A] 2 Studienzentren	k.A.	Klassisch: 17,8% Okkult: 82,2% Keine Einschränkung bzgl. PED	1,0 mg 1,5 mg 2,0 mg (Einzelinjektionen)	1,0 mg: 15P 1,5 mg: 15P 2,0 mg: 15P	3 Monate	1,0 mg: 20/125 - $20/800^{-2}$ 1,5 mg: $20/50^{+2}$ -20/800 2,0 mg: $20/160^{-1}$-$20/800^{-1}$ Visus zwischen 20/40 und $20/800^{-2}$ (ETDRS Snellen)	*Hauptzielgröße:* Unerwünschte Ereignisse (Toxizität und Komplikationen) *Weitere Zielgrößen:* Sehschärfe Läsions-Charakteristika (morphologisch)
Abraham-Marin 2007 *Mexico*	Prospektive Fallserie	k.A.	k.A.	2,5 mg (k.A. zu Folgeinjektion)	39P/ 39A	1 Monat	<u>Median</u>: 1,18 logMAR [0,18-3,00] 1 Patient: ≥20/50 20/50>16 Patienten>20/200 22 Patienten: <20/200	Mittlere Veränderung der Sehschärfe und Netzhautdicke Veränderung der FA Sicherheit
Aisenbrey 2007 *Deutschland*	Prospektive konsekutive Fallserie	Ja (26,7%)	Okkult ohne klassische Anteile *oder* vorwiegend okkult mit PED Verteilung nicht dargestellt	1,25 mg (am Tag 0, Folgeinjektionen abhg. vom Verlauf)	30P	3 Monate	<u>Median:</u> 0,7 logMAR = 20/100 Snellen [0,3 (20/40) –1,5 (20/640)] (ETDRS Snellen)	Mittlere Veränderung der bk Sehschärfe und Anteil der Patienten die 1 (3) (6) Zeilen hinzugewinnen bzw. verlieren Mittlere Veränderungen der zentralen Netzhautdicke Veränderung der FA Sicherheit
Bashshur 2006 *Libanon*	Prospektive konsekutive Fallserie	Ja (23,5%)	Minimal klassisch und okkult Verteilung nicht dargestellt	2,5 mg (am Tag 0, 2 weitere Injektionen im Abstand von 4 Wochen, unabhg. vom Verlauf)	17P/ 17A	3 Monate	<u>Mittelwert:</u> 20/252 (Snellen) Visus unter 20/50 (Snellen)	Mittlere Veränderung der Sehschärfe und Netzhautdicke

Bashshur 2008 *Libanon*	Prospektive nicht-randomisierte klinische Studie (open label)	Nein	Vorwiegend klassisch: 27,4% Minimal klassisch: 31,4% Okkult: 41,2%	2,5 mg (am Tag 0 + 2 weitere Injektionen im Abstand von 4 Wochen; Folgeinjektionen abhg. vom Verlauf)	60P/ 60A[b]	12 Monate	Mittelwert: 45,7 Buchstaben = $20/125^{+1}$ Snellen Visus zwischen 20/40 und 20/400 (Snellen)	Patientenanteil mit Sehverlust <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel nach 12 Monaten Mittlere Veränderung der bk Sehschärfe Patientenanteil mit Sehgewinn ≥15 Buchstaben nach 12 Monaten Patientenanteil mit einer Snellen-Sehschärfe von 20/200 oder schlechter im Vergleich zu baseline Veränderung des größten linearen Durchmessers der CNV Mittlere Veränderungen der zentralen Netzhautdicke
Chen 2007 *Australien*	Prospektive konsekutive Fallserie	Ja (55%)	k.A.	1,25 mg (Folgeinjektionen abhg. vom Verlauf)	102P	6,5 Monate	Mittelwert: 0,25±0,02 logMAR (= 20/80 Snellen)	Mittlere Veränderung der Sehschärfe und Netzhautdicke (OCT) Sicherheit
Falkenstein 2007 *Kalifornien*	Kohortenstudie (keine Angabe ob pro/ oder retrospektiv)[c]	Nein	Zum größten Teil Patienten mit minimal klassischer CNV	1,25 mg (im Abstand von 6 Wochen, unabhg. vom Verlauf)	18 P/A[d]	6 Monate	Mittelwert: 20/140 Snellen (=0,84 logMAR) kein Auge hatte einen Ausgangswert von 20/40 oder besser	Veränderung der bk Sehschärfe (ETDRS) und Netzhautdicke Sicherheit/Nebenwirkungen
Giansanti 2007 *Italien*	Prospektive Fallserie	Ja (52%)	Klassisch: 14,8% Minimal klassisch: 11,1% Okkult: 74,1% Retinal angiomatous proliferation: 22,2%	1,25 mg (nach 4 und 8 Wochen, unabhg. vom Verlauf)	27P/ 27A	6 Monate	Mittelwert: $20/100^{-1}$ Snellen (20/90-20/120)	Veränderung der Sehschärfe und Netzhautdicke (OCT) Gesichtsfeldausfall Endothelzelldichte Sicherheit
Geitzenauer 2006 *Österreich*	Prospektive Kohorten-Studie[e]	Nein	Vorwiegend klassisch: 22% Minimal klassisch: 44% Okkult: 33% Riss im PE: 7,7%	1,0 mg (bis zu 3 mal im Abstand von 4 Wochen, abhg. vom Verlauf)	13P[b]	3 Monate	Mittelwert: 46,6 Buchstaben Visus zwischen 20/40 und 20/400 (Snellen)	Mittlere Veränderung der Sehschärfe (ETDRS) und Netzhautdicke (OCT) Veränderung der FA

Lazic und Gabric 2007 *Kroatien*	Prospektive Interventions-studie	Nein	Minimal klassisch: 76,5% Okkult: 23,5%	1,25 mg (Folgeinjektionen abhg. vom Verlauf)	102P/ 102A	4,5 Monate (Median) [6-24]	Mittelwert: $20/250^{+1,072}$ ±0,154 Snellen Visus ≥20/400 (ETDRS Snellen)	Mittlere Veränderung der Sehschärfe (ETDRS) und zentralen Netzhautdicke (OCT) Gesamt-Makula-Volumen (OCT)
Lazic 2007 *Kroatien*	Prospektive Fallserie	Nein	Minimal klassisch: 79,2% Okkult: 20,8% Davon mit PED: 4,2%	1,25 (Folgeinjektion im Abstand von 6 Wochen, abhg. vom Verlauf)	48P/ 48A	4,5 Monate (Median) [6-24]	Mittelwert: $20/250^{+1,072}$ ±0,154 Snellen Visus ≥20/400 (ETDRS Snellen)	Mittlere Veränderung der Sehschärfe (ETDRS) und zentralen Netzhautdicke (OCT) Gesamt-Makula-Volumen (OCT)

PED: Pigmentepithelabhebung. P: Patienten. A: Augen. Bk: Bestkorrigert.

A: Diese Studie wird als prospektive Fallserie betrachtet, da verschiedene Dosierungen (im Rahmen einer Dosisfindungsstudie) eingesetzt wurden, und keine Vergleichsgruppe vorliegt.

B: 51 Patienten nahmen an Abschlussuntersuchung teil (neun Patienten auf Patientenwunsch nach der ersten Injektion ausgeschlossen).

C: Zu Falkenstein 2007: In der Studie wurden keine Angaben dazu gemacht, ob es sich um eine prospektive oder retrospektive Datenerhebung handelt. Der Autor wurde bereits zweimal kontaktiert. Aufgrund der Publikation schliessen wir jedoch auf ein prospektives Design, da im Methodenteil ausführliche Angaben zum Studienprozedere gemacht werden.

D: In der Studie wird noch eine zweite Kohorte (mit 20 Patienten) behandelt, diese wird jedoch im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt, da es sich um eine Kombinationsbehandlung handelt (Pegaptanib + Bevacizumab).

E: Zweiarmige Studie: ein Arm bewertet intravitreales Bevacizumab, zweiter Arm systemische Bevacizumabtherapie. Für die Fragestellung des vorliegenden Berichts wird nur die Kohorte, die mit intravitrealer Bevacizumabtherapie behandelt wurde, herangezogen => Fallserie (vorher-nachher Vergleich).

Tabelle 10: Studiencharakteristika (retrospektive Fallserien) / Bevacizumab

Studie	Design	Vor-behandelte Patienten	CNV Subtyp	Bevacizumabbehandlung intravitreal	Anzahl	Beobachtung	Ausgangswert Sehschärfe	Zielkriterien
Ach 2007 *Deutschland*	Konsekutive retrospektive[a] Fallserie	k.A.	k.A.	1,25 mg (einmalig)	43A/ 43P (30P[b])	2 Monate	8,8 B	Sehschärfe (ETDRS) Netzhautdicke (OCT) Subjektives Empfinden nach Injektion (nach Ratingskala)
Arias 2007 *Spanien*	Konsekutive retrospektive[a] Fallserie	k.A.	Vorwiegend klassisch	1,25 mg (einmalig)	40P	Mind. 6 Monate	k.A.	**Unerwünschte Wirkung** Riss im retinalen Pigmentepithel
Cleary 2008 *Irland*	Konsekutive retrospektive Fallserie	Ja (17%)	Klassich: 14,4% Okkult: 19,8% Klassisch mit okkulten Anteilen: 30,6% Submakulare Blutungen:8% PED: 27%	1,25 mg (ggf. Folgebehandlung)	111P/ 112A	4,9 Monate (MW) (1-12)	0,84±0,03 logMAR	*Primäre Zielgröße:* Sehschärfe zentrale Netzhautdicke (OCT)
Goverdhan 2008 *UK*	Konsekutive retrospektive Datenanalyse	k.A.	Okkult: 100%	1,25 mg (mind. 1 Injektion)	53P/ 53A	5,9 Monate (MW) (2-12)	35,1 B	**Unerwünschte Wirkung** Plötzliches Auftreten von submakularen Blutungen (4 Wochen nach Behandlung) Subgruppenauswertung nach Läsionsgröße[e] Sehschärfe (ETDRS)
Jonas 2007 *Deutschland*	Konsekutive retrospektive Fallserie	k.A.	k.A.	1,5 mg (ggf. Folgebehandlung)	625P/ 684A	Mind. 1 Monat	k.A.	**Unerwünschte Wirkung** infektiöse und nichtinfektiöse Endophthalmitis

Madhusudhana 2007 *United Kingdom*	Konsekutive retrospektive Fallserie	Ja (31%)	Klassisch: 8,7% Vorwiegend klassisch: 8,7% Minimal klassisch: 13% Okkult: 64,3% Peripapillär: 2,6% Keine Einteilung: 5,2%	1,25 mg (ggf. Folgebehandlung)	115P/ 118A	4,6 Monate (MW) (1-9)	48,5±15,6 B	Sehschärfe (ETDRS) Netzhautdicke (OCT)
Moschos 2007 *Griechenland*	Konsekutive retrospektive Fallserie	k.A.	Okkulte Minimal klassisch (keine weiteren Angaben).	1,25 mg (keine Angabe zur Injektionshäufigkeit)	18P/ 18A	3 Monate	0,24±0,27 (Snellen Visus)	Sehschärfe (ETDRS) Zentrale Netzhautdicke (OCT) Multifokales ERG[f]
Wu 2008 *PACORES* *Südamerika*	Konsekutive retrospektive Fallserie *Multicenter-studie* *(8 Zentren)*	k.A.	k.A.	1,25 mg (16%) 2,50 mg (84%) (ggf. Folgebehandlung)	1265P/ 1310A (345P)[c]	12 Monate	k.A.	**Unerwünschte Wirkung** *Okuläre Nebenwirkungen:* subkonjunktivale Blutung, Druckanstieg, Endophthalmitis, Netzhautablösung, Uveitis, vorübergehende Hypotonie, Glaskörperblutung *Systemische Nebenwirkungen:* z.B. arterielle Hypertonie, zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse

MW: Mittelwert. PACORES: *(Pan-American Collaborative Retina Study Group)*. P: Patienten. A: Augen.

A: In der Fallserie wurde nicht angegeben, ob es sich um eine retrospektive oder prospektive Fallserie handelt. Daraufhin wurde der Autor kontaktiert => Sicher retrospektiv, lt. Autorenaussage.

B: 30 Patienten mit exsudativer AMD; in die Studie wurden allerdings 45 Patienten eingeschlossen, die anderen 15 Patienten hatten andere Indikationen (wie zum Beispiel diabetische Retinopathie, therapieresistentes Makulaödem nach Gefäßverschluss und Pigmentblattabhebung) und wurden deshalb im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt.

C: In der Studie werden auch Patienten mit diabetischer Retino- und Makulopathie, Zentralvenenverschluss, Venenastverschluss, zystoidem Makulaödem, zentraler seröser Retinopathie, Frühgeborenenretinopathie, myoper CNV, Tumoren, Neovaskularisationsglaukom und idiopathischer CNV eingeschlossen. Für den vorliegenden Bericht wurden jedoch nur die Patientendaten mit exsudativer AMD berücksichtigt (345 Patienten).

D: Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit von Bevacizumab zwischen vorbehandelten (Pegabtanib±PDT±iv Triamcinolon) und nicht vorbehandelten Patienten. Für den vorliegenden Bericht werden nur die nicht vorbehandelten Patienten betrachtet. Da die vorbehandelte Gruppe mit Pegabtanib (VEGF Antikörper) behandelt wurde, wird sie im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt

E: Läsionsgröße<10, 10≥Läsionsgröße< 15, Läsionsgröße≥15mm²)

F: Dieser Endpunkt ist für den vorliegenden Bericht nicht ausschlaggebend, deshalb wird im Ergebnisteil nicht weiter darauf eingegangen.

Tabelle 11: Studienpopulation (RCTs) / Ranibizumab

Studie	Vorbehandelte Patienten	Alter *(nach Gruppen)*	Anzahl eingeschlossener Patienten *(nach Gruppen)*	Bestkorrigierte Sehschärfe	Subfovealer CNV Subtyp
ANCHOR 2006	Ja (41-45%, je nach Gruppen-zugehörigkeit)	0,3 mg: 77,4±7,5 0,5 mg: 76±8,6 PDT: 77,7±7,8	0,3 mg: 140 0,5 mg: 140 PDT: 143	*Einschlusskriterium* 20/40 (0,5) bis 20/320 (0,0625) Snellen Äquivalent (ETDRS Tafel) *Mittlerer Ausgangswert (Buchstaben):* 0,3 mg: 47,0±13,1 0,5 mg: 47,1±13,2 PDT: 45,5±13,1	Vorwiegend klassisch (95,7-98,6%) Minimal klassisch (1,4-3,6%) Okkult ohne klassische Anteile (0,7%)
MARINA 2006	Ja (57-59%, je nach Gruppen-zugehörigkeit)	0,3 mg: 77±8 0,5 mg: 77±8 Sham: 77±7	0,3 mg: 238 0,5 mg: 240 Sham: 238	*Einschlusskriterium* 20/40 (0,5) bis 20/320 (0,0625) Snellen Äquivalent (ETDRS Tafel) *Mittlerer Ausgangswert (Buchstaben):* 0,3 mg: 55,8±12,2 0,5 mg: 53,7±15,5 Sham: 55,1±13,9	Vorwiegend klassisch (0,4%), Minimal klassisch (36-38%) Okkult ohne klassische Anteile (62-63%) Fehlende Daten (0,4%)
PIER 2008	Ja (54-58%, je nach Gruppen-zugehörigkeit)	0,3 mg: 78,7±6,3 0,5 mg: 78,8±7,9 Sham: 77,8±7,1	0,3 mg: 60 0,5 mg: 61 Sham: 63	*Einschlusskriterium* 20/40 (0,5) bis 20/320 (0,0625) Snellen Äquivalent (ETDRS Tafel) *Mittlerer Ausgangswert (Buchstaben):* 0,3 mg: 53,1±12,9 0,5 mg: 53,7±12,8 Sham: 53,6±14,1	Vorwiegend klassisch (13,3-22,2%) Minimal klassisch (29,5-46,0%) Okkult ohne klassische Anteile (31,7-49,2%) Nicht klassifizierbar (1,7%)
Heier 2006	Ja (PDT; 28,6-36,4%, je nach Gruppen-zugehörigkeit)	0,3 mg: 77,8±7,0 0,5 mg: 76,6±6,5 UC: 74,5±8,2	0,3 mg: 25 0,5 mg: 28 UC: 11	*Einschlusskriterium* 20/40 (0,5) bis 20/400 (0,05) Snellen Äquivalent (ETDRS Tafel) *Mittlerer Ausgangswert (Buchstaben):* 0,3 mg: 47,1±13,5 0,5 mg: 48,8±15,3 Sham: 44,3±16,2	Vorwiegend klassisch (ohne PDT Vorbehandlung) (32,8%) Vorwiegend klassisch (unabhg. von der Läsionsgröße bei PDT vorbehandelten Patienten) (28,2%) Minimal klassisch (ohne PDT Vorbehandlung) (39%)

Rosenfeld 2006 *(Dosis-findungs-studie)*	Ja (34%)	84% der Patienten waren >75 Jahre	7 Injektionen: 11 (9 behandelt) 9 Injektionen: 10 (10 behandelt) 5 Injektionen: 11 (10 behandelt)	*Einschlusskriterium* 20/40 (0,5) bis 20/400 (0,05) Snellen Äquivalent (ETDRS Tafel) *Ausgangswert (Median) (Snellen-Visus):* 7 Injektionen: 20/160 9 Injektionen: 20/80-20/100 5 Injektionen: 20/125	Vorwiegend klassisch (< 30%) Minimal klassisch oder okkult (ca. 70%)

Tabelle 12: Studienpopulation (RCTs) / Bevacizumab

Studie	Vorbehandelte Patienten	Alter *(nach Gruppen) [Jahre]*	Anzahl eingeschlossener Patienten *(nach Gruppen)*	Bestkorrigierte Sehschärfe	Subfovealer CNV Subtyp
Bashshur 2007	Nein	2,5 mg: 75,4[a] PDT: 74,6[a]	2,5 mg: 32 PDT: 30[b]	*Lt Einschlusskriterium:* 20/320 (0,1) bis 20/50 (0,4) *Mittlerer Ausgangswert (Snellen u. Dezimalvisus):* 2,5 mg: 20/119 (0,17) PDT: 20/108 (0,19)	Alle eingeschlossenen Patienten zeigten eine vorwiegend klassische CNV (keine weiteren Angaben)
Lazic 2007	Nein	1,25 mg: 76,1±5,9 PDT: 75,6±5,8 (COMB: 75,4±6,3)	1,25 mg: 55 PDT: 55 (COMB: 55)	*Lt Einschlusskriterium:* ≥ 20/400 (0,05) *Mittlerer Ausgangswert (logMAR):* 1,25 mg: 1,090 PDT: 1,106 COMB: 1,062	Minimal klassisch (81-82%) Okkult (18-19%)
Hahn 2007	Nein	1,0 mg: 77,5±9,0 S-PDT+IVTA: 79,5±6,1 R-PDT+IVTA: 80,0±7,7	1,0 mg: 10 S-PDT+IVTA: 10 R-PDT+IVTA: 10	*Lt Einschlusskriterium:* 20/400 (0,05) bis 20/40 (0,5) im Studienauge *Mittlerer Ausgangswert (Buchstaben):* 1,0 mg: 54 S-PDT+IVTA: 42 R-PDT+IVTA: 43	Okkult (50-70%) Klassisch (0-20%) Minimal klassisch (20-40%)
Weigert 2008	Nein	Alter nicht nach Gruppen angegeben Mittleres Alter aller eingeschlossener Patienten: 78±8	1,0 mg: 14 S-PDT+IVTA: 14	*Lt Einschlusskriterium:* 20/800 (0,025) bis 20/40 (0,5) *Mittlerer Ausgangswert (Buchstaben u. Snellen):* 1,0 mg: 50 (20/100) S-PDT+IVTA: 46 (20/125)	Okkult (50%) Vorwiegend klassisch (14,3-35,7%) Minimal klassisch (14,3-35,7%) alle Subtypen <4 Flächeneinheiten

COMB: Combination PDT+Bevacizumab. S-PDT + IVTA: Standard PDT+ intravitreales Triamcinolon. R-PDT + IVTA: Reduzierte PDT + intravitreales Triamcinolon.

A: Keine Standardabweichung in der Publikation angegeben.

B: Zwei Patienten aus der PDT Gruppe schieden kurz nach der ersten Behandlung aus der Studie aus, und wurden nicht weiter verfolgt.

3.2.4 Studien- und Publikationsqualität

3.2.4.1 Ranibizumab

Wesentliche Aspekte der Studien- und Publikationsqualität der einbezogenen Studien sind in Tabelle 13 dargestellt. Anhang E enthält die detaillierte Qualitätsbeurteilung der RCTs.

Drei der vier multizentrischen randomisierten Studien berichten über eine verblindete (doppelblinde) Zielgrößenerhebung [ANCHOR 2006, MARINA 2006, PIER 2008]. In der vierten randomisierten Studie [Heier 2006] wurde nur eine einzelne Zielgröße verblindet ausgewertet, und in der Dosisfindungsstudie [Rosenfeld 2006] erfolgte keine verblindete Erhebung der Zielgrößen.

Aus der Beschreibung des Randomisierungsverfahrens kann nicht sicher geschlossen werden, dass eine verdeckte Zuteilung zu den Gruppen erfolgte.

Die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich wesentlicher Basischarakteristika war bei drei der vier randomisierten Studien zum größten Teil gegeben [ANCHOR 2006, MARINA 2006, PIER 2008] und bei einer Studie eindeutig nicht gegeben [Heier 2006]. In dieser Studie war sowohl die Patientenzahl als auch das Geschlecht nicht gleichmäßig zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe verteilt. Außerdem zeigte eine retrospektive Datenanalyse eine ungleichmäßige Verteilung des CNV Läsionstyps zwischen den Gruppen.

Eine prospektive Fallzahlplanung wurde in drei der vier randomisierten Studien vorgenommen [ANCHOR 2006, MARINA 2006, PIER 2008].

In allen randomisierten Studien konnte bei einem hohen Patientenanteil die Zielgrößenerhebung, einschliesslich der Darstellung von Nebenwirkungen, erfolgen. Ein-Jahres-Ergebnisse lagen von über 90% der eingeschlossenen Patienten aus der ANCHOR 2006, MARINA 2006 und PIER 2008 Studie vor. In der kürzer angelegten Studie von Heier 2006 erschienen 97% der ursprünglich randomisierten Patienten zur Zielgrößenerhebung nach sieben Monaten. Nur in der Dosisfindungsstudie von Rosenfeld 2006 lag der Anteil der Patienten, der die Studie beendete, bei unter 90% (84%).

In allen Studien mit Ausnahme der Studie von Heier 2006 erfolgte eine Datenanalyse nach dem „Intention-to-Treat“ Prinzip (d.h. alle Patienten, die ursprünglich in die

Studie eingeschlossen wurden, wurden auch bei der Datenanalyse berücksichtigt [unabhängig von Studienabbrechern]).

Zusammenfassend zeigen drei der vier randomisierten Studien zu Ranibizumab ein minimales Verzerrungspotential hinsichtlich der biometrischen Qualität, was auf eine hohe Ergebnissicherheit hinweist [ANCHOR 2006, MARINA 2006, PIER 2008]. Die vierte randomisierte Studie [Heier 2006] weist neben einer verhältnismäßig kurzen Nachbeobachtungszeit von insgesamt sieben Monaten noch weitere biometrische Mängel auf (zum Beispiel war die Gruppenvergleichbarkeit nicht gegeben, Zielgrößenerhebung wurde nur zum Teil verblindet durchgeführt, fehlende Fallzahlplanung) und muss mit erhöhter Vorsicht interpretiert werden (hohes Verzerrungspotential).

3.2.4.2 Bevacizumab / RCTs

Wesentliche Aspekte der Studien- und Publikationsqualität der vier eingeschlossenen randomisierten Studien zu Bevacizumab sind in Tabelle 14 dargestellt. Anhang E enthält die detaillierte Qualitätsbeurteilung der RCTs.

Drei der Studien waren offene Studien [Bashshur 2007, Hahn 2007, Weigert 2008]. Lediglich in einer Studie wurde beschrieben, dass der Ophthalmologe, der die Zielgrößenerhebung ausführte, bezüglich der Gruppenzugehörigkeit verblindet war [Lazic 2007]. Aus der Beschreibung des Randomisierungsvefahrens kann bei keiner der eingeschlossenen Studien eine verdeckte Gruppenzuteilung (allocation concealment) als sicher angenommen werden.

Die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich wesentlicher Basischarakteristika (insbesondere Alter, Ausgangssehschärfe und CNV Läsionstyp) war bei drei der vier randomisierten Studien gegeben [Bashshur 2007, Lazic 2007, Hahn 2007]. In der Studie von Weigert 2008 bestanden Differenzen im Hinblick auf den CNV Läsionstyp zwischen den Gruppen (Patientenanteil mit vorwiegend klassischer CNV: 35% [Bevacizumab Gruppe] vs 14% [Kombinationstherapie Gruppe]; Patientenanteil mit minimal klassischer CNV: 14% [Bevacizumab Gruppe] vs 35% [Kombinationstherapie Gruppe]; Patientenanteil mit okkulter CNV: 50% in beiden Gruppen).

In keiner der randomisierten Studien zu Bevacizumab wurde eine Datenanalyse nach dem „Intention-to-Treat“ Prinzip durchgeführt.

In drei von vier randomisierten Studien konnte die Zielgrößenerhebung, bei einer Nachbeobachtungszeit von drei bzw. sechs Monaten, bei einem hohen Patientenanteil erfolgen (über 90% der eingeschlossenen Studienteilnehmer erschienen dabei zur Abschlussuntersuchung) [Bashshur 2007, Lazic 2007, Weigert 2008]. In einer Studie wurde der Patientenfluss außerdem in einem Flow Chart dargestellt [Lazic 2007]. Die Kurzzeitstudie von Hahn 2007 war die einzige Studie, die keine genauen Angaben zum Patientenfluss und Studienabbrecher machte.

Eine prospektive Fallzahlplanung wurde in zwei der vier randomisierten Studien vorgenommen [Bashshur 2007, Lazic 2007].

Zusammenfassend müssen die Ergebnisse der randomisierten Studien zu Bevacizumab mit Vorsicht interpretiert werden. Es handelt sich um offene Studien, es ist unklar ob eine verdeckte Zuteilung zu den Gruppen erfolgte es wurden keine Intention-to-Treat Analysen durchgeführt und die Nachbeobachtungszeiten sind mit maximal sechs Monaten kurz.

3.2.4.3 Bevacizumab / prospektive Fallserien

Laut der vordefinierten Einschlusskriterien für prospektive Fallserien des vorliegenden Berichts mussten in den eingeschlossenen Fallserien Ein- bzw. Ausschlusskriterien im Hinblick auf die Patientenaufnahme dargestellt sein.

Ein positiver Aspekt der evaluierten prospektiven Fallserien war, dass in allen bis auf zwei Fallserien [Chen 2007, Falkenstein 2007], die Diagnose „feuchte AMD“ durch Fluoreszenzangiographie gestellt wurde, was auf eine hohe Diagnosesicherheit hinweist.

In keiner prospektiven Fallserie wurden Angaben zu einer verblindeten Zielgrößenerhebung gemacht. Unerwünschte Wirkungen wurden in einer der 11 Publikationen im Methodenteil vordefiniert (Dosiseskalationsstudie [Costa 2006]).

In mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Fallserien lag die mittlere Nachbeobachtungszeit (ab Behandlungsbeginn) unter sechs Monaten [Costa 2006, Abraham-Marin 2007, Aisenbrey 2007, Bashshur 2006, Geitzenauer 2006, Lazic 2007a und 2007b]. Nur eine Studie war mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten angelegt [Bashshur 2008].

In sechs der 11 Fallserien wurden transparente Angaben zum Patientenfluss gemacht [Costa 2006, Aisenbrey 2007, Bashshur 2008, Falkenstein 2007, Geitzenauer 2006, Lazic 2007b]. Keine Angaben zum Patientenfluss wurden in zwei Publikationen gemacht [Abraham-Marin 2007, Bashshur 2006], in weiteren drei Publikationen wurden zwar Angaben zum Patientenfluss gemacht, Gründe für Studienabbrecher wurden aber nicht dargestellt [Chen 2007, Lazic 2007a, Giansanti 2007]. Zum Beispiel wurden in die Fallserie von Chen 2007 ursprünglich 102 Patienten eingeschlossen, am Nachbeobachtungstermin nach 6,5 Monaten haben allerdings nur 29 Patienten teilgenommen. Zu diesem relativ hohen „loss to follow-up“ werden in der Publikation jedoch keine näheren Angaben gemacht [Chen 2007].

Eine Fallzahlplanung wurde in einer eingeschlossenen prospektiven Fallserie gemacht [Bashshur 2008]. In den übrigen Publikationen wurden keine Angaben zu diesem Qualitätskriterium durchgeführt.

Zusammenfassend war in zwei von 11 prospektiven Fallserien sowohl die Diagnosesicherheit gegeben als auch eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit

vorhanden (mindestens sechs Monate) [Bashshur 2008, Giansanti 2007]. Eine dieser beiden Publikationen zeichnet sich außerdem durch eine transparente Angabe im Hinblick auf den Patientenfluss aus [Bashshur 2008], jedoch erfolgte die Erhebung der Zielgrößen nicht verblindet (open label Studie). Hinzu kommt, dass in dieser Publikation nur insgesamt 60 Patienten mit Bevacizumab behandelt wurden. In die Fallserie von Giansanti wurden ledigilich 27 Patienten eingeschlossen. Überwiegend zeigen die Publikationen erhebliche methodische Mängel, was zu einer hohen Ergebnisunsicherheit führt.

3.2.4.4 Bevacizumab / retrospektive Fallserien

Laut der vordefinierten Einschlusskriterien für retrospektive Fallserien des vorliegenden Berichts (siehe Abschnitt 3.1.1), erfolgte die Patientenaufnahme in allen acht Publikationen konsekutiv.

In mehr als der Hälfte der bewerteten Fallserien lag die mittlere Nachbeobachtungszeit (ab Behandlungsbeginn) unter sechs Monaten [Ach 2007, Cleary 2008, Goverdhan 2008, Jonas 2007, Madhusudhana 2007, Moschos 2007]. Nur eine Studie war mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten angelegt [Wu 2008].

In einer retrospektiven Fallserie wurde eine Fallzahlplanung ausgeführt [Goverdhan 2008]. In den übrigen retrospektiven Publikationen wurde auf dieses Qualitätsmerkmal nicht eingegangen.

Eine Subgruppenanalyse im Hinblick auf die Läsionsgröße der CNV wurde in der Fallserie von Goverdhan durchgeführt [Goverdhan 2008]. Auch Clearly 2008 führte verschiedene Subgruppenanalysen durch, jedoch zeigt die Publikation große Mängel im Hinblick auf die Transparenz des Patientenflusses. Auch wurden widersprüchliche Angaben zu der Anzahl der Patienten gemacht, die an den Nachbeobachtungsterminen teilnahmen.

Auch in den retrospektiven Fallserien erfolgte in einem Großteil der Publikationen die Diagnosestellung mit der Fluoreszenzangiographie [Ausnahme: Jonas 2007].

Die Hälfte (vier) der eingeschlossenen retrospektiven Fallserien bewertete in erster Linie vordefinierte unerwünschte Wirkungen. Jonas 2007 untersuchte dabei die Häufigkeit der nach intravitrealen Injektionen auftretenden infektiösen und nichtinfektiösen Endophthalmitis [Jonas 2007]. Arias 2007 bewertete das Auftreten von Rissen im retinalen Pigmentepithel nach einmaliger Bevacizumab Injektion [Arias 2007]. In der Fallserie von Goverdhan 2008 wurde als unerwünschte Wirkung das plötzliche Auftreten von submakularen Blutungen bei okkulten choroidalen Neovaskularisationen untersucht [Goverdhan 2008]. In der multizentrischen PACORES Studie wurden sowohl okuläre (z.B. subkonjuntivale Blutungen, Endophthalmitis, Netzhautablösung) als auch systemische (z.B. arterielle Hypertonie, zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse) unerwünschte Wirkungen

untersucht [Wu 2008]. Dabei ist jedoch zu erwähnen, dass Patienten, die zum Nachbeobachtungstermin nicht erscheinen konnten, telefonisch im Hinblick auf systemische Komplikationen befragt wurden. In die Studie wurden außerdem Patienten mit verschiedenen AMD Indikationen eingeschlossen. Drei weitere retrospektive Fallserien bewerteten „nicht vordefinierte“ unerwünschte Wirkungen [Cleary 2008, Madhusudhana 2007, Moschos 2007]. In einer retrospektiven Fallserie stand das subjektive Empfinden nach einer einmaligen Bevacizumab Injektion im Vordergrund [Ach 2006]. Unerwünschte Wirkungen wurden in dieser Studie nebenbei erwähnt.

Bei den retrospektiven Fallserien ist auffallend, dass insbesondere Publikationen mit großen Patientenzahlen (z.B. Cleary 2008: 111 Patienten [unklare Patientendarstellung im Hinblick auf Patientenfluss], Jonas 2007: 625 Patienten [Diagnosesicherheit nicht gegeben] und Wu 2008: 345 Patienten mit feuchter AMD [z.T. telefonische Befragung nach Komplikationen]), ein besonders hohes Verzerrungspotential aufweisen.

Tabelle 13: Studien- bzw. Publikationsqualität (RCTS) / Ranibizumab

Studie	Vergleichbarkeit der Gruppen	Verblindete Zielgrößenerhebung	Fallzahlplanung	ITT-Auswertung	Transparenz des Patientenflusses	Subgruppen-analyse
ANCHOR 2006	Ja[a]	Ja[b] (doppelblind)	Ja Um für den primären Endpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit einer Power von 96% zu finden (nach 12 Monaten), mussten 426 Patienten eingeschlossen werden (Patientenanteil: 84% in den beiden Ranibizumab Gruppen und 67% in der PDT Gruppe)	Ja	Ja (jedoch kein Flussdiagramm) - Ein-Jahres Ergebnisse lagen von 91% (386) der Patienten vor (0,3 mg: 91,4%, 0,5 mg: 93,6%, PDT: 88,8%) -Gründe für Ausscheider dargestellt -Nebenwirkungen für alle behandelten (420 Patienten) dargestellt -3 Patienten aus der 0,3 mg Gruppe wurden nie behandelt	Ja[c]
MARINA 2006	Ja[c1]	Ja[b] (doppelblind)	Ja Um für den primären Endpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit 95% Power zu finden (nach 12 Monaten), mussten 720 Patienten eingeschlossen werden (Patientenanteil: 65% in den beiden Ranibizumab Gruppen und 50% in der Placebo Gruppe)	Ja	Ja (jedoch kein Flussdiagramm) -Ein-Jahres Ergebnisse lagen von 92,7% (664) der Patienten vor (0,3 mg: 95,0%, 0,5 mg: 94,2%, Placebo: 89,1%) -Gründe für Ausscheider dargestellt -Nebenwirkungen für alle behandelten (713 Patienten) dargestellt -3 Patienten wurden nicht behandelt	Ja[d]
PIER 2008	Ja[e]	Ja (doppelblind)	Ja Um nach 12 Monaten einen mittleren Visusunterschied von neun Buchstaben zwischen den Gruppen mit 90% Power in der ITT Analyse zu finden, mussten 180 Patienten eingeschlossen werden	Ja	Ja (jedoch kein Flussdiagramm) -Ein-Jahres-Ergebnisse lagen von 97% der Patienten aus den beiden Ranibizumab Gruppen vor, und von 86% der Patienten aus der Sham Gruppe -Gründe für Ausscheider dargestellt -Nebenwirkungen für alle behandelten (183 Patienten) dargestellt -1 Patient aus der 0,3 mg Gruppe wurde nie behandelt	Ja[f]
Heier 2006	Nein[g]	Zum Teil[h]	Nein	Unklar	Ja (tabellarisch dargestellt)	Zum Teil[i]

					-5 von 69 Patienten vor Studienbeginn zurückgetreten -62 der 64 randomisierten Patienten beendeten die 6-Monats Studie -52 der 53 randomisierten Patienten erhielten alle 4 Ranibizumab Injektionen -Gründe für Ausscheider dargestellt	
Rosenfeld 2006	Zum Teil (Nur wenige Angaben im Text)	Nein	Keine Angabe	Ja	Ja (jedoch kein Flussdiagramm) -29 von 32 randomisierten Patienten wurden letztendlich behandelt -von den 29 behandelten Patienten beendeten 27 Patienten die Studie -Gründe für Ausscheider dargestellt	Nein

A: In der PDT Gruppe befanden sich etwas mehr weibliche Patienten und ein gering höherer Anteil an Patienten mit einer Sehfähigkeit von <45 Buchstaben (25% [0,3mg] vs 23% [0,5mg]) vs 32,2% [PDT], eine Sehschärfe ≥20/40 wiesen nur Patienten in den Behandlungsarmen mit Ranibizumab auf (1,4% [0,3mg] vs 4,3% [0,5mg]).

B: Der Ophthalmologe, der die Injektion verabreichte, war bzgl der Behandlung nicht verblindet. Jedoch erfolgte eine Verblindung im Bezug auf die Dosis. Der Ophthalmologe, der die Untersuchungen durchführte, war verblindet. Desweiteren waren die Patienten und die Personen verblindet, die die Datenauswertung durchführten.

C: Für folgende Subgruppen wurden retrospektive Analysen durchgeführt: Geschlecht, Alter, Sehschärfe (score), CNV Läsionsgröße, CNV Typ und Dauer der AMD.

C1: Geringfügig mehr Patienten unter Placebo wurden mit Laserkoagulation vorbehandelt und wiesen eine Sehfähigkeit von ≥55 Buchstaben auf (Sehfähigkeit nach Snellen-Äquivalent ohne wesentliche Unterschiede). Zusätzliche PDT Behandlung während der Studie (innerhalb von 24 Monaten): 0,8% der Patienten in der 0,3 mg Gruppe, keiner in der 0,5 mg Gruppe und 16% der Patienten in der Sham Gruppe.

D: Für folgende Subgruppen wurden retrospektive Analysen durchgeführt: Patienten mit Immunreaktion auf Ranibizumab und Patienten ohne Immunreaktion, Geschlecht, Alter, Ausgangssehschärfe, CNV Läsionsgröße vor Behandlung, CNV Typ und Dauer der AMD vor Behandlung.

E: Zusätzliche PDT Behandlung während der Studie (innerhalb von 12 Monaten): 1,6% der Patienten in der 0,3 bzw 0,5 mg Gruppe und 27% der Patienten in der Sham Gruppe.

F: Präspezifizierte Subgruppenanalyse 12 Monate nach Studienbeginn für folgende Basischarakteristika:
Alter (<75 bzw ≥75, Geschlecht, Sehschärfe (≤54 Buchstaben vs ≥55 Buchstaben), Größe der Gesamtläsion (≤4 vs >4 Flächeneinheiten), Präsenz einer okkulten CNV bei Eingangsuntersuchung, und CNV Type bei Eingangsuntersuchung.

G: Anzahl der Patienten und Geschlecht war zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe nicht gleichmäßig verteilt (Tabelle 2 in Studie). Der CNV-Typ wurde retrospektiv noch einmal bestimmt: dies zeigte eine ungleichmäßige Verteilung der Läsionstypen zwischen den Gruppen.

H: Die Angiographieergebnisse wurden verblindet ausgewertet.

I: Subgruppenanalyse zeigt erhebliche Mängel. Grund dafür: Eine retrospektive Klassifizierung der Läsionstypen zeigt Unterschiede zu den ursprünglich bestimmen Läsionstypen.

Tabelle 14: Studien- bzw. Publikationsqualität (RCTS) / Bevacizumab

Studie	Vergleichbarkeit der Gruppen	Verblindete Zielgrößenerhebung	Fallzahlplannung	ITT-Auswertung	Transparenz des Patientenflusses	Subgruppen-analyse
Bashshur 2007	Ja[a]	Keine Angabe	Ja 30 Patienten in jeder Gruppe waren erforderlich um eine Signifikanz mit 80% Power und ein 95%-Konfidenzintervall zu erreichen	Nein[b]	Ja[c] -Sechs-Monats-Ergebnisse lagen von allen (32) Patienten aus der Bevacizumab Gruppe vor -Zwei Studienabbrecher in der PDT Gruppe	Nein
Lazic 2007	Ja[d]	Nein[e] (open-label Studie)	Ja 47 Patienten in jeder Gruppe waren erforderlich um einen Unterschied von mind 0,1 logMAR (1 Linie) mit 90% Power zwischen den Gruppen zu entdecken. Nimmt man zusätzlich eine drop-out Rate von 10% an, müssen 156 Patienten eingeschlossen werden	Nein	Ja (Flow Chart) -Ein Studienabbrecher in der Bevacizumab Gruppe -Drei Studienabbrecher in der Kombinationsgruppe -Fünf Studienabbrecher in der PDT Gruppe	Nein
Hahn 2007	Ja[f]	Keine Angabe	Nein	Unklar	Unklar Keine Angaben zu Studienabbrecher	Nein
Weigert 2008	Ja[g]	Nein (open-label Studie)	Nein in der Studie mit den 6-Monats-Ergebnissen werden keine Angaben zur Fallzahlplanung gemacht	Nein[h]	Ja[c] -6-Monats-Ergebnisse lagen von allen Patienten aus der Bevacizumab Gruppe vor -Ein Studienabbrecher in der Kombinationsgruppe	Nein

A: Im Bezug auf Alter, bestkorrigierte Sehschärfe und Netzhautdicke vor Studienbeginn.

B: Zwei Patienten aus der PDT Gruppe schieden kurz nach der ersten Behandlung aus der Studie aus, und wurden nicht weiter verfolgt.

C: Jedoch kein Flow-Chart.

D: Gruppen waren in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Größe der Läsion, CNV Typ, bestkorrigierte Sehschärfe und der zentralen Netzhautdicke vergleichbar.

E: Nur der Ophthalmologe, der die Untersuchungen (Bewertung des Therapieeffekts und unerwünschte Wirkungen) durchführte, war bzgl Gruppenzugehörigkeit verblindet.

F: Gruppen waren im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Läsionstyp, und Ausgangsvisus vergleichbar ($p>0,05$).

G: Gruppen waren im Hinblick auf Ausgangsvisus und Netzhautdicke vergleichbar.

H: Aus der PDT+IVTA Gruppe ist ein Patient zum Kontrolltermin nach 6 Monaten nicht erschienen.

Tabelle 15: Studien- bzw. Publikationsqualität (prospektive Fallserien) / Bevacizumab

Studie	Einschlusskriterien vordefiniert? Wurde die Diagnose „feuchte AMD“ durch FA gestellt?	Ist die Nachbeobachtungs-zeit ausreichend im Bezug auf relevante unerwünschte Ereignisse?[a]	*Entweder:* (1) Objektive Bestimmung der Zielkriterien, d.h. Nebenwirkungen vordefiniert? *Oder/und* (2) Wurden unerwünschte Wirkungen im Ergebnisteil dokumentiert?	Verblindung des Zielgrößenerhebers bzw. -auswerters?	Transparenz des Patientenflusses
Costa 2006	Ja (ausführlich, FA)	Nein	(1) Ja (zum Teil) (2) Ja	Nein	Ja (Gründe für Studienabbrecher angegeben, 43 P nahmen an allen Nachbeobachtungen teil)
Abraham-Marin 2007	Ja (Ausschlusskriterien ausführlich, FA)	Nein	(1) Nein (2) Ja	Nein	Keine Angabe zum Patientenfluss
Aisenbrey 2007	Ja (Einschlusskriterien ausführlich, FA)	Nein	(1) Nein (2) Ja (es wurde vor allem auf schwere UW eingegangen)	Nein	Ja (alle konsekutiv eingeschlossenen Patienten nahmen an der Nachbeobachtung teil)
Bashshur 2006	Ja (EK oberflächlich, Patienten, die nicht für PDT geeignet sind, PDT verweigerten, oder nicht darauf reagierten, FA)	Nein	(1) Nein (2) Ja	Nein	Keine Angabe zum Patientenfluss
Bashshur 2008	Ja (ausführlich, FA)	Ja	(1) Nein (2) Ja	Nein	Ja (Gründe für Studienabbrecher dargestellt)
Chen 2007	Ja (eher oberflächlich, Patienten, die nicht für eine PDT in Frage kamen (alle anderen Subtypen als klassische CNV) und Patienten bei denen die PDT keinen Effekt zeigte)	Ja	(1) Nein (2) Ja (es wurde vor allem auf schwere UW eingegangen)	Nein	Nein (26 von 102 Patienten nahmen an der Nachbeobachtung nach 6,5 Monaten teil, Gründe für Studienabbrecher nicht dargestellt)
Falkenstein 2007	Ja (sehr oberflächlich, es wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen, keiner wurde aufgrund schlechten Visus oder subretinaler Fibrose ausgeschlossen)	Ja	(1) Nein (2) Zum Teil (systemische UW wurden ignoriert)	Nein	Ja (alle konsekutiv eingeschlossenen Patienten nahmen an der Nachbeobachtung teil, in der Diskussion erwähnt)

Giansanti 2007	Ja (eher oberflächlich, eingeschlossen wurden Patienten, die für eine PDT nicht geeignet waren, diese ablehnten oder wo diese keinen Effekt gezeigt hatte; FA)	Ja	(1) Nein (2) Ja	Nein	Nein (26 von 27 Patienten nahmen an der Nachuntersuchung nach 6 Monaten teil, in der Publikation wird auch angegeben, dass zwei Patienten aufgrund von unerwünschten Wirkungen, die Behandlung abgebrechen mussten)
Geitzenauer 2006	Ja (ausführlich, FA)	Nein	(1) Nein (2) Ja (als systemische UW wurde vor allem der Blutdruck analysiert)	Nein	Ja (alle im Methodenteil genannten Patienten, auch im Ergebnisteil dargestellt)
Lazic 2007a	Ja (ausführlich, FA)	Nein	(1) Nein (2) Ja	Nein	Nein (61 Patienten kamen zur Nachbeobachtung nach 4,5 Monaten, keine Gründe für Abbrecher angegeben, 17 Patienten hatten jedoch erst den 6 Monats Termin wahrgenommen, Sicherheitsdaten beziehen sich anscheinend auf 61 Patienten, die die 4,5-monatige Nachbeobachtung absolviert hatten, dies ist jedoch nicht klar beschrieben in der Studie)
Lazic 2007b	Ja (ausführlich, FA)	Nein	(1) Nein (2) Ja	Nein	Ja (alle im Methodenteil genannten Patienten, auch im Ergebnisteil dargestellt)

FA: Fluoreszenzangiographie (Goldstandard zur Diagnosesicherung).

A: Hierfür wurde eine Grenze von 6 Monaten festgelegt, Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von weniger als 6 Monaten sind als kritisch anzusehen (lt. Prof. Hansen, Augenklinik Freiburg).

3.2.5 Ergebnisse zu Therapiezielen und unerwünschten Wirkungen

3.2.5.1 Ranibizumab

Die Ergebnisse zu den Therapiezielen Sehschärfe und morphologische Veränderungen der eingeschlossenen Studien zu Ranibizumab sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Ergebnisse zu unerwünschte Wirkungen werden in Tabelle 17 aufgeführt.

Sehschärfe (Tabelle 16)

Stabile Sehschärfe (Sehverlust von < 15 Buchstaben auf der ETDRS Tafel)

Ranibizumab (0,3 mg und 0,5 mg) ist bezüglich des primären Outcome-Parameters *Sehverlust von weniger als 15 Buchstaben nach 12 und 24 Monaten* im direkten Vergleich mit der PDT - bei den überwiegend klassischen CNV Formen – überlegen (Anteil an Patienten mit Sehverlust <15 Buchstaben nach 24 Monaten: Ranibizumab 0,3 mg: 89,9%; 0,5 mg: 90,0% und PDT: 65,7%) [ANCHOR 2006]. Bei den okkulten Formen der CNV (ohne klassischen Anteil) und minimal klassischen Formen zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber einer Scheininjektion sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten (Anteil an Patienten mit Sehverlust <15 Buchstaben nach 24 Monaten: Ranibizumab 0,3 mg: 92,0%; 0,5 mg: 90,0% und Sham: 52,9%) [MARINA 2006]. Diese Vorteile fanden sich sowohl bei monatlicher intravitrealer Ranibizumab Injektion [MARINA 2006], als auch bei verlängerten Injektionsabständen (in den ersten drei Monaten wurde monatlich injiziert, danach nur noch im Abstand von drei Monaten [PIER 2008]. Die Ergebnisse der PIER Studie beziehen sich jedoch auf einen kürzeren Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten.

Zugewinn an Sehschärfe (*Sehgewinn ≥ 15 Buchstaben auf der ETDRS Tafel)*

Die randomisierte ANCHOR 2006 und MARINA 2006 Studie zeigten, dass nach 24 Monaten unter Ranibizumab - im Vergleich zu PDT bzw. einer Scheininjektion - der Patientenanteil mit einem *Sehgewinn von 15 Buchstaben oder mehr* signifikant erhöht ist (Anteil an Patienten mit Sehgewinn ≥15 Buchstaben nach 24 Monaten: Ranibizumab 0,3 mg: 34,0%; 0,5 mg: 41,0% und PDT: 6,3% [ANCHOR 2006]; Ranibizumab 0,3 mg: 26,1%; 0,5 mg: 33,3% und Sham: 3,8% [MARINA 2006]) Dieser Vorteil stellte sich aber nur bei monatlicher intravitrealer Injektion ein, nicht bei

verlängerten Injektionsabständen [PIER 2008]. In der PIER Studie war in den ersten drei Monaten (bei monatlicher Injektion ebenfalls ein Anstieg der Sehschärfe zu verzeichnen, die jedoch unter Injektionen im 3-monatigen Abstand kontinuierlich wieder abnahm und nach 12 Monaten den Ausgangswert erreichte.
In der randomisierten Studie von Heier 2006 konnte nach drei Monaten (d.h. bevor das Cross-over-Design einsetzte), bei 32% (0,3 mg) beziehungsweise 21% (0,5 mg) der Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden, ein *Sehgewinn von 15 Buchstaben oder mehr* verzeichnet werden. In der Gruppe mit der herkömmlichen Behandlung trat zu diesem Zeitpunkt bei keinem Patient ein Sehgewinn ein.

Morphologische Veränderung (Tabelle 16)

Vergleicht man Patienten, die mit Ranibizumab und PDT beziehungsweise mit einer Scheininjektion behandelt wurden, dann zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich CNV Gesamtgröße und Leckagegröße zugunsten von Ranibizumab [ANCHOR 2006, MARINA 2006, PIER 2008]. Dieser signifikante Vorteil konnte nach drei Monaten in der Studie von Heier 2006 nur für den Parameter Leckagegröße (unter der Anwendung von 0,3 mg Ranibizumab) gezeigt werden.

Unerwünschte Wirkungen (Tabelle 17)

Schwere okuläre unerwünschte Wirkungen (Endophthalmitis und Uveitis)

Die monatliche intravitreale Injektion mit dem VEGF Antikörper Ranibizumab ging mit ***Endophthalmitis*** (ANCHOR 2006: 2,1% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 0% [PDT]; MARINA 2006: 1,3% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 0% [Sham]) und schwerer ***Uveitis*** einher (ANCHOR 2006: 0,7% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 0% [PDT]; MARINA 2006: 1,3% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 0% [Sham]). Bei verlängerten Injektionsabständen traten diese unerwünschten Wirkungen jedoch nicht auf [PIER 2008]. Die Dosisfindungsstudie von Rosenfeld 2006 berichtet über keine schweren okulären Nebenwirkungen. Allerdings ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass es sich um eine Studie mit kleiner Patientenzahl handelt und zudem die Injektionen in größeren Abständen gegeben wurden. Die Möglichkeit der Erfassung seltener unerwünschter Ereignisse war daher per se gering.

Milde bis moderate okuläre unerwünschte Wirkungen

Neben den oben genannten schweren unerwünschten Ereignissen, die zur Erblindung führen können, werden häufig ***reversible milde bis moderate okuläre Entzündungen*** (ANCHOR 2006: 17,1% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 3,5% [PDT]; Heier 2006: ohne Zahlenangabe) und ***geringfügige Blutungen an der Einstichstelle*** beschrieben [Heier 2006, Rosenfeld 2006]. Auch wird in allen Studien über eine ***reversible Erhöhung des intraokulären Drucks*** berichtet. Die ANCHOR 2006 Studie zeigte eine signifikante Zunahme der ***Katarakthäufigkeit*** in der 0,5 mg Ranibizumab Gruppe im Vergleich zu PDT Gruppe (25,7% versus 18,9%).

In der Dosisfindungsstudie von Rosenfeld 2006 werden als häufigste unerwünschte Wirkung Entzündungen der Iris und Uvea angegeben (86% der behandelten Patienten), die jedoch nicht als „schwere okuläre Nebenwirkung" eingestuft wurden. Auch trat eine Iridozyklitis relativ häufig auf (83% der behandelten Patienten). Weitere milde bis moderate okuläre unerwünschte Wirkungen, die in der Dosisfindungsstudie von Rosenfeld 2006 aufgetreten sind, sind in Tabelle 17 gelistet.

Schwere nicht okuläre Nebenwirkungen

Als schwere nicht okuläre Nebenwirkungen werden

- ***arterielle Thromboembolien*** (im Vergleich zu PDT traten sie unter Ranibizumab 0,5 mg nach den ersten 12 Monaten doppelt so häufig auf [4,3%, ANCHOR 2006]; nach weiteren 12 Monaten war jedoch eine Abnahme dieses unerwünschten Ereignisses zu verzeichnen [Ranibizumab 0,5 mg: 1,6% versus PDT: 2,3%]),
- ***schwere extraokuläre Blutungen*** *wie gastrointestinale Blutungen und subdurale Hämatome nach Trauma,* (im Vergleich zu PDT traten sie nach 24 Monaten unter Ranibizumab 0,5 mg dreimal so häufig auf [2,1%, ANCHOR 2006]) *und*
- ***arterielle Hypertonie*** (ein Patient [1,7%, PIER 2008]) beschrieben.

Auch zeigte sich nach 24 Monaten in zwei Studien eine Tendenz zu einem leicht, aber statistisch nicht signifikant, erhöhten Risiko für einen ***Myokardinfarkt*** (ANCHOR 2006: 3,6% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 1,4% [PDT]) oder ***Schlaganfall***

(MARINA 2006: 2,5% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 0,8% [Sham]) in der hochdosierten Ranibizumab Gruppe.

Weitere Therapieziele (vision related functions)

In einer Studie [MARINA 2006, Publikation Chang 2007] wurden mit Hilfe des „*National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (NEI VFQ-25)*“ Instruments [24] Angaben zu subjektiven sehverwandten Endpunkten (nach 12 und 24 Monaten) gemacht. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden, für die Endpunkte *Aktivitäten in der Nähe, Aktivitäten in der Ferne, Abhängigkeit im Alltag, Autofahren, geistige Leistungsfähigkeit, Sehen (allgemein), soziales Verhalten, Farbensehen, Sehen in der Peripherie* signifikant bessere Ergebnisse erzielten als Patienten, die eine Scheininjektion erhielten.

Die anderen Studien enthalten keine Angaben zu diesem Endpunkt.

Zusammenfassende Bewertung

Die eingeschlossenen randomisierten Studien zu Ranibizumab zeigen, dass sich bei über 90% der behandelten Patienten eine Stabilisierung der Sehschärfe unter Ranibizumab erreichen lässt und eine Verbesserung der Sehschärfe erzielt werden kann (Anteil an Patienten mit Sehgewinn ≥15 Buchstaben nach 24 Monaten: Ranibizumab 0,3 mg: 34,0%; 0,5 mg: 41,0% und PDT: 6,3% [ANCHOR 2006]; Ranibizumab 0,3 mg: 26,1%; 0,5 mg: 33,3% und Sham: 3,8% [MARINA 2006]). Die Sehschärfeverbesserung wird in den ersten 3 Monaten der Therapie erzielt (bei monatlichen Injektionen) und bleibt dann im weiteren Verlauf (21 Monate) stabil, unter der Voraussetzung, dass die Injektionen von Ranibizumab weiter monatlich erfolgen. In der PIER Studie war in den ersten drei Monaten (bei monatlicher Behandlung) ebenfalls ein Anstieg der Sehschärfe zu verzeichnen, die jedoch unter Injektionen mit verlängertem Behandlungsabstand kontinuierlich abnahm und nach 12 Monaten den Ausgangswert erreichte.

In einzelnen Fällen ging die monatliche intravitreale Injektion mit dem VEGF Antikörper Ranibizumab mit schweren okulären (Endophthalmitis und schwerer Uveitis) und nicht okulären (arterielle Thromboembolien, arterielle Hypertonien, extraokulären Blutungen, Myokardinfarkt und Schlaganfall) unerwünschten Ereignissen einher.

Eine weitere zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse im Sinne einer Metaanalyse konnte aufgrund der Heterogenität der CNV Subgruppen und der verschieden Vergleichsbehandlungen nicht durchgeführt werden.

3.2.5.2 Bevacizumab / RCTs

Ergebnisse zu den Therapiezielen Sehschärfe und morphologische Veränderungen der eingeschlossenen randomisierten Studien zu Bevacizumab sind in Tabelle 18 dargestellt. Ergebnisse zu unerwünschte Wirkungen werden in Tabelle 19 aufgeführt.

Sehschärfe (Tabelle 18)

Stabile Sehschärfe (Sehverlust von < 15 Buchstaben auf der ETDRS Tafel)

Bevacizumab (2,5 mg) ist bei Patienten mit vorwiegend klassischer CNV bezüglich des primären Outcome-Parameters *Sehverlust von weniger als 15 Buchstaben nach sechs Monaten* im direkten Vergleich der PDT überlegen (100% vs 73,3%) [Bashshur 2007]. In den übrigen drei RCTs zu Bevacizumab wurden zu diesem Endpunkt keine Angaben gemacht [Lazic 2007, Hahn 2007, Weigert 2008].

Zugewinn an Sehschärfe (*Sehgewinn ≥ 15 Buchstaben auf der ETDRS Tafel)*

Neben einen stabilen Visus, zeigte die Studie von Bashshur 2007 auch, dass unter Bevacizumab im Vergleich zu PDT der Patientenanteil mit einem *Sehgewinn von 15 Buchstaben oder mehr*, signifikant erhöht ist (50% vs 16,7%).

Zugewinn an Sehschärfe (*Angabe der Sehschärfe in verschiedenen Einheiten))*

In einer weiteren Studie zeigte sich bei den okkulten Formen (ohne klassischen Anteil) und minimal klassischen Formen der CNV eine Überlegenheit gegenüber der PDT nach drei Monaten (Differenz der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert: Bevacizumab [1,25 mg]: +0,079 logMAR; PDT: -0,012 logMAR) [Lazic 2007].

Signifikante Vorteile zugunsten von Bevacizumab (für eine Dosierung von 1,0 mg) fanden sich auch im Vergleich zu den Kombinationstherapien (Bevacizumab [+12 Buchstaben] *vs* reduzierte PDT [-0,5 Buchstaben] oder standard PDT [-7 Buchstaben] + intravitreales Triamcinolon) nach drei Monaten [Hahn 2007].

In der Studie von Weigert 2008 betrug die Visuszunahme +11 Buchstaben unter Bevacizumab während in der Kontrollgruppe (PDT+intravitreales Triamcinolon) keine Visusänderung nach sechs Monaten eintrat [Weigert 2008].

Morphologische Veränderung (Tabelle 18)

In den Studien, in denen die Patienten mit Bevacizumab und PDT als Monotherapie behandelt wurden, zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Abnahme der Netzhautdicke zugunsten von Bevacizumab [Bashshur 2007, Lazic 2007]. Dieser signifikante Vorteil zeigte sich jedoch nicht in den Studien, die eine Kombinationstherapie als Vergleichsbehandlung einsetzten [Hahn 2007, Weigert 2008].

Unerwünschte Wirkungen (Tabelle 19)

In drei der vier randomisierten klinischen Studien traten unter der Anwendung von intravitrealen Bevacizumab weder okuläre noch systemische unerwünschte Wirkungen auf [Bashshur 2007, Hahn 2007, Weigert 2008].

Schwere okuläre unerwünschte Wirkungen (Endophthalmitis und Uveitis)

Schwere okuläre unerwünschte Wirkungen (wie zum Beispiel eine Endophthalmitis oder Uveitis) wurden in keiner randomisierten Studie zu Bevacizumab beschrieben.

Milde bis moderate okuläre unerwünschte Wirkungen

Nur in einer Kurzzeitstudie ging die einmalige Anwendung von 1,25 mg intravitrealen Bevacizumab mit einer ***Ablösung des Glaskörpers*** (14,5% der mit Bevacizumab behandelten Patienten versus 7,3% der Patienten, die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden), ***Netzhautriss*** (5,5% der mit Bevacizumab behandelten Patienten und kein Patient aus der Kontrollgruppe) und ***Progression der Katarakt*** (7% der mit Bevacizumab behandelten Patienten versus 5,5% der Patienten, die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden) einher [Lazic 2007]. Darüber hinaus berichteten in der Studie von Lazic 2007 einige Patienten über ein ***kurzzeitiges Verschwommensehen***, dass wenige Tage nach der Injektion wieder verschwand.

Schwere nicht okuläre Nebenwirkungen

Systemische unerwünschte Wirkungen, wie zum Beispiel Infektionen oder Thromboembolien, traten in keiner randomisierten Studie zu Bevacizumab auf.

Es ist anzumerken, dass der Modus der Erfassung von Nebenwirkungen in keiner randomisierten Studie zu Bevacizumab detailliert dargestellt wurde.

Ergebnisse zu weiteren Therapiezielen (vision related functions)

In keiner randomisierten Studie zu Bevacizumab wurden Angaben zu subjektiven sehverwandten Endpunkten - wie zum Beispiel kognitive Leistungsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität - gemacht.

Zusammenfassende Bewertung

Die eingeschlossenen randomisierten Studien zu Bevacizumab zeigen sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten eine Überlegenheit (im Hinblick auf den Endpunkt Sehschärfe und Abnahme der Netzhautdicke) gegenüber einer Photodynamischen Therapie mit Verteporfin als Monotherapie [Lazic 2007, Bashshur 2007]. Die beobachteten Nebenwirkungen scheinen von geringer klinischer Relevanz zu sein (in keiner Studie kam es zu systemischen Komplikationen oder schweren Augenentzündungen wie zum Beispiel einer Uveitis oder Endophthalmitis). Die verhältnismäßig kurzen Nachbeobachtungszeiten (drei oder maximal sechs Monate) und geringen Patientenzahlen (nur in einer Studie wurden mehr als 50 Patienten [55 Patienten pro Gruppe] in die vergleichenden Gruppen eingeschlossen) können jedoch zu einer Unterschätzung der unerwünschten Wirkungen führen. Hinzu kommt, dass der Modus der Erfassung von Nebenwirkungen in keiner Studie detailliert dargestellt wurde. Biometrische Mängel - wie zum Beispiel dass Fehlen einer Intention-to-Treat Analyse oder verblindeten Zielgrößenerhebung – schränken die Ergebnissicherheit vor allem im Hinblick auf die Effektivität der Therapie ein.

Eine weitere zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse im Sinne einer Metaanalyse konnte aufgrund der Heterogenität der Studien (unterschiedlichen Dosierungen, Behandlungsabstände, Kontrollbehandlungen, Nachbeobachtungszeiten und Sehschärfeangabe [logMAR Sehschärfe, Dezimalvisus oder Buchstaben) nicht durchgeführt werden.

3.2.5.3 Bevacizumab / prospektive Fallserien

Ergebnisse zu den Therapiezielen (Sehschärfe und morphologische Veränderungen) und unerwünschten Wirkungen der 11 evaluierten prospektiven Fallserien zu Bevacizumab sind in Tabelle 20 dargestellt.

Sehschärfe (Tabelle 20)

Stabile Sehschärfe (Sehverlust von < 15 Buchstaben auf der ETDRS Tafel)

In zwei der 11 prospektiven Fallserien wurde ein stabiler Visus (Patientenanteil mit Sehverlust < 15 Buchstaben) [Aisenbrey 2007, Bashshur 2008] berichtet. In einer weiteren Publikation wurde angegeben, dass es zu keinem signifikanten Verlust der Sehschärfe kam (ohne Definition des Sehverlusts) [Giansanti 2007].

Zugewinn an Sehschärfe (*Sehgewinn ≥ 15 Buchstaben auf der ETDRS Tafel)*

In der Publikation von Aisenbrey 2007 trat bei 43,3% der eingeschlossenen Patienten ein Sehgewinn von 15 Buchstaben oder mehr, nach drei Monaten auf [Aisenbrey 2007]. Bei Falkenstein 2007 betrug der Anteil der Patienten für das gleiche Zielkriterium und über den gleichen Nachbeobachtungszeitraum 17% (nach sechs Monaten waren es 39%) [Falkenstein 2007] und bei Geitzenauer 15,2% [Geitzenauer 2006]. In der Fallserie von Bashshur 2008 wurde berichtet, dass sich nach 12 Monaten, bei 35,3% der eingeschossenen Patienten ein Sehgewinn von 15 Buchstaben oder mehr einstellte.

Zugewinn an Sehschärfe (*Angabe der Sehschärfe in verschiedenen Einheiten)*

In den übrigen Publikation wurde beim *vorher-nachher* Vergleich unter intravitrealem Bevacizumab eine Verbesserung der Sehschärfe beschrieben [Costa 2006, Abraham-Marin 2007, Bashshur 2006, Chen 2007, Geitzenauer 2006, Lazic 2007a und b]. Die Veränderung der Sehschärfe wurde dabei entweder in Zeilen, logMAR oder Dezimalvisus angegeben (siehe Tabelle 20).

Zu der prospektiven Fallserie (Dosiseskalationsstudie) von Costa 2006 ist anzumerken, dass Patienten, die mit 2,0 mg Bevacizumab behandelt wurden, eine ganze ETDRS Zeile nach drei Monaten hinzu gewannen. Nach einer Gabe von 1,5

mg Betrug die Sehveränderung jedoch nur 0,6 Zeilen und für die niedrigste Dosierung von 1,0 mg lag der Zugewinn bei 0,3 Zeilen.

Morphologische Veränderung (Tabelle 20)

Alle prospektiven Fallserien zu Bevacizumab, in denen als Zielkriterium die *Veränderung der Netzhautdicke* gemessen wurde, zeigten eine signifikante Abnahme beim *vorher-nachher* Vergleich.

Unerwünschte Wirkungen (Tabelle 20)

In fünf der elf prospektiven Fallserien wurden keine unerwünschten Wirkungen der intravitrealen Injektion von Bevacizumab beobachtet [Bashshur 2006 und 2008, Chen 2007, Lazic 2007b, Aisenbrey 2007]. In den übrigen fünf Fallserien kam es zu unerwünschten Wirkungen, welche jedoch von den Autoren in den meisten Fällen als „weniger schwer“ eingestuft wurden. Diese unerwünschten Wirkungen werden im Folgenden unter dem Abschnitt *„milde bis moderate okuläre unerwünschte Wirkungen“* beschrieben.

Schwere okuläre unerwünschte Wirkungen (Endophthalmitis und Uveitis)

Eine Uveitis oder Endophthalmitis wurde in keiner prospektiven Fallserie beschrieben.

Milde bis moderate okuläre unerwünschte Wirkungen

Prozedurbedingte Nebenwirkungen: Falkenstein 2007 berichtet ein seltenes Auftreten von subkonjuntivalen Blutungen an der Injektionsstelle. Auch in der dreiarmigen Dosiseskalationsstudie von Costa 2006 waren die Nebenwirkungen zum Großenteil prozedurbedingt. Es traten *Schmerzen während der Injektion oder subkonjunktivale Blutungen* auf, die höchstwahrscheinlich auf die Anästhesietechnik zurückzuführen sind. [Costa 2006]. Die unerwünschten Wirkungen waren in dieser Studie in allen drei Studienarmen in etwa gleichverteilt (40% bei 1,0 mg; 53,3% bei 1,5 mg und 40% bei 2,0 mg Bevacizumab).

Riss im Retinalen Pigmentepithel und transiente Pigmentepithelveränderung: Bei Giansanti 2007 kam es innerhalb der ersten sechs Monate unter der Anwendung von Bevacizumab (1,25 mg) bei zwei Patienten (7,5%) zu einem Riss im retinalen

Pigmentepithel (diese Patienten haben die Behandlung daraufhin abgebrochen) und bei zwei weiteren Patienten (7,5%) trat eine transiente Pigmentepithelveränderung nach der ersten Injektion auf [Giansanti 2007]. Auch Lazic 2007a berichtet unter der Anwendung von 1,25 mg Bevacizumab über einen Riss im Pigmentepithel bei zwei Patienten (2%) [Lazic 2007].

Glaskörperabhebung: Bei zehn Patienten (10%) kam es außerdem zu einer hinteren Glaskörperabhebung [Lazic 2007a].

Verschwommensehen: Einige Patienten berichten in der Fallserie von Lazic 2007a auch über ein kurzzeitiges Verschwommensehen nach der Injektion, das sich innerhalb weniger Tage wieder zurückbildete.

Leichte Entzündung der Vorderkammer: Abraham-Marin 2007 beschrieb bei acht Augen (20,5% der Patienten) leichte "selbstlimitierende" Entzündungen der Vorderkammer über einen Nachbeobachtungszeitraum von vier Wochen (unter 1,25 mg Bevacizumab) und diskutiert, dass die beschriebenen unerwünschten Wirkungen mit denen bei der Gabe von Ranibizumab und Pegaptanib beschriebenen vergleichbar seien [Abraham-Marin 2007].

Visusverlust: Geitzenhauer 2006 berichtet aus einer relativ kleinen Kohorte von 13 Patienten als Komplikation lediglich einen Visusverlust von -8 und -2 Buchstaben bei zwei Patienten im Verlauf von 12 Wochen [Geitzenauer 2006]. Er betont außerdem, dass in dieser Fallserie keine aus onkologischen Studien beschriebenen Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Schwere nicht okuläre Nebenwirkungen

In den prospektiven Fallserien wurden keine systemischen Komplikationen beschrieben. In vielen Fallserien wurde dieses Ergebnis nur oberflächlich (d.h. in einem Satz) erwähnt [z.B. Costa 2006, Abraham-Marin 2007, Bashshur 2006 und 2008, Chen 2007]. In der prospektiven Fallserie von Giansanti 2006 wurde explizit beschrieben, dass keine zerebrovaskulären Ereignisse, transienten ischämischen Attacken, Myokardininfarkte oder periphere vaskuläre Erkrankungen auftraten [Giansanti 2006]. Auch Lazic 2007b machte genauere Angaben im Hinblick auf systemische unerwünschte Wirkungen. Andere Fallserien untersuchten wiederum nur einzelne systemische Komponenten z.B. Blutdruck [Aisenbrey 2007, Geitzenauer 2006].

Zusammenfassende Bewertung

In keiner bewerteten prospektiven Fallserie zu Bevacizumab kam es zu einer signifikanten Sehverschlechterung beim *vorher-nachher* Vergleich. Systemische Komplikationen oder schwere Augenentzündungen wie zum Beispiel eine Uveitis oder Endophthalmitis wurden nicht beschrieben. Aufgrund der zum Teil kurzen Nachbeobachtungszeiten, unterschiedlichen Injektionsabstände, variierenden Dosierungen und geringen Patientenzahlen in den einzelnen Publikationen müssen die Ergebnisse der prospektiven Fallserien zu Bevacizumab jedoch mit erhöhter Vorsicht interpretiert werden. Methodische Mängel, wie zum Beispiel keine verblindete Zielgrößenerhebung oder Unklarheiten bei der Darstellung des Patientenflusses, schränken die Aussagekraft der prospektiven Fallserien weiter ein.

Eine zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse konnte aufgrund der Heterogenität der Studien (z.B. unterschiedlichen Dosierungen, Behandlungsabstände, Nachbeobachtungszeiten und Krankheitsstadien) nicht durchgeführt werden.

3.2.5.4 Bevacizumab / retrospektive Fallserien

Ergebnisse zu den Therapiezielen (Sehschärfe und morphologische Veränderungen) und unerwünschten Wirkungen der acht evaluierten retrospektiven Fallserien zu Bevacizumab sind in Tabelle 21 dargestellt.

Sehschärfe und morphologische Veränderung (Tabelle 21)

Beim *vorher-nachher* Vergleich kam es in keiner retrospektiven Fallserie, die die Sehschärfe als Zielkriterium bewertete, zu einer signifikanten Sehverschlechterung [Cleary 2008, Goverdhan 2008, Madhusudhana 2007, Moschos 2007]. In der Fallserie von Ach 2006, die das subjektive Empfinden im Hinblick auf eine Sehverbesserung bewertete, berichteten die Patienten eine leichte Sehverbesserung zwei Monate nach Behandlung.

Eine signifikante Abnahme der Netzhautdicke (nach sechs Monaten) wurde in einer Serie beobachtet [Madhusudhana 2007]. In den anderen beiden Publikationen, die dieses Zielkriterium bewerteten, kam es zu keiner signifikanten Reduktion der Netzhautdicke nach drei beziehungsweise sechs Monaten [Cleary 2008, Moschos 2007].

Unerwünschte Wirkungen (Tabelle 21)

Folgende unerwünschte Wirkungen wurden in den retrospektiven Fallserien entweder als primäres Zielkriterium explizit untersucht, oder als Nebenwirkung dokumentiert:

Schwere okuläre unerwünschte Wirkungen (Endophthalmitis und Uveitis)

Endophthalmitis: In der Fallserie von Jonas 2007, die darauf ausgelegt war, die Häufigkeit einer Endophthalmitis zu untersuchen, entwickelte eine 55-jährige Patientin eine infektiöse Endophthalmitis. Die Infektion trat dabei drei Tage nach der zweiten Bevacizumab Injektion auf, die wegen einer Pigmentepithelablösung im Rahmen einer exsudativen AMD erfolgte. Die Autoren dieser retrospektiven Fallserie mit insgesamt 1218 intravitrealen Bevacizumab Injektionen (1,5 mg) bei 625 Patienten schlussfolgern, dass das Risiko, an einer Endophthalmitis zu erkranken,

bei ca. 1:1000 liegt. In den Fallserien von Cleary 2008 und Madhushudhana 2007 kam es hingegen bei jeweils einem Patienten (0,9% der eingeschlossenen Patienten) zu einer Endophthalmitis. Eine hinreichende Erklärung für den großen Unterschied der Inzidenz der Endophthlamitis konnten wir den Publikationen nicht entnehmen.

Weitere okuläre unerwünschte Wirkungen

Risse im retinalen Pigmentepithel: In der retrospektiven Fallserie von Arias 2007 (Zielkriterium: Häufigkeit von Rissen im retinalen Pigmentepithel) entwickelten drei (7,5%) von 40 Patienten mit vorwiegend klassischer CNV nach der ersten intravitrealen Bevacizumab Injektion (1,25 mg) einen Riss im retinalen Pigmentepithel. Einer der drei Patienten wurde in der Serie bereits mit Photodynamischer Therapie behandelt, bei den beiden anderen handelt es sich um nicht vorbehandelte Patienten [Arias 2007]. Risse im retinalen Pigmentepithel wurden auch bei drei Patienten (2,7%) in der Publikation von Cleary 2008 beobachtet. Bei einem der drei Patienten wurde vor der Behandlung mit Bevacizumab (1,25 mg) bereits eine Pigmentepithelablösung, im Zusammenhang mit der feuchten AMD, diagnostiziert. Madhushudhana 2007 berichtet in seiner retrospektiven Fallserie (1,25 mg intravitreales Bevacizumab) über einen Riss im retinalen Pigmentepithel (0,9%).

Submakuläre Blutungen: Goverdhan 2008 berichtet über vier submakulare Blutungen bei zehn Patienten mit einer okkulter CNV mit einer Läsionsgröße von mindestens 15 mm². Bei Patienten mit kleineren Läsionen (<15 mm²) traten in dieser Publikation keine Blutungen auf. Auch in der Fallserie von Cleary 2008 wurden bei 2,7% (drei Patienten) submakulare Blutungen beschrieben.

Schwere nicht okuläre unerwünschte Wirkungen

Systemische Nebenwirkungen sind in einer Fallserie aufgetreten [Wu 2008]. Neben einer ***akuten arteriellen Hypertonie*** (1,5%) kam es zu einem ***zerebrovaskulären Ereignis*** (0,3%), einen ***Myokardinfakt*** (0,3%) und zwei ***Iliakalarterienaneurysmen*** (0,6%). In vier Fallserien, wurde darauf verwiesen, dass keine systemischen Komplikationen unter der Bevacizumab Behandlung beobachtet wurden [Goverdhan 2008, Cleary 2008, Madhushudhana 2007, Moschos 2008]. Drei Publikationen

machten keine Angaben zu möglichen systemischen Komplikationen [Ach 2007, Arias 2007, Jonas 2007].

Besonderheiten der Fallserien von Ach 2007 und Wu 2008

Zu der Fallserie von Ach 2007 ist anzumerken, dass die Darstellung der unerwünschten okulären Wirkungen für alle eingeschlossenen Patienten erfolgte, d.h. das Patientenkollektiv beinhaltet neben Patienten mit feuchter AMD auch Patienten mit diabetischer Retinopathie, therapieresistenten Makulaödem nach Gefäßverschluss und Pigmentblattabhebung. Gleiches gilt für die multizentrische Studie von Wu 2008 (PACORES) Die systemischen unerwünschten Wirkungen wurden in der Fallserie für die 345 Patienten mit feuchter AMD getrennt dargestellt (siehe oben).

Zusammenfassende Bewertung

Beim *vorher-nachher* Vergleich kam es bei keiner der retrospektiven Fallserien, welche die Sehschärfe als Zielkriterium bewertete, zu einer signifikanten Sehverschlechterung. Als unerwünschten Wirkungen wurden schwere Augenentzündungen (Endophthalmitis; in drei Fallserien bei jeweils einem Patienten), Risse im retinalen Pigmentepithel und submakulare Blutungen dokumentiert. Da sich Risse im retinalen Pigmentepithel auch während des natürlichen Verlaufs der AMD entwickeln können, muss die Wertung dieses unerwünschten Ereignisses mit Vorsicht erfolgen. Hinzu kommt, dass eine Fallserie, die dieses unerwünschte Ereignis beschreibt, bereits Patienten mit einer Pigmentepithelablösung eingeschlossen hat [Cleary 2008]. Systemische Nebenwirkungen sind in einer Fallserie, die eine höhere Anzahl an Patienten einschloss, aufgetreten [Wu 2008]. Auch bei den retrospektiven Fallserien schränken die zum Teil kurzen Nachbeobachtungszeiten, geringen Patientenzahlen und unterschiedlichen oder nicht vordefinierten Krankheitsstadien die Aussagen stark ein. Hinzu kommt, dass einige retrospektive Fallserien nur eine vordefinierte unterwünschte Wirkung bewerten, auf mögliche andere wird dabei nicht eingegangen.

Tabelle 16: Ergebnisse Therapieziele / Ranibizumab

Studie	Anteil an Patienten mit Sehverlust <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel (%)	Anteil an Patienten mit Sehgewinn ≥15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel (%)	Anteil an Patienten mit schweren Sehverlust ≥30 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel (%)	Mittlere Veränderung der Sehschärfe nach 12 / 24 Monaten (Buchstaben)	Snellen-Äquivalent *20/40 oder besser / bzw. 20/200 oder schlechter* (%)	Morphologische Veränderung der CNV [Einheit: Papillenflächen]
ANCHOR 2006	***Nach 12 /24 Monaten*** **0,3 mg:** 94,3 / 89,9 **0,5 mg:** 96,4 / 90,0 **PDT:** 64,3 / 65,7 P<0,001[a]	35,7 / 34,0 40,3 / 41,0 5,6 / 6,3 P<0,001[a]	0,0 / 1,4 0,0 / 0,0 13,3 / 16,1 P<0,001[a]	+8,5 / 8,1 +11,3 / 10,7 -9,5 / -9,8 P<0,001[a]	***Nach 12 Monaten*** 31,4 / 22,1 38,6 / 16,4 2,8 / 60,1 P<0,001[a]	***Nach 12 /24 Monaten*** *Veränderung der CNV Gesamtgröße[c]:* 0,3 mg: -0,52 / -0,57 0,5 mg: -0,67 / -0,72 PDT: +0,54 / +0,41 *Veränderung der Leckagegröße[c]:* 0,3 mg: -1,80 / -2,23 0,5 mg: -2,05 / -2,37 PDT: +0,32 / -0,78 P<0,001[a]
MARINA 2006	***Nach 12 / 24 Monaten*** **0,3 mg:** 94,5 / 92,0 **0,5 mg:** 94,6 / 90,0 **Sham:** 62,2 / 52,9 P<0,001[b]	24,8 / 26,1 33,8 / 33,3 5,0 / 3,8 P<0,001[b]	0,8 / 3,4 1,2 / 2,5 14,3 / 22,7 P<0,001[b]	+6,5 / +5,4 +7,2 / +6,6 -10,4 / -14,9 P=0,001[b]	***Nach 12 Monaten*** 34,5 / 14,7 42,1 / 15,0 5,9 / 47,9 P<0,001[b]	<u>*Vergleich: Baseline und 12 bzw. 24 Monatsergebnisse*</u> *Ranibizumab [0,3 u. 0,5 mg]:* -Gesamtgröße der CNV änderte sich nicht wesentlich -Fläche der Leckage nahm jedoch nach 12 Monaten signifikant ab *Sham Gruppe:* -Beide Parameter nahmen signifikant zu Der jeweilige Unterschied zwischen den beiden Ranibizumab-Armen und Sham ist signifikant (Darstellung in der Studie nur als Balkendiagramm, nicht numerisch)
PIER 2008	***Nach 12 Monaten*** **0,3 mg:** 83,3 **0,5 mg:** 90,2 **Sham:** 49,2 *24 Monats-Ergebnisse noch nicht veröffentlicht* P<0,001[b]	11,7 13,1 9,5 Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	k.A.	-1,6 -0,2 -16,3 P≤0,001[b]	k. A. / 23,3 k. A. / 24,6 k. A. / 52,4 P<0,001[b]	*Veränderung der Gesamtgröße der CNV[c]:* 0,3 mg: +0,18 0,5 mg: +0,43 Sham: +2,08 P≤0,001[b] *Veränderung der Leckagegröße[c]:* 0,3 mg: -1,41 0,5 mg: -1,29 Sham: +1,40 P<0,001[b]

Heier 2006	***Nach 3 Monaten*** **0,3 mg:** 64,0 **0,5 mg:** 75,0 **UC:** 81,8 Keine Angaben zum P-Wert	32,0 21,4 0,0 P=0,08 (0,3 vs UC) P=0,16 (0,5 vs UC)	NUR für ≥15 Buchstaben 4,0 3,6 18,2 Nicht signifikant (für 0,3 u. 0,5 vs UC)	+9,4 +9,1 -5,1 P<0,005 (für 0,3 u. 0,5 vs UC)	k. A. /24,0 k. A. /10,7 k. A. /45,5 P=0,26 (0,3 vs UC) P=0,03 (0,5 vs UC)	Veränderung der Gesamtgröße der CNV: 0,3 mg: -0,14 [Flächeneinheiten] 0,5 mg: -0,16 UC: +0,20 Nicht signifikant (für 0,3 u. 0,5 vs UC) Veränderung der Leckagegröße[d]: 0,3 mg: -2,39 0,5 mg: -1,57 UC: +0,03 P=0,003 (0,3 vs UC) P=0,07 (0,5 vs UC)
Rosenfeld 2006 *Dosis-findungs-studie*	***Nach 140 Tagen*** 7 Injektionen: 0,0 9 Injektionen: 0,0 5 Injektionen: 22,2	44,0 44,4. 44,4	k.A.	13,6±8,6 P=0,001 11,9±10,5 P=0,01 5,2±17,6 P=0,4	k.A.	*Veränderung der Gesamtgröße der CNV:* 7 Injektionen: -1,08±1,58 9 Injektionen: -0,36±1,28 5 Injektionen: +0,28±2,98

A: Für alle Dosierungen im Vergleich zu PDT mit Verteporfin.

B: Für alle Dosierungen und Zeitpunkte im Vergleich zu Sham.

C: Differenz im Vergleich zum Ausgangswert, nach 12 Monaten.

D: Einschliesslich Anfärbung des RPEs.

Tabelle 17: Ergebnisse unerwünschte Wirkungen / Ranibizumab

Studie	Okuläre NW	Katarakthäufigkeit	Nicht okuläre NW	Tod	Arterielle Thromboembolien	Extraokuläre Blutung
ANCHOR 2006 *(kumulativ nach 24 Monaten)*	*Schwere okuläre Nebenwirkung:* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 7,3% / 9,3% / 7,7% *Endophthalmitis:* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 0% / 2,1% / 0% *Uveitis:* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 0% / 0,7% / 0% *Netzhautablösung*: 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 1,5% / 0% / 0,7% *Rate intraokulärer Entzündung:* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 11,7% / 17,1% / 3,5% *Intraokulärer Druckanstieg ≥30 mmHg:* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 8,8% / 8,6% / 4,2%	0,3 mg / 0,5 mg / PDT 16,8% / 20,0% / 10,5% P=0,03 zwischen 0,5 mg Ranibizumab und PDT	*Schwere nicht okuläre NW:* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 12,4% / 25,7% / 18,9% *z.B.:* *Myokardinfarkt* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 0,7% / 3,6% / 1,4% Numerischer Unterschied zwischen den Gruppen, jedoch nicht signifikant Die schweren nicht okulären NW beziehen sich auf *arterielle Thromboembolien, Myokardinfarkt u. zerebrovaskuläre Ereignisse* - diese Ereignisse können möglicherweise bei der systemischen Krebstherapie aufteten *Rückenschmerzen* Häufiger unter PDT	0,3 mg / 0,5 mg / PDT 3,6% / 2,1% / 3,5%	0,3 mg / 0,5 mg / PDT 2,2% / 4,3% / 2,1% (nach 12 Monaten) 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 2,4% / 1,6% / 2,3% (nach weiteren 12 Monaten) Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	0,3 mg / 0,5 mg / PDT 8,8% / 9,3% / 4,9% (schwere und „nicht“ schwere) 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 2,9% / 2,1% / 0,7% (schwere) Extraokuläre Blutungen traten in den Ranibizumab Gruppen häufiger auf Unterschied war jedoch nicht signifikant
MARINA 2006 *(kumulativ nach 24 Monaten)*	*Schwere okuläre Nebenwirkung:* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 2,9% / 3,8% / 1,2% *Endophthalmitis*: 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 0,8% / 1,3% / 0,0% *Uveitis:* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 1,3% / 1,3% / 0,0%	0,3 mg / 0,5 mg / Sham 15,5% / 15,5% / 15,7% *Wechsel von Phakie zu Pseudophakie:* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 7,2% /5,1% / 0,0%	*Schwere nicht okuläre NW:* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham Kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf Bluthochdruck, Myokardinfarkt u. Schlaganfall Risiko *z.B.:* *Schlaganfall* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 1,3% / 2,5% / 0,8% => numerisch für 0,5 mg höher, aber nicht signifikant	0,3 mg / 0,5 mg / Sham 2,1% / 2,5% / 2,5%	0,3 mg / 0,5 mg / Sham 4,6% / 4,6% / 3,8%	0,3 mg / 0,5 mg / Sham 8,8% / 9,2% / 5,5%

	Netzhautablösung: 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 0,0% / 0,0% / 0,4% *Netzhauteinriss:* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 0,4% / 0,4% / 0,0% *Glaskörperblutung:* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 0,4% / 0,4% / 0,8% *Linsenschaden*: 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 0,0% / 0,4% / 0,0% *Intraokulärer Druckanstieg ≥30 mmHG:* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 13,0% / 17,6% / 3,4%					
PIER 2008	*Schwere okuläre Nebenwirkung:* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 5,1% / 0,0% / 6,4% *Glaskörperblutung:* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 3,3% / 0,0% / 3,3% *Makulaödem*: 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 1,7% / 0,0% / 3,2% *Keine Endophthalmitis, Uveitis, Netzhautablösung oder Linsenschaden* *Intraokulärer Druckanstieg ≥30 mmHG* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 1,7% / 8,2% / 1,7%	0,3 mg / 0,5 mg / Sham 5,1% / 6,6% / 6,5%	*Schwere nicht okuläre NW:* 0,3 mg / 0,5 mg / Sham 10,2% / 16,4% / 12,9% (Blutungen, arterielle Hypertonie[a])	3 mg / 0,5 mg / Sham 0,0% / 0,0% / 0,0%	0,3 mg / 0,5 mg / Sham 0,0% / 0,0% / 1,6	0,3 mg / 0,5 mg / Sham Keine Angaben
Heier 2006	*Schwere okuläre Nebenwirkung:* Iridozyklitis, Endophthalmitis, Zentralvenenverschluss 0,3 mg / 0,5 mg / herkömmliche Behandlung 4,0% / 3,6% / 0,0%					

	Vorübergehender Anstieg des IOP um 22,6% *nach Ranibizumabbehandlung* *Häufigste Nebenwirkungen unter R:* Reversible Entzündungen (mild bis moderat) Geringfügige Blutung an der Einstichstelle					
Rosenfeld 2006 *Dosisfindungs-studie*	*Schwere okuläre Nebenwirkung:* Nicht aufgetreten *Häufigste Nebenwirkungen:* *(Angaben beziehen sich auf alle Patienten):* Entzündungen der Iris und Uvea: 86% Iridozyklitis: 83% Iritis: 41% Bindehautblutung: 45% Reduzierte Sehschärfe: 24% Konjunktivale Hyperämie: 7% Augenschmerzen: 7% Vitreous disorder: 14% Glaskörperabhebung: 7% Glaskörpertrübungen: 7% Vitritis: 10% Netzhautblutung: 7% Zunahme des Augendrucks: 28% Reaktion auf die Injektion: 72% (Rötung, Blutung)	Kataraktprogression: 7%	*Leichte nicht okuläre NW:* Herzgeräusche: 21% Periphere Ödeme: 21% *Moderate nicht okuläre NW:* Eine Episode von Bronchopneumonie *Schwere nicht okuläre NW:* Subduralhämatom (begann 388 Tage nach Ende der Behandlung) und hat sich nach 2 Wochen wieder zurückgebildet Keine Antikörper			
A: Arterielle Hypertonie bei Patienten, die vor der Behandlung einen normalen Blutdruckwert hatten.						

Tabelle 18: Ergebnisse Therapieziele (RCTs) / Bevacizumab

Studie	Patientenanteil mit Sehverlust <15 Buchstaben	Patientenanteil mit Sehgewinn ≥15 Buchstaben	Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (Differenz zum Ausgangswert)	Veränderung der Netzhautdicke (Differenz zum Ausgangswert)	Weitere Ergebnisse
Bashshur 2007	***Nach 6 Monaten***[a] **2,5 mg:** 100,0% **PDT:** 73,3% P=0,002[b]	50,0% 16,7% P=0,007[b]	+0,126[a] (Dezimalvisus) -0,051 *P<0,001*[b] Primäres Zielkriterium	-111 µm -62 µm P=0,002[b] Primäres Zielkriterium	Mittlere Anzahl an Behandlungen (nach 6 Monaten) 2,4 2,3
Lazic and Gabric 2007	k.A.	k.A.	***Nach 3 Monaten*** **1,25 mg:** 0,079 (logMAR Sehschärfe) **PDT:** -0,012 **(COMB:** 0,223) *P<0,0001*[b] Primäres Zielkriterium	-34,0 µm -50,5 µm (-59,6 µm) *P<0,0001*[b] Primäres Zielkriterium	
Hahn 2007	k.A.	k.A.	***Nach 3 Monate*** **1,0 mg:** +12,0 (B) (P<0,01) **S-PDT+IVTA:** -7,0 (P=0,6) **R-PDT+IVTA:** -0,5 (P<0,9) *Visusdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen signifikant*	-138 µm (P<0,05) -132 µm (P<0,05) -78 µm (P<0,05) P>0,05[b]	3 Bevacizumab Injektionen
Weigert 2008	***Nach 6 / 12***[c] ***Monaten*** **1,0 mg:** 14% / 21% **PDT+IVTA:** 36% / 50%	***Nach 6 / 12***[c] ***Monaten*** **1,0 mg:** 36% / 29% **PDT+IVTA:** 21% / 7%.	***Nach 6 / 12***[c] ***Monaten*** **1,0 mg:** 11 / +15 (B) (P<0,01) **PDT+IVTA:** k.Ä. / -3 (P>0,05) P=0,03[b] Primäres Zielkriterium	***Nach6 / 12***[c] ***Monaten*** -118 / -113 µm (P<0,005) -104 / -72 µm (P<0,005) P>0,3[b] Sekundäres Zielkriterium	Mittlere Anzahl an Injektionen nach 6 / 12 Monaten 4,5 / 6,8 1,9 / 1,9

k.Ä.: keine Änderung. B: Buchstaben.

A: Es werden in der Publikation auch Ergebnisse nach 3 Monaten dargestellt, jedoch weisen die 6-Monats-Ergebnisse eine höhere Signifikanz auf.

B: Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.

C: 12-Monatsergebnisse wurden in der Studie von Sacu 2009 dargestellt; siehe Anhang: Literaturzitate, die durch eine Nachrecherche, durchgeführt vom Bundesverband der Deutschen Ophthalmochirurgen e.V. (BDOC), identifiziert wurden.

Tabelle 19: Ergebnisse unerwünschte Wirkungen (RCTs) / Bevacizumab

Studie	Okuläre Nebenwirkung	Systemische Nebenwirkungen	Veränderungen der arteriellen Hypertonie	Weitere nicht okuläre Nebenwirkungen
Bashshur 2007	In keiner der beiden Gruppen traten okuläre Komplikationen auf	In keiner Gruppe kam es zu systemischen Komplikationen	In keine Gruppe kam es zu Veränderungen des Blutdrucks	Keine Veränderung der Urinanalyse oder des Blutbilds
Lazic 2007	*Netzhauteinriss:* 3 Patienten unter Bevacizumab (5,5%) *Ablösung des Glaskörpers:* 8 Patienten unter Bevacizumab (14,6%) 4 Patienten unter COMB (7,3%) *Katarakt Progression:* 4 Patienten unter Bevacizumab (7,3%) 3 Patienten unter COMB (5,5%) Keine zusätzliche Anti-Glaukom Therapie war erforderlich In keiner Gruppe traten Entzündungen, Infektionen, Thromboembolien oder okuläre Toxizität auf Einige Patienten berichteten kurzzeitiges Verschwommensehen nach der Injektion, dass nach wenigen Tagen wieder verschwand Anscheinend keine unerwünschten Wirkungen unter der Anwendung von PDT (als Monotherpie)	k. A.	k. A.	k. A.
Hahn 2007	Alle intravitrealen Injektionen verliefen komplikationslos, d.h.: Hinweise auf eine intraokuläre Entzündung oder andere postoperative Komplikationen fanden sich nicht Keiner der behandelten Patienten zeigte mit iv Injektion assoziierte Nebenwirkungen wie Netzhautablösung, Endophthalmitis oder Linsenverletzungen Nebenwirkungen wie okuläre Hypertension/Glaukom oder vermehrte Linsentrübungen waren nicht feststellbar	In keiner der Gruppen kam es zu systemischen Nebenwirkungen	k.A.	k. A.
Weigert 2008 *nach 6 und 12 Monaten identisch*	In keiner der beiden Gruppen traten schwere okuläre Komplikationen -wie z.B. eine traumatisierende Katarakt, Netzhautablösung, Endophthalmitis, schwere Augenentzündung- auf. Zwei Patienten aus der PDT+IVTA Gruppe hatten einen leicht erhöhten Augendruck eine Woche nach der ersten Injektion, aber kein Patient aus der Bevacizumab Gruppe. Keine signifikante Katarakt-Progression	In keiner Gruppe kam es zu systemischen Nebenwirkungen		

Tabelle 20: Ergebnisse (prosp. Fallserien) / Bevacizumab

Studie	Patientenanteil mit Sehverlust <15 / Sehgewinn ≥15 Buchstaben	Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (Differenz zum Ausgangswert)	Veränderung der Netzhautdicke (Differenz zum Ausgangswert)	Weitere Ergebnisse	Nebenwirkungen
Costa 2006	k.A. / k.A.	1,0 mg: +0,3 Zeilen 1,5 mg: +0,6 Zeilen 2,0 mg: +1,0 Zeile P=0,02		Unveränderte Läsionsfläche: 79,1% Abnahme der Läsionsfläche: 74,4%	Konjunktivale Hyperämie: 37,8% Subkonjunktivale Blutung: 37,8% (höchstwahrscheinlich auf die Anästhesietechnik zurückzuführen , Blutergüsse nach einer Woche post OP aufgelöst) Schmerz während der Injektion: 17,8% Keine Entzündung, Uveitis, Endopthalmitis oder okuläre Toxizität Keine signifikante Veränderung des Blutdrucks und Augendrucks und des Linsen-Status Summiert man alle aufgetretenen Ereignisse ergeben sich folgende Werte: 1,0 mg: 40% 1,5 mg: 53,3% 2,0 mg: 40% Mehrheit der Ergebnisse war weniger schwerwiegend und prozedurbedingt. Keine systemischen Arzneimittelnebenwirkungen
Abraham-Marin 2007	k.A. / k.A.	0,3 logMAR *(Verbesserung)* P=0,002	-141 µm P<0,001	<u>Veränderung im Angiographiebefund:</u> Inaktivierung: 56,4% Persistierende Fluoreszein-Leckage: 43,6%	Es traten keine schweren Nebenwirkungen auf Leichte Entzündung der Vorderkammer: 8 Augen Subkonjunktivale Blutung: 3 Patienten Keines der UW erforderte eine spezielle Zusatzbehandlung UW verliefen „selbstlimitierend“ Autoren diskutieren, dass die beschriebenen UW mit denen von Ranibizumab und Pegaptanib vergleichbar sind

Aisenbrey 2007	3,8% (ETDRS) / 43,3% (ETDRS) <u>Weitere Anmerkung:</u> 13,3% zeigten eine Verschlechterung von 1 oder 2 Reihen[a] 3,8% zeigten Verbesserung von 6 Reihen 23,3% zeigten Verbesserung von 1 oder 2 Reihen 11,5% zeigten keine Veränderung	+1,9 Zeilen P=0,06	-190 µm P<0,001	<u>Veränderung im Angiographiebefund</u>: Fluoreszein-Leckage: nahm innerhalb der ersten Woche ab, dann über 12 Wo. stabil <u>Reinjektion</u>: 1-2 Injektionen (im Durchsnitt 1,6) innerhalb 12 Wochen (Median Intervall: 8 Wochen) Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Visus und Reinjektion	Es traten keine schweren okulären oder systemischen Nebenwirkungen auf Kein signifikanter erhöhter Blutdruck oder Augendruck Keine Endophthalmitis oder retinale Toxizität Keine intraokulären Entzündungen oder Uveitis
Bashshur 2006	k.A. / k.A.	+0,174 (Dezimalvisus) P<0,001	-151 µm P<0,001	76% zeigten eine Auflösung der subretinalen Flüssigkeit	Es wurden keine okulären (Endopthalmitis, Glaskörpereinblutungen oder Netzhautablösung) oder systemischen Nebenwirkungen beobachtet Keine signifikante Zunahme des Augendrucks Keine Katarakt Progression Kein Anstieg des Blutdrucks Keine thromboembolischen Ereignisse
Bashshur 2008	92,2% / 35,3%	+7,4 Buchstaben (~1,5 Zeilen) P=0,004	-99,6 µm P<0,001	Abnahme des größten linearen Durchmessers (GLD) der Läsion: -267 µm, P=0,009 Es gab <u>keinen Zusammenhang</u> zwischen Läsionstyp und Sehschärfe nach der Behandlung, GLD, CRT und Anzahl der Folgeinjektionen Signifikanter Zusammenhang zwischen Visuszunahme und	Es wurden keine okulären oder systemischen Nebenwirkungen beobachtet Stabiler Blutdruck (lediglich ein Patient berichtete über einen Blutdruckanstieg 4 Monate nach der 2. Injektion) Blutbild und Urin-Analyse zeigten keine großen Änderungen während der ersten 12 Monate Keine thromboembolischen Ereignisse (sowohl systemisch als auch okulär)

				Abnahme der Netzhautdicke <u>Reinjektion</u>: Durchschnittlich wurden 3,4 Injektionen innerhalb von 12 Monaten verabreicht	
Chen 2007	k.A. / k.A.	+0,13 (Dezimalvisus)[b] P<0,001	-41 µm [b] P<0,001	Mittlere Anzahl an Injektionen: 0,5 Injektionen/Patient/Monat (0,5 per patient-months)	Es wurden keine signifikanten okulären oder systemischen Nebenwirkungen beobachtet Keine Uveitis, Glaukom, Endophthalmitis oder systemische kardiovaskuläre Ereignisse
Falkenstein 2007	k.A. / 17% (3 Monaten) 39% (6 Monate)	*Nach 3 Monaten*: +1,5 Zeilen P=0,0009 *Nach 6 Monaten:* +2,2 Zeilen P=0,0004	*Nach 3 Monaten:* -90,9 µm P=0,0037 *Nach 6 Monaten:* -73,72 µm P= 0,051	Mittlere Anzahl an Injektionen: 3,6±1,14	Es kam zu keinen unerwünschten Ereignissen *Insbesondere:* Kein Fall von Endophthalmitis, Netzhautablösung, Netzhautriss oder Uveitis Seltenes Auftreten von subkonjunktivaler Blutung an der Injektionsstelle Augendruck 15 min nach Injektion: <30mmHg (bei allen Patienten)
Giansanti 2007	k.A. / k.A.	Kein signifikanter Verlust der Sehschärfe	-68 µm P<0,01	Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion: +99 µm, P=0,59 <u>Reinjektion:</u> 20 Patienten erhielten 3 Injektionen 2 Patienten erhielten nur 1 bzw 2 Injektionen, da Nebenwirkungen auftraten (RP Riss)	Transiente Pigmentepithelveränderung (bei 2 Patienten, ein Tag nach der ersten Injektion) Riss im RPE (bei 2 Patienten, diese Patienten wurden daraufhin nicht weiter behandelt) Keine Endophthalmitis, Katarakt-Progression, Netzhautablösung oder okuläre Entzündung Keine thromboembolischen Ereignisse wie zerebrovaskuläre Ereignisse, transiente ischämische Attacken, Myokardinfarkte oder periphere vaskuläre Erkrankungen Keine Hypertonie Keine klinisch signifikanten Laborwertveränderungen Kein signifikanter Gesichtsfeldverlust oder Endothelzellenschwund
Geitzenauer 2006	k.A. / 15,2%	+8,3 Buchstaben P=0,0147	-153,8 µm P=0,0019	FA-dokumentierte Leckage war nach drei Monaten bei allen	Keine schwerwiegenden Komplikationen Zwei Patienten erfuhren einen geringen Visusverlust (-8 und -2 Buchstaben)

				Patienten nicht nachweisbar oder deutlich reduziert	Kein Hinweis auf eine intraokuläre Entzündungsreaktion Kein signifikanter Anstieg des durchschnittlichen systolischen oder diastolischen Blutdrucks Keine aus onkologischen Studien beschriebenen Nebenwirkungen
Lazic und Gabric 2007a	k.A. / k.A.	+1,29 Reihen P=0,001	-56 µm P=0,01	Gesamt-Makula-Volumen: -0,8 mm³, P<0,0001 1-4 Injektionen innerhalb der Nachbeobachtung von im Median 4,5 Monaten Kein Unterschied im Hinblick auf den Behandlungserfolg zwischen den Subtypen	Riss im Pigmentepithel: Bei 2 Patienten mit schwerer Pigmentepithelablösung Hintere Glaskörperabhebung: 10 Patienten Keine Entzündungsreaktion, Infektion, thromboembolische Ereignisse oder okuläre Vergiftung Keiner der Behandelten musste nach Therapiebeginn neu mit einem Anti-Glaukompräparat therapiert werden Einige Patienten berichteten über Verschwommensehen nach der Injektion, dass sich innerhalb weniger Tagen wieder zurückbildete Keine schwere Kataraktprogression (bei 9 Patienten wurde eine Katarakt Operation während des Studienzeitraums durchgeführt)
Lazic 2007b	k.A. / k.A.	+1,32 Reihen P=0,001	-51 µm P=0,01	Gesamt-Makula-Volumen: -0,84 mm³, P<0,0001 Durchschnittliche Injektionshäufigkeit nicht angegeben	Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet Kein Patient entwickelte eine Entzündung oder Infektion, thromboembolische Ereignisse oder eine okuläre Vergiftung Es war keine topische Anti-Glaukom Therapie erforderlich Einige Patienten berichteten über leichtes Verschwommensehen nach der Injektion, dass sich innerhalb weniger Tagen wieder zurückbildete Keine schwere Kataraktprogression (bei 9 Patienten wurde eine Kataraktoperation während des Studienzeitraums durchgeführt

RPE: Retinale Pigmentepithelablösung.

A: Patienten mit Verschlechterung zeigten eine CNV mit einem signifikanten Anteil einer Fibrose und einen schweren Verlauf, oder sie hatten eine Folgeinjektion verweigert.

B: Wert nach 14 Wochen blieb stabil bis Woche 22.

Tabelle 21: Ergebnisse (retrosp. Fallserien) / Bevacizumab

Studie	Patientenanteil mit Sehverlust <15 / Sehgewinn ≥15 Buchstaben	Veränderung der Sehschärfe (Differenz zum Ausgangswert)	Veränderung der Netzhautdicke (Differenz zum Ausgangswert)	Weitere Ergebnisse	Nebenwirkungen
Ach 2007	k.A. / k.A.	+4,6 Buchstaben P<0,01	k.A.	Subjektives Empfinden (Sehverbesserung) von 0,11 Punkte auf Ratingskala P>0,05	Die unerwünschten Ereignisse beziehen sich auf alle eingeschlossenen Patienten (d.h. nicht nur auf Patienten mit exsudativer AMD): Gereiztes, rotes Auge (7%) Akuter Augendruckanstieg (2,3%) Subretinale Blutung (2,3%)
Arias 2007	k.A. / k.A.				Drei Patienten entwickelten einen Riss im RPE (7,5%) (nach der ersten Injektion)
Cleary 2008	Nach 6 Monaten: 84% / k.A.	+5 Buchstaben	Keine signifikante Abnahme der Netzhautdicke	Mittlere Anzahl an Injektionen: 1,7 Subgruppenanalyse zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Sehschärfe und CNV-Typ Kein Unterschied zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten P. Studie zeigt große Mängel -z.B. Zahlenangaben nicht konsistent (in der Publikation wird angegeben, dass bis auf 2 P alle zur NB nach 9 Monaten kamen, Daten wurden jedoch nur von 29 P präsentiert) -keine Einschlusskriterien angegeben	Bei keinem Patient kam es zu einem Anstieg des Augendrucks, okulärer Toxizität oder Uveitis Es traten keine systemischen Nebenwirkungen wie Thrombosen oder Hypertensionen auf Es kam zu 7 okulären Nebenwirkungen: 1 P Endophthalmitis (0,9%) 3 P Submakulare Blutungen (2,7%) 3 P RPE Risse (2,7%)
Goverdhan 2008	Nach 6 Monaten: 89% / 15%	+4 Buchstaben		Mittlere Anzahl an Injektionen: 1,4 Kein Unterschied in der Demographie, Anzahl der	Neue submakulare Blutungen in 4 von 10 P mit CNV ≥15mm² (Blutungen entwickelten sich nach 14 Tagen [Median]) Bei CNV Läsionen <15 mm² traten keine Blutungen auf

				Injektionen und Nachbeobachtungszeit zwischen den 3 Subgruppen (mit unterschiedlicher Läsionsgröße) Kein signifkanter Zusammenhang zwischen Läsionsgröße und ETDRS Sehschärfe Fallzahlplanung durchgeführt	Es traten keine systemischen Komplikationen auf
Jonas 2007	k.A. / k.A.	k.A.	k.A.	Insgesamt wurden 1218 Injektionen durchgeführt (davon 534 Reinjektionen)	Eine infektiöse Endophthalmitis (3 Tage nach zweiter Injektion [bei RPE Abhebung]) Die anderen Augen zeigten keine Anzeichen einer infektiösen oder nicht-infektiösen Endophthalmitis *Zusammenfassend:* Risiko einer infektiösen E. nach 1,5 mg iv = 1 von 1000 (dieser Wert ist vergleichbar mit Anzahl von E. bei Triamcinolone u. Ranibizumab)
Madhusudhana 2007	Nach 6 Monaten: 88% / 22,8%	+5,6 Buchstaben P=0,09	-87 µm P<0,0001		1 Endophthalmitis (non-compliant Patient) (0,9%) 1 RPE Riss (0,9%) Es traten keine systemischen Komplikationen, wie zum Beispiel Thromboembolien, auf
Moschos 2007	k.A. / k.A..	Nach 3 Monaten Keine signifikante Sehverbesserung	-43 µm Nicht significant	*Anmerkung:* In Studie wird berichtet, dass die Abnahme der Netzhautdicke nach 1 Monat eine hohe Signifikanz zeigte	Es sind keine okulären und systemischen Nebenwirkungen aufgetreten Mittlere Augendruck zeigte keine signifikante Änderung nach 3 Monaten
Wu 2008	k.A. / k.A.	k.A	k.A	Mittlere Anzahl an Injektionen: 3,3	*Okuläre Nebenwirkungen (gesamtes Patientenkollektiv mit 4303 Injektionen)*: 838 subkonjunktivale Blutungen (19,5%) 7 Anstieg des IOD (0,16%) 7 Endophthalmitis (0,16%) 7 Traktionsamotio (0,16%) 4 Uveitis (0,09%) je 1 (0,02%) vorübergehende Hypotonie, rhegmatogene Amotio, Glaskörperblutung

					Systemische Nebenwirkungen (beziehen sich auf 345 Patienten mit AMD): 5 akute arterielle Hypertonie (1,45%) 1 zerebrovaskuläres Ereignis (6 Wochen nach Injektion) (0,29%) 1 Myokardinfarkt (0,29%) 2 Iliakalarterienaneurysmen (0,58%)
A: Reinjektion erfolgte nach der 12-wöchigen Nachbeobachtungsperiode.					

4 Vergleich (Bevacizumab / Ranibizumab)

4.1 Direkter Vergleich

Ergebnisse aus Studien zum direkten Wirksamkeitsvergleich (Ranibizumab versus Bevacizumab) liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vor. RCTs zum direkten Vergleich werden z. Zt. in Großbritannien (IVAN Studie), USA (CATT Studie), Österreich (MANTA Studie), Niederlande (EQUAL Studie) und Deutschland (VIBERA Studie) durchgeführt (siehe auch Tabelle 22). Das voraussichtliche Ende der IVAN und VIBERA Studie ist für das Jahr 2010 geplant. Die Studie, die in den USA durchgeführt wird, soll im Jahr 2011 abgeschlossen werden. Keine Angabe zum voraussichtlichen Ende liegen für die Studien aus Österreich und den Niederlanden vor.

Die momentan laufenden Studien untersuchen verschiedene Behandlungsschemata (Tabelle 23). Sowohl in der IVAN als auch in der CATT Studie erhalten die Patienten monatliche Injektionen, der geplante Beobachtungszeitraum beträgt 24 Monate. (Schema 1). Zusätzlich wird in beiden Studien ein Teil der Patienten nach einem variierenden Behandlungsschema behandelt (Schema 2). Patienten der MANTA und EQUAL Studie erhalten drei intravitreale Injektionen im Abstand von vier Wochen.

Weitere Injektionen erfolgen dann in Abhängigkeit des Befundes, nur bei Krankheitsprogression.

In der VIBERA Studie wird bereits nach der ersten Injektion die Krankheitsprogerssion erfasst, nur bei Krankheitsprogression erfolgen weitere monatliche Injektionen.

Die dargestellten Studien schliessen zwischen 284 [EQUAL Studie) und 1200 [CATT Studie) Patienten ein. Unerwünschte Wirkungen werden in allen Studien als sekundärer Endpunkt evaluiert. Die CATT Studie machte detaillierte Angaben zu vorabdefinierten unerwünschten Ereignissen, hierzu gehören die Inzidenz von Endophthalmitis, Netzhautablösung, Katarakt und Uveitis.

Erste Ergebnisse der momentan laufenden vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ranibizumab und Bevacizumab werden Ende 2010 erwartet. Da diese Studien größere Patientenzahlen und eine Beobachtungsdauer von

mindestens 12 Monaten beinhalten werden, sollte eine valide Nutzenbewertung der beiden VEGF-Antikörper möglich werden. Auch diese Studien werden keine ausreichenden Daten zu seltenen, schweren unerwünschten Wirkungen, insbesondere bei Langzeittherapien, liefern. Gemäß den bisher veröffentlichten Studiendaten muss angenommen werden, dass die Verbesserung der Sehschärfe nur aufrechterhalten werden kann, wenn weiter regelmäßig im Abstand von vier Wochen intravitreal Ranibizumab injiziert wird. Die momentan laufenden Studien adressieren verschiedene Behandlungsschemata, es bleibt abzuwarten, ob „individuelle“ Therapien mit längeren Applikationsabständen, gleiche Effekte erzielen werden wie monatliche Injektionen oder ob Kombinationsbehandlungen (z.B. mit PDT) die Frequenz der Wiederbehandlungen reduzieren können.

4.2 Indirekter Vergleich

4.2.1 Vorgehen

Randomisiert kontrollierte Studien / Placebokontrolle

Ein indirekter Vergleich liefert die beste Evidenz, wenn randomisierte Studien, in denen verschiedene Interventionen (Ranibizumab und Bevacizumab) mit einer Scheinbehandlung verglichen werden, gegenüber gestellt werden [25]. Zwei randomisierte Studien vergleichen Ranibizumab mit einer Scheinbehandlung [MARINA 2006, PIER 2008]. Eine Studie zu Bevacizumab, die als Vergleichsbehandlung eine Scheininjektion einsetzt, liegt nicht vor. Ein indirekter Vergleich auf dieser Ebene ist daher nicht möglich.

Randomisiert kontrollierte Studien / aktiver Komperator

Ein indirekter Vergleich ist auch dann möglich, wenn die beiden Substanzen jeweils gegen eine identische aktive Vergleichstherapie geprüft wurden.

Eine der vorliegenden Studien vergleicht Ranibizumab gegen PDT [ANCHOR 2006], zwei Studien vergleichen Bevacizumab gegen PDT [Bashshur 2007 und Lazic 2007]. Somit ist ein indirekter Vergleich auf dieser Ebene möglich. Die Ergebnisse dieser Gegenüberstellung sind unter 4.2.2 beschrieben.

Bevacizumab wurde außerdem in drei weiteren randomisierten Studien [Hahn 2007, Weigert 2008, Lazic 2007] mit einer Kombinationstherapie verglichen. Studien zu Ranibizumab, die eine Kombinationstherapie als Komparator einsetzen, liegen jedoch nicht vor.

Eine randomisierte Studie vergleicht die Intervention Ranibizumab mit einer Behandlungsform die aus der Photodynamischen Therapie bei klassischer CNV besteht, beziehungsweise aus einer „Beobachtung“ bei allen anderen Subtypen [Heier 2006]. Eine identische Vergleichsbehandlung wird in den Studien zu Bevacizumab nicht durchgeführt.

Fallserien

Prinzipiell ist ein indirekter Vergleich auch auf der Ebene anderer Studientypen (z.B. Beobachtungsstudien) vorstellbar, wobei alle Verzerrungspotenziale, die dieses Studiendesign mit sich ziehen, beachtet werden müssen.

Insgesamt konnten zu Bevacizumab 11 prospektive und acht retrospektive Fallserien eingeschlossen werden. Zu Ranibizumab wurden zwei Fallserien durch die Literatursuche identifiziert, die aber die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts nicht erfüllten. Somit konnte ein indirekter Vergleich, auf dieser „tiefer liegenden“ Evidenzstufe, nicht durchgeführt werden.

4.2.2 Ergebnisse

Tabelle 24 enthält eine zusammenfassende Darstellung des indirekten Vergleichs der Studien zu Ranibizumab und Bevacizumab (Ranibizumab versus PDT, Bevacizumab versus PDT).

In die Studie zu Ranibizumab wurden 423 Patienten eingeschlossen [ANCHOR 2006], die Studien zu Bevacizumab schlossen 64 [Bashshur 2007] beziehungsweise 110 [Lazic 2007] Patienten ein. Mit Ranibizumab (0,3 und 0,5 mg) wurden insgesamt 280 Patienten behandelt und für Bevacizumab (1,25 und 2,5 mg) betrug die Anzahl der behandelten Patienten aus den zwei Studien 87. Auch die Nachbeobachtungszeit der Studien zu Ranibizumab und Bevacizumab für den indirekten Vergleich unterschieden sich. In der ANCHOR Studie (Ranibizumab) werden 12 und 24 Monatsergebnisse präsentiert, in den Studien zu Bevacizumab

dagegen nur sechs [Bashshur 2007] beziehungsweise drei Monatsergebnisse [Lazic 2007]. Vorwiegend klassische CNV Subtypen wurden in die Studie zu Ranibizumab eingeschlossen [ANCHOR 2006]. Auch Bashshur 2007 schloss zum Großenteil nur klassische CNV Typen ein. In die Bevacizumab Studie von Lazic 2007 wurden jedoch hauptsächlich Patienten mit minimal klassischer (ca. 82%) und okkulter (ca. 18%) CNV eingeschlossen. Die beiden randomisierten Bevacizumab Studien schlossen Patienten ein, die nicht vorbehandelt waren [Bashshur 2007, Lazic 2007]. In der Ranibizumab Studie betrug der vorbehandelte Patientenanteil hingegen 40-45% [ANCHOR 2006].
Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die Studiencharakteristika relevant unterscheiden.

Sehschärfe

Ranibizumab (0,3 mg und 0,5 mg) ist bezüglich des Outcome-Parameters *Sehverlust von weniger als 15 Buchstaben (auf der ETDRS Tafel) nach 12 Monaten und auch nach 24 Monaten* im direkten Vergleich zu PDT überlegen. Der Patientenanteil mit stabilen Visus lag in den Ranibizumab Gruppen (0,3 mg und 0,5 mg) nach 12 Monaten um in etwa 30% höher als in der PDT Gruppe; nach 24 Monaten zeigten in etwa 25% mehr Patienten aus den Ranibizumab Gruppen (0,3 mg und 0,5 mg) einen stabilen Visus [ANCHOR 2006]. Dieser Vorteil fand sich auch für Bevacizumab (2,5 mg) - jedoch bei einer Beobachtungszeit von sechs Monaten. Der Patientenanteil mit stabilen Visus lag dabei in der Bevacizumab Gruppe um 27% höher als in der PDT Gruppe [Bashshur 2007]. Neben einen stabilen Visus zeigten die Studien auch, dass unter Ranibizumab [ANCHOR 2006] beziehungsweise Bevacizumab [Bashshur 2007] im Vergleich zu PDT der Patientenanteil mit einem *Sehgewinn von 15 Buchstaben oder mehr*, signifikant erhöht ist (der Patientenanteil lag sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten in der Ranibizumab Gruppe um 30% [0,3 mg] beziehungsweise 35% [0,5 mg] [ANCHOR 2006] und in der Bevacizumab Gruppe um 33% [Bashshur 2007] höher als in der PDT Gruppe).
Die Studie von Lazic 2007 enthält keine Angaben zu diesem Zielkriterien. Es wird berichtete, dass nach drei Monaten in der Bevacizumab (1,25 mg) Gruppe ein Anstieg der Sehschärfe um im Durchschnitt 0,8 Zeilen vorlag, während in der PDT Gruppe ein leichter Visusverlust von 0,12 Zeilen eintrat.

Morphologische Veränderung

Zum *Endpunkt morphologische Veränderungen am Augenhintergrund* können indirekt vergleichenden Ergebnisse nur schwer dargestellt werden, da die Studien unterschiedliche Netzhautparameter evaluierten (*Studie zu Ranibizumab:* Veränderung der CNV Gesamtgröße beziehungsweise Leckagegröße in der Einheit Papillenflächen; *Studien zu Bevacizumab:* Veränderung des größten linearen Durchmessers der CNV und Veränderung der Netzhautdicke in der Einheit Mikrometer). In der Gesamtschau zeigte sowohl die Interventionsgruppe in der Studie zu Ranibizumab [ANCHOR 2006] als auch zu Bevacizumab [Bashshur 2007] eine Abnahme der CNV Gesamtgröße (Ranibizumab Studie) beziehungsweise eine Abnahme des größten linearen Durchmessers der CNV (Bevacizumab Studie), während die Gruppe, die mit PDT behandelt wurde, in beiden Studien eine Zunahme der untersuchten Parameter aufweist. In der Bevacizumab Studie von Lazic 2007, zeigt sich kein Vorteil der Bevacizumab Behandlung gegenüber PDT.

Unerwünschte Ereignisse

Okuläre Nebenwirkungen

In der Studie zu Ranibizumab ging die monatliche intravitreale Injektion nach 24 Monaten mit dem VEGF Antikörper mit einer Endophthalmitis (2,1% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 0% [PDT]) und schwerer Uveitis (0,7% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 0% [PDT]) einher [ANCHOR 2006]. In der Ranibizumab Studie werden außerdem reversible milde bis moderate okuläre Entzündungen beschrieben (17,1% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 3,5% [PDT]). Auch wird über eine vorübergehende Erhöhung des intraokulären Drucks berichtet [ANCHOR 2006].

In den indirekt vergleichenden Studien zu Bevacizumab werden schwere unerwünschte Ereignisse, wie eine Endophthalmitis oder Uveitis, die zur Erblindung führen können, nicht beschrieben [Bashshur 2007, Lazic 2007]. In der Studie von Lazic 2007 kam es jedoch zu Netzhautrissen (5,5% der Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden), Glaskörperablösungen (14,6% der Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden) und Katarakt Progression (7,3% der Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden) innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von drei Monaten [Lazic 2007]. Einige Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden

berichteten außerdem über ein kurzzeitiges Verschwommensehen, dass nach wenigen Tagen wieder verschwand [Lazic 2007]. Eine anti-glaukomatöse Therapie war bei keinem Patient erforderlich. Bei Patienten, die in der Studie von Lazic 2007 mit der Photodynamischen Therapie (als Monotherapie) behandelt wurde, traten anscheinend keine unerwünschten Wirkungen auf [Lazic 2007]. Bashshur 2007 berichtet, dass in seiner Studie mit einer Beobachtungszeit von sechs Monaten keine okulären Nebenwirkungen auftraten [Bashshur 2007].

Nicht okuläre Nebenwirkungen

Als schwere nicht okuläre Nebenwirkungen werden in der Studie zu Ranibizumab arterielle Thromboembolien nach 12 Monaten beschrieben (im Vergleich zu PDT traten sie unter Ranibizumab 0,5 mg doppelt so häufig auf [Inzidenz unter Ranibizumab: 4,3%]) [ANCHOR 2006]. Die 2-Jahresergebnisse zeigten jedoch kein erhöhtes Risiko für dieses unerwünschte Ereignis (1,6% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 2,3% [PDT]). Desweiteren wurden in der Studie von ANCHOR 2006 schwere extraokuläre Blutungen (2,1% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 0,7% [PDT]) und arterielle Hypertonie beschrieben (Angaben beziehen sich auf die Ergebnisse nach 24 Monaten). Auch zeigte sich - sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten - eine Tendenz zu einem leicht, aber nicht statistisch signifikant erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt (3,6% [Ranibizumab 0,5 mg] versus 1,4% [PDT]) in der hochdosierten Ranibizumab Gruppe [ANCHOR 2006].

In den beiden Studien zu Bevacizumab wurden innerhalb von drei [Lazic 2007] beziehungsweise sechs [Bashshur 2007] Monaten keine systemischen Nebenwirkungen beobachtet.

<u>Ergebnisse zu weiteren Therapiezielen (vision related functions)</u>

In keiner - *für den indirekten Vergleich eingeschlossenen* - randomisierten Studien zu Bevacizumab und Ranibizumab wurden Angaben zu subjektiven sehverwandten Endpunkten, wie zum Beispiel der kognitiven Leistungsfähigkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemacht.

Zusammenfassende Bewertung

Insgesamt sind die Ausagen auf Grund des indirekten Vergleiches von eingeschränkter Aussagekraft.

Unter Ranibizumab und Bevacizumab werden vergleichbare Effekte hinsichtlich der Wirksamkeit im Vergleich zu einer PDT Behandlung erzielt. Der Effekt tritt in den ersten drei Monaten unter Ranibizumab ein und bereits nach einmaliger Bevacizumab Injektion. Die Sehschärfe nimmt im Verlauf weiterer zwei Monate ohne eine erneute Bevacizumab-Injektion leicht ab, fällt jedoch nicht auf das Ausgangsniveau zurück. Langfristige Effekte können auf Grund der kurzen Studiendauer nicht beurteilt werden.

Auch hinsichtlich der Rate unerwünschter Ereignisse sind die Ergebnisse von eingeschränkter Aussagekraft.

- Die beiden RCTs zu Bevacizumab sind mit 64 [Bashshur 2007] bzw. 110 [Lazic 2007] eingeschlossenen Patienten für die Erfassung (zumindest seltener) unerwünschter Ereignisse nur bedingt geeignet.
- Als weiterer einschränkender Faktor für den indirekten Vergleich ist zu berücksichtigen, dass die ANCHOR Studie die kumulativen Raten unerwünschter Ereignisse über einen Zeitraum von 24 Monaten bei monatlicher Injektion berichtet (im Mittel erhalten die Patienten 21 Injektionen), in der Studie von Lazic erhalten die Patienten eine einmalige Injektion.
- Angaben zu systemischen unerwünschten Effekten sind in den beiden Bevacizumab Studien nicht enthalten. Die ANCHOR Studie zeigte, dass nach 12 Monaten mit Ranibizumab behandelte Patienten im Vergleich zu den Patienten, die mit PDT behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko aufweisen, an arteriellen Thromboembolien zu erkranken. Nach 24 Monaten ließ sich für dieses unerwünschte Ereignis jedoch keine erhöhte Ereignisrate mehr erkennen. Es ist dabei anzumerken, dass 50 Patienten, die ursprünglich in die PDT Gruppe randomisiert wurden, im Laufe der Studie in die Ranibizumabgruppe wechselten. Eine getrennte Auswertung dieser Patienten im Hinblick auf systemische unerwünschte Wirkungen liegt nicht vor.

Tabelle 22: Vergleich Ranibizumab vs. Bevacizumab / Studienpool

Direkte Vergleichstudie ***Ranibizumab vs Bevacizumab*** **Für diese Vergleiche liegen noch keine Ergebnisse vor, folgende Studien werden z.Zt. durchgeführt (Daten aus http://clinicaltrials.gov/, http://www.who.int/trialsearch/, http://www.controlled-trials.com)**					
Studie/ Land	Design	Studienbeginn	Voraussichtliches Studienende	Primärer Endpunkt	Anmerkung
IVAN Studie / Großbritannien	RCT (multizentrisch) Finanzierung erfolgt durch: HTA Programm	Juli 2007	Dez 2010	Korrigierte logMAR Sehschärfe auf der ETDRS Tafel im Abstand von 1 m (nach 24 Monaten)	Ziel: Nicht-Unterlegenheit von Bevacizumab
CATT Studie / USA	RCT (multizentrisch) Finanzierung erfolgt durch: National Eye Institute (NEI)	Feb 2008	Feb 2011	Mittlere Veränderung der Sehschärfe nach 12 Monaten	
Manta Studie / Österreich	RCT Finanzierung erfolgt durch: Ludwig Boltzmann Institut, Wien	Juli 2008	Keine Angabe	Veränderung der Sehschärfe über einen Zeitraum von 12 Monaten	
EQUAL Studie / Niederlande	RCT Finanzierung erfolgt durch: ZON-MW, The Netherlands Organization for Health Research and Development	Juli 2008	Keine Angabe	Veränderung der Sehschärfe über einen Zeitraum von 12 Monaten (gemessen mit *ETDRS-like* VA Tafeln in einem Abstand von 4 m)	
VIBERA Studie / Deutschland	RCT Finanzierung erfolgt durch: Klinikum Bremen-Mitte, gGmbH	Aug 2008	Aug 2010	Patientenanteil mit Sehverlust <15 Buchstaben (ca. 3 Linien) auf der ETDRS-Tafel nach 12 Monaten	Ziel: Nicht-Unterlegenheit von Bevacizumab

Tabelle 23: Vergleich Ranibizumab vs. Bevacizumab / Studiencharakteristika

Direkte Vergleichstudie ***Ranibizumab vs Bevacizumab*** **Für diese Vergleiche liegen noch keine Ergebnisse vor, folgende Studien werden z.Zt. durchgeführt** **(Daten aus http://clinicaltrials.gov/ und http://www.who.int/trialsearch/)**				
Studie/ Land	Geplante Teilnehmerzahl	Applikationsschema	Weitere Endpunkte	Anmerkung
IVAN Studie / Großbritannien	600	**Schema 1:** *Ranibizumab iv* *Bevacizumab iv (keine näheren Angaben):* monatliche Injektion über einen Zeitraum von 24 Monaten **Schema 2:** *Ranibizumab iv* *Bevacizumab iv (keine näheren Angaben):* monatliche Injektion in den ersten 3 Monaten, dann Beobachtung, bei Progression werden wieder 3 Injektionen im monatlichen Abstand gegeben (dieser Zyklus kann bei Progression beliebig oft wiederholt werden)	Sekundäre Endpunkte (nach 1 und 2 Jahren): **- unerwünschten Wirkungen (Häufigkeit)** - allgemeine und sehbezogene Lebensqualität (HRQoL) - "Zufriedenheit" mit der Behandlung - kumulatives Nutzen/Kosten Verhältnis und Kosteneffektivität - klinische Sehschärfe - Morphologie der CNV (maskiertes Grading: FA vs OCT Befund) - Fernsehschärfe (logMAR)	ISRCTN92166560 (http://www.controlled-trials.com/ISRCTN92166560)
CATT Studie / USA	1200	**Schema 1:** *Ranibizumab 0,5 mg iv* *Bevacizumab 1,25 mg iv* monatliche Injektion über einen Zeitraum von 12 Monaten, nach einem Jahr Re-randomisierung: entweder wie bisher oder variable Abstände **Schema 2:** *Ranibizumab 0,5 mg iv* *Bevacizumab 1,25 mg iv*	Sekundäre Endpunkte (nach 1 und 2 Jahren): - Anzahl an Behandlungen - Veränderung der Sehschärfe - Morphologische Befunde (OCT, FA): **- Inzidenz: Endophthalmitis, Netzhautablösung, Katarakt, Uveitis** **- Inzidenz: unerwünschte Wirkungen** - Kosten	NCT00593450 (www.clinicaltrials.gov, Identifikationsnummer)

		variable Injektionsabständen über 24 Monate - monatliche Evaluierung (Behandlungshäufigkeit abhängig von Läsionsaktivität)		
Manta Studie / Österreich	320	*Für beide Substanzen (keine Angaben zur Dosis):* 3 Injektionen im Abstand von 4 Wochen, dann monatliche Beobachtung, bei Progression weiterhin monatliche Injektionen	Sekundäre Endpunkte (nach 12 Monaten): **- unerwünschte Wirkungen** - Netzhautdicke (OCT)	NCT00710229 (www.clinicaltrials.gov)
EQUAL Studie / Niederlande	284	*Bevacizumab 1,25 mg iv* *Ranibizumab 0,5 mg iv* 3 Injektionen im Abstand von 4 Wochen, dann monatliche Beobachtung, bei Progression (OCT Befund, Sehschärfe) weiterhin monatliche Injektionen	Sekundäre Endpunkte (nach 12 Monaten): - Patientenanteil mit einem Zugewinn von 15 Buchstaben oder mehr **- unerwünschte Wirkungen** - mittlere Veränderung der Lebensqualität - Kosten (allgemein) - Kosten für ein qualitätskorrigiertes Lebensjahr	NTR1331 (http://www.who.int/trialsearch.de)
VIBERA Studie / Deutschland	366	*Ranibizumab 0,5 mg iv* *Bevacizumab 1,25 mg iv* monatliche Injektion, je nach Progression	Sekundäre Endpunkte (nach 24 Monaten): - Patientenanteil mit einem Verlust von weniger als 15 Buchstaben - mittlere Veränderung der Sehschärfe - Retinale Läsionen - Patientenanteil mit einem behandlungsfreien Intervall von mind. 3 Monaten - Anzahl an Injektionen - Studienabbrecher - Patientenanzahl, die nicht auf die Behandlung ansprechen **- unerwünschte Wirkungen** - Lebensqualität	NCT00559715 (www.clinicaltrials.gov)

Tabelle 24: Indirekter Vergleich von Ranibizumab und Bevacizumab

Indirekter Vergleich auf Grundlage der eingeschlossenen RCTs zu Ranibizumab und Bevacizumab									
Studie/ Land	**Design**	**Anzahl ein-geschlossener Patienten**	**Studien-qualität**	**Primäres Zielkriterium**	**Studie/ Land**	**Design**	**Anzahl ein-geschlossener Patienten**	**Studien-qualität**	**Primäres Zielkriterium**
Ranibizumab vs Scheinbehandlung					***Bevacizumab vs Scheinbehandlung***				
MARINA 2006 USA	RCT (multizentrisch)	716		Patientenanteil mit Sehverlust <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel nach 12 Monaten	Zu diesem Vergleich liegen keine Studiendaten vor				
PIER 2008 USA	RCT (multizentrisch)	184		Mittlere Veränderung der Sehschärfe nach 12 Monaten					
Ranibizumab vs PDT mit Verteporfin					***Bevacizumab vs PDT mit Verteporfin***				
ANCHOR 2006 USA, Europa, Australien *(21 Injektionen, innerhalb von 24 Monaten)*	RCT (multizentrisch)	423		Patientenanteil mit Sehverlust <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel *nach 12 Monaten*	Bashshur 2007 Beirut *(Im Mittel: 2,4 Injektionen)*	RCT	64		Stabilität oder Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe Abnahme der Netzhautdicke Stabilität des größten linearen Durchmessers der CNV *nach 6 Monaten*
					Lazic 2007 Kroatien *Einmalige Injektion*	RCT	110		Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe Veränderung der Netzhautdicke *nach 1 und 3 Monaten*

Ranibizumab vs PDT mit Verteporfin				***Bevacizumab vs PDT mit Verteporfin***			
Endpunkt: Veränderung der Sehschärfe							
Studie	**Anteil an Patienten mit Sehverlust <15 Buchstaben (3 Linien)**	**Anteil an Patienten mit Sehgewinn ≥15 Buchstaben (3 Linien)**	**Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe**	**Studie**	**Anteil an Patienten mit Sehverlust <15 Buchstaben (3 Linien)**	**Anteil an Patienten mit Sehgewinn ≥15 Buchstaben (3 Linien)**	**Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe**
ANCHOR 2006	*Nach 12 Monaten (ETDRS Tafel)* 0,3 mg: 94,3% 0,5 mg: 96,4% PDT: 64,3% P<0,001[a]	*Nach 12 Monaten (ETDRS Tafel)* 35,7% 40,3% 5,6% P<0,001[a]	*Nach 12 Monaten (ETDRS Tafel)* +8,5 Buchstaben +11,3 Buchstaben -9,5 Buchstaben P<0,001[a]	Bashshur 2007	*Nach 6 Monaten (Snellen-Tafel)* 2,5 mg: 100% PDT: 73,3% P=0,002[b]	50,0% 16,7% P=0,007[b]	+0,126 Dezimalvisus -0,051 Dezimalvisus P<0,001
				Lazic 2007	*Nach 3 Monaten* Keine Angaben	Keine Angaben	1,25 mg: 0,079 logMAR PDT: -0,012 logMAR *P<0,0001*

Endpunkt: Morphologische Veränderungen am Augenhintergrund					
Studie	**Morphologische Veränderung der CNV (Differenz zum Ausgangswert)**	**Veränderung der Netzhautdicke (Differenz zum Ausgangswert)**	**Studie**	**Morphologische Veränderung der CNV (Differenz zum Ausgangswert)**	**Veränderung der Netzhautdicke (Differenz zum Ausgangswert)**
ANCHOR 2006	*Nach 12 Monaten* <u>Veränderung der CNV Gesamtgröße[c]</u> 0,3 mg: -0,52 Papillenflächen 0,5 mg: -0,67 Papillenflächen PDT: +0,54 Papillenflächen <u>Veränderung der Leckagegröße[c]</u> 0,3 mg: -1,80 Papillenflächen 0,5 mg: -2,05 Papillenflächen PDT: +0,32 Papillenflächen P<0,001[a]	Keine Angaben	Bashshur 2007	*Nach 6 Monaten* <u>Veränderung des größten linearen Durchmessers der CNV</u> 2,5 mg: -208 µm PDT: +1011 µm P=0,02	2,5 mg: -111 µm PDT: -62 µm P=0,002
			Lazic 2007	*Nach 3 Monaten* Keine Angaben	1,25 mg: -34,0 µm PDT: -50,5 µm *P<0,0001*

Endpunkt: Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse					
Studie	**Okuläre Nebenwirkung**	**Nicht okuläre Nebenwirkungen**	**Studie**	**Okuläre Nebenwirkung**	**Nicht okuläre Nebenwirkungen**
ANCHOR 2006 ***Rate der UW bezieht sich auf die 12 Monats-Ergebnisse*** ***(24 Monats-ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt)***	*Schwere okuläre Nebenwirkung* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 1,4% / 2,1% / 0,7% *Endophthalmitis:* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 0% / 1,4% / 0% *Uveitis* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 0% / 0,7% / 0% *Netzhautablösung*: 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 0,7% / 0% / 0,7% *Rate intraokulärer Entzündung* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 10,2% / 15,06% / 2,8% *Intraokulärer Druckanstieg ≥30 mmHG* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 8,8% / 8,6% / 4,2% *Katarakthäufigkeit* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 10,9% / 12,9% / 7,0%	*Schwere nicht okuläre NW:* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 14,6% / 20,0% / 19,6% *z.B.: Myokardinfarkt* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 0,7% / 0,7% / 2,1% *Tod* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 2,2% / 1,4% / 1,4% *Arterielle Thromboembolien* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 2,2% / 4,3% / 2,1% *Extraokuläre Blutung* 0,3 mg / 0,5 mg / PDT 5,1% / 6,4% / 2,1% *Rückenschmerzen* Häufiger unter PDT	Bashshur 2007	In keiner der beiden Gruppen traten okuläre Komplikationen auf	*Systemische Nebenwirkungen* Nicht aufgetreten *Blutdruckanstieg* Nicht aufgetreten *Veränderungen in der Harnanalyse* Nicht aufgetreten
			Lazic 2007	*Netzhauteinriss:* Bevacizumab (5,5%) *Ablösung des Glaskörpers:* Bevacizumab (14,6%) *Katarakt Progression:* Bevacizumab (7,3%) *Okuläre Vergiftung* Nicht aufgetreten Keine zusätzliche Anti-Glaukom Therapie war erforderlich Einige Patienten berichteten über ein *kurzzeitiges Verschwommensehen* nach der Injektion, dass nach wenigen Tagen wieder verschwand Anscheinend keine unerwünschten Wirkungen unter der Anwendung von PDT (als Monotherapie)	*Thromboembolien* Nicht aufgetreten *Entzündungen oder Infektionen* Nicht aufgetreten
Endpunkt: Weitere Therapieziele, wie zum Beispiel kognitive Leistungsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität					
ANCHOR 2006	Keine Angaben		Bashshur 2007	Keine Angaben	
			Lazic 2007	Keine Angaben	

5. Andere Therapieoptionen

5.1 Methoden

Da für diese Fragestellungen national und international bereits zahlreiche HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten erstellt wurden, wurde primär auf diese Quellen aufbereiteter Evidenz zurückgegriffen. Wenn aufbereitete Evidenz ausreichender Qualität nicht zur Verfügung stand wurde ersatzweise auf randomisiert kontrollierte Studien oder ggf. andere Evidenzquellen zurückgeriffen.

Im Falle des Vorliegens mehrerer HTA-Berichte oder Systematischer Übersichtsarbeiten gleicher Fragestellung wurden die jeweils neuesten herangezogen, es sei denn, es ergaben sich bei der Bewertung der methodischen Qualität der Arbeiten Hinweise auf gravierende Mängel.

Es erfolgte eine Darstellung der Therapieoptionen und ihrer Ergebnisse nur für in Deutschland prinzipiell verfügbare Interventionen, im Falle medikamentöser Interventionen, nur für die Interventionen, für die eine Zulassung vorliegt:

Intervention	verwendete Quelle
Laserkoagulation	systematische Übersichtsarbeit
Photodynamische Therapie	HTA Bericht (n=2) und syst. Überichtsarbeit
Radiotherapie	systematische Übersichtsarbeit
Thermotherapie	RCT (n=2)
Triamcinolon	systematische Übersichtsarbeit
PDT und Traimcinolon	Konsensusempfehlung
Interferon	systematische Übersichtsarbeit
Pegaptanib	systematische Übersichtsarbeit

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Laserkoagulation

Die erste (wirksame) Behandlung der feuchten Makuladegeneration war die Zerstörung pathologischer Gefäßneubildungen durch Argon- oder Kryptonlaser (Laserkoagulation). Sie kann jedoch nur eingesetzt werden, wenn die Läsion einen bestimmten Abstand zur Makula aufweist. Deshalb kommt sie nur bei 10-15% aller neovaskulär bedingten Veränderungen zur Anwendung [13; 26]. In einem Cochrane Review [26], der sich nur auf RCTs beschränkte, wurde die Wirksamkeit der Laser Photokoagulation untersucht. Bei der Laser Photokoagulation handelt es sich um die erste Behandlungsform, die eingesetzt wurde, um den Verlauf der AMD zu verlangsamen bzw. zu stoppen. Insgesamt wurden 15 Studien in die Übersichtsarbeit mit 2064 Patienten eingeschlossen. Eine Studie verglich dabei die Photokoagulation mit der submakularen Chirurgie, zwei Studien verglichen verschiedene Laser und in 12 Studien bestand die Kontrollgruppe aus einer „Verlaufsbeobachtung“. Die Autoren der Übersichtsarbeit folgern, dass unter der Anwendung der Photokoagulation ein erhöhtes Risiko besteht, einen Verlust der Sehschärfe, unmittelbar nach der Behandlung, im Zentrum der CNV, zu erfahren. Aufgrund iatrogener Skotome ist die Laserkoagulation bei subfovealer CNV deshalb nicht weiter zu empfehlen. Die Autoren des Cochrane Reviews machen außerdem darauf aufmerksam, dass keine Studien zur Verfügung stehen, die die Photokoagulation mit modernen pharmakologischen Substanzen vergleichen.

5.2.2 Photodynamische Therapie (PDT)

Zur Behandlung der feuchten Makuladegeneration mit subfovealen choroidalen Neovaskularisationen vom vorwiegend klassischen Typ oder okkulten Formen ohne klassischen Anteil, jedoch mit nachgewiesener Krankheitsprogression, steht in Deutschland in der gesetzlichen Krankenversicherung die PDT mit Verteporfin (Handelsname: Visudyne®) zur Verfügung. Ziel der Photodynamischen Therapie ist die Zerstörung von fibrovaskulären chorioidalen Membranen ohne Schädigung der Photorezeptoren. Das Prinzip der PDT entspricht einem "binären System" aus einem

lichtaktivierbaren Arzneimittel (Photosensibilisator) und Licht entsprechender Wellenlänge. Der erste Schritt der Therapie besteht in der intravenösen Infusion des photosensibilisierbaren Arzneimittels, welches dann in einem zweiten Schritt durch nicht-thermisches rotes Licht aktiviert wird und erst dadurch im bestrahlten Areal biologisch wirksam wird. Im Gegensatz zu koagulierenden Lasern erfolgt keine thermische Zerstörung der Netzhaut

Eine systematische Recherche nach HTA Berichten zum Thema erbrachte insgesamt 25 HTA-Berichte. Eine ergänzende Suche nach Systematischen Übersichtsarbeiten zeigte, dass zum Thema auch eine Systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration vorliegt.

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beruhen auf:

- dem zusammenfassenden Bericht des Gemeinsamen-Bundesausschuss von 2007 (dieser schließt die Ergebnisse des bereits 2001 erschienen ersten Berichtes zu PDT des Bundesausschuss Ärzte Krankenkassen ein) [26-28]
- der systematischen Übersichtsarbeit aus der Cochrane Library [29] und
- dem aktuellsten HTA-Bericht welcher von der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) verfasst wurde [30].

Nicht dargestellt werden im Folgenden die Studien, welche die Photodynamische Therapie mit Verteporfin (V-PDT) gegen Ranibizumab oder Bevacizumab vergleichen. Hierzu sei auf die detaillierte Ergebnisdarstellung in Kapitel 3.2 verwiesen. Desweiteren bezieht sich die folgende Darstellung nur auf RCTs, da - wie einleitend beschrieben - die V-PDT nicht primärer Gegenstand der Darstellung des vorliegenden Evidenzberichts ist. Hierin besteht ein Unterschied zum Bericht der kanadischen HTA Agentur [30], in welchem auch die Ergebnisse nicht randomisierter Studien berichtet werden.

Zu folgenden Vergleichen liegen RCTs vor:

V-PDT *versus* Placebo (3x): TAP 1999 [31], VIM 2005 [32], VIP 2001 [33; 34]

V-PDT *versus* Anecortave Acetat (1x): Slakter 2006 [35]

Die wesentlichen Studiencharakteristika können Tabelle 25 entnommen werden.

Es liegt keine randomisierte kontrollierte Studie vor, welche die Photodynamische Therapie mit dem Antikörper Pegaptanib vergleicht.

V-PDT versus Anecortave Acetat

In der Studie von Slakter 2006 [35], welche *Anecortave Acetat gegen PDT mit Verteporfin* vergleicht kommt es in beiden Gruppen zu einer Abnahme der Sehfähigkeit. Bei den mit Anecortave Acetat behandelten Patienten ist der Verlust der Sehschärfe geringfügig kleiner. Auf die mögliche Überlegenheit von Anecortave Acetat wird hier jedoch nicht weiter eingegangen, da die Substanz in Deutschland nicht zugelassen ist. Der ursprünglich gestellte Zulassungsantrag wurde seitens der Firma zurückgezogen.

V-PDT versus Placebo: Wirksamkeit

Die drei Studien TAP 1999 [31], VIM 2005 [32] und VIP 2001 [33; 34] zur Wirksamkeit von *V-PDT gegenüber einer Placebobehandlung* operationalisieren die Sehfähigkeit als Verlust von weniger als drei resp. sechs Zeilen auf den „ETDRS-Tafeln“ in 12 bzw. 24 Monaten. Ein Visusverlust von drei Zeilen entspricht dabei annährend dem Verlust von 15 Buchstaben, entsprechend ein Visusverlust von sechs Zeilen annährend einem Verlust von 30 Buchstaben.

Nach 12 Monaten beträgt der gemeinsame Effektschätzer (RR) für den Endpunkt *„Verlust von drei Zeilen auf den ETDRS-Tafeln“* aus der zusammenfassenden metaanalytischen Auswertung RR 0,78 [0,69 - 0,89] zugunsten der V-PDT. Der Effekt bestätigt sich erneut nach 24 Monaten mit einem RR 0,78 [0,70 - 0,87] [29]. Für den Endpunkt *„Verlust von mehr als drei Zeilen in 12 Monaten“* wird in dem beschriebenen Cochrane Review eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der CNV Formen der AMD durchgeführt, die allerdings zu widersprüchlichen Ergebnissen kommt und über deren Validität kontroverse Ansichten bestehen. Die Autoren schlussfolgern, dass die Wirksamkeit gegenüber Placebo, gemessen an einer Verlangsamung des Verlustes der Sehfähigkeit, am eindeutigsten für Patienten mit einer klassischen Form der CNV nachgewiesen ist [29].

Die Autoren der systematischen Übersichtsarbeit kalkulieren aus den Resultaten die Number-Needed-to-Treat (NNTs) für den Endpunkt „Verhinderung eines Verlustes

von drei und sechs Zeilen nach 24 Monaten“. Die Ergebnisse werden (ohne Konfidenzintervalle) wie folgt angegeben:
-NNT um für eine Person einen Sehverlust von drei Zeilen zu verhindern: n=7
-NNT um für eine Person einen Sehverlust von sechs Zeilen zu verhindern: n=7.
Die Angabe gilt für die in die Studien einbezogenen Patienten mit einer Sehfähigkeit von 20/40 bis 20/200, einer feuchten AMD (subfoveale CNV) und mit durchschnittlich fünf Behandlungen über 24 Monate [29].

Die detaillierten Ergebnisse zu den einzelnen Studien können auch den Berichten des Bundesausschuss Ärzte Krankenkassen bzw. dem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschuss entnommen werden [27;28]. Resultat der Beratungen im G-BA war, dass die im Jahr 2001 ausgesprochene Aufnahme von V-PDT folgendermaßen erweitert wurde:

„Der Gemeinsame Bundesausschuss nimmt die Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin auch bei folgenden zusätzlichen Indikationen in die vertragsärztliche Versorgung in die Anlage A (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der BUB-Richtlinien unter der Nr. 11 auf:
Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei
1. subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) aufgrund von pathologischer Myopie mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm.
2. subfovealer okkulter CNV ohne klassischen Anteil aufgrund von altersabhängiger feuchter Makuladegeneration (AMD) mit bestkorrigiertem Visus von mindestens 0,2 bei der ersten Indikationsstellung und einer Läsionsgröße von max. 5400 µm sowie

• mit Verschlechterung durch Hämorrhagie bei CNV

oder

• Verschlechterung innerhalb der letzten 3 Monate mit entweder

a) visuell: Verlust von mindestens 5 Buchstaben bzw. einer Zeile auf der ETDRS-Tafel

oder

b) anatomisch: Zunahme der Läsion um mindestens 10%.

Auszuschließen von der Therapie mit PDT sind Patienten mit einem Krankheitsbild gemäß Nr. 2, bei denen eine Läsionsgröße größer vier Papillenflächen und ein Visus größer oder gleich 0,4 vorliegen.“

V-PDT versus Placebo: Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen treten unter V-PDT häufiger auf als unter Placebo. Neben unerwünschten Effekten an der Injektionsstelle, allergischen Reaktionen und

infusionsbedingten Rückenschmerzen ist ein schwerer Sehschärfenabfall (acute severe visual acuity decrease / ASVAD) innerhalb von sieben Tagen nach der Therapie besonders gefürchtet. Die Autoren der systematischen Übersichtsarbeit [29] berichten über insgesamt 15 Fälle, von denen 13 kurz nach der ersten Behandlung aufgetreten sind (alle bei mit V-PDT behandelten Patienten, keiner der Fälle in einer der Placebogruppen). Die von den Autoren errechnete „Number Needed to Harm“ (NNH) beträgt 50 (mit einem Range von 30 - 100). das würde bedeuten, dass bei jeweils 50 behandelten „Augen“ mit einem schweren Abfall der Sehschärfe zu rechnen ist.

V-PDT versus Placebo: Zusammenfassung der Ergebnisse der bereits durchgeführten Übersichtsarbeiten

Die PDT kann nur in der Proliferationsphase der Erkrankung wirken, eine Verbesserung einer einmal eingetretenen Sehstörung lässt sich daher nicht erreichen. Der zusammenfassenden Auswertung kann entnommen werden, dass der Therapieeffekt über mindestens zwei Jahre anhält, offene Nachbeobachtungen der eingeschlossenen Studien geben Hinweise, dass der Effekt auch darüber hinaus bis zu fünf Jahre nachweisbar ist. Die Wirksamkeit ist eindeutig bei Patienten mit klassischer Form der CNV, bei Patienten mit okkulten Formen bestehen widersprüchliche Ergebnisse.

Tabelle 25: Studiencharakteristika / PDT mit Verteporfin / RCTs

Studie	Design	Intervention	Kontroll-behandlung	Anzahl eingeschlossener / randomisierter Patienten *Gesamt*	Endpunkt	Patientencharakteristik: *angiographische Subtypen*
TAP 1999 [31]	RCT	PDT mit Verteporfin	PDT mit Placebo	609	Sehschärfe nach 12 und 24 Monaten	Patienten mit klassischer Verlaufsform der CNV
VIM 2005 [32]	RCT	PDT mit Verteporfin	PDT mit Placebo	117	Sehschärfe nach 12 und 24 Monaten	Patienten mit minimal klassischer Verlaufsform der CNV
VIP 2001 [33,34]	RCT	PDT mit Verteporfin	PDT mit Placebo	339	Sehschärfe nach 12 und 24 Monaten	subfoveale CNV
Slakter 2006 [35]	RCT	Anecortave Acetat	PDT mit Verteporfin	530	Sehschärfe nach 12 Monaten	Vorwiegend klassische Verlaufsform der CNV

TAP: Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group.

VIM: Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group.

VIP: Verteporfin in Photodynamic Therapy Study group.

5.2.3 Radiotherapie / Thermotherapie

Um Gefäßneubildungen zu verhindern wird (wurde) auch die Radiotherapie (Photonenbestrahlung) [36] und die transpupilläre Thermotherapie eingesetzt [37; 38].

Radiotherapie

Eine systematische Übersichtsarbeit (Cochrane Review) zu dieser Behandlungsform basiert auf die Ergebnisse von insgesamt 11 Studien [36]. In den eingeschlossenen Studien wurden Patienten aller angiographischer Subtypen untersucht (der Anteil Patienten mit klassischer oder vorwiegend klassischer Form betrug zwischen 37% und 57%). Die Übersichtsarbeit kommt zu der Schlussfolgerung, dass eine beträchtliche Heterogenität (klinisch und biometrisch) zwischen den Publikationen vorliegt. Deshalb kann die Evidenz dieses Verfahrens im Hinblick auf den Behandlungserfolg nicht ausreichend bewertet werden. Ein eindeutiger Vorteil zugunsten der Radiotherapie ist nicht nachweisbar

Thermotherapie

Es gibt keinen hinlänglichen Nachweis für die Wirksamkeit der Thermotherapie [37; 38].

5.2.4 Operative Verfahren

Auch chirurgische Verfahren, wie zum Beispiel die Makulatranslokation oder die Verlagerung von retinalen Pigmentepithelzellen aus dem Rand der Netzhaut desselben Auges, kommen zur Behandlung der AMD zum Einsatz. Da sich diese Verfahren jedoch noch in der experimentellen Phase befinden, wird im Evidenzbericht nicht weiter darauf eingegangen.

5.2.5 Kortikosteroide

5.2.5.1 Triamcinolon

Triamcinolon alleine ist nicht hinlänglich wirksam in der Therapie der feuchten AMD mit choroidaler Neovaskularisation, weder bei der klassischen noch bei der okkulten Verlaufsform. Hinzu kommt, dass eine Erhöhung des Augendrucks und ein höheres Risiko an einer Katarakt zu erkranken mit der Behandlung einhergeht [39].

5.2.5.2 Anecortave Acetat

Anecortave Acetat, ein modifiziertes synthetisches Corticosteroidderivat, soll die anti-angiogenetischen Eigenschaften der Steroide verstärken. Die zur Verfügung stehenden Daten sind spärlich, die gefundenen Effekte rechtfertigen den alleinigen Einsatz nicht [39]. Dem primär gestellten Antrag auf Zulassung gab die EMEA auf Grund eines fehlenden Wirksamkeitsnachweises nicht statt, inzwischen wurde der Antrag zurückgezogen.

5.2.5.3 Kombination Triamcinolon und PDT

Kortikosteroide wie Triamcinolone werden oft in Kombination mit der Photodynamischen Therapie intravitreal injiziert [40]. Ob der Visusverlauf im Sinne eines geringeren Visusverlustes (Stabilität der Sehschärfe) oder Visusverbesserungen positiv beeinflusst werden kann, ist offen, da die bisherigen klinischen Erfahrungen lediglich auf Fallserien - zum Teil mit inhomogener Zusammensetzung aus unterschiedlichen Subtypen - beruhen. Außerdem wurde in allen Fallserien ein Profil an Nebenwirkungen dokumentiert (zum Beispiel Endophthalmitis, Progredienz der Katarakt) [41]. Diese Kombination wird deshalb in den deutschen Leitlinien zur AMD nicht empfohlen [42].

5.2.6 Interferon

Auch für Interferone (Interferone alfa-2a) wurde bei der Behandlung der AMD eine anti-angiogenetische Wirksamkeit angenommen. Eine systematische Übersichtsarbeit zum Thema konnte insgesamt drei Studien identifizieren, wobei nur

eine der Studien dem von den Autoren gewählten Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer (Beobachtungszeitraum) von einem Jahr entsprach. Eingeschlossen wurden Patienten aller Verlaufsformen.
Dieser Studie konnte nicht nur kein Nutzen sondern sogar ein Hinweis für Schaden einer Therapie mir Interferon entnommen werden. Es kam zu einer verstärkten Abnahme der Sehleistung unter Interferon im Vergleich zu Placebo [43]. Somit liegt zum gegenwärtigen Zeitpunkt, keine Evidenz zugunsten dieser anti-angiogenetischen Therapie vor.

5.2.7 Monoklonale Antikörper (Pegaptanib)

Als erster monoklonaler Antikörper kam Pegaptanib (Macugen®) als intravitreale Injektion bei der feuchten AMD zum Einsatz. In Deutschland erfolgte die Zulassung von Pegaptanib (Macugen®) bereits im Jahr 2005. Die Zulassung bezieht sich auf die Dosierung von 0,3 mg je Injektion, welche alle 6 Wochen (9 Injektionen pro Jahr) mittels intravitrealer Injektion in das betroffene Auge erfolgt.
Die hier dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit beruhen auf einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008 [4]. Diese untersucht nicht nur Pegaptanib sondern alle zur Verfügung stehenden monoklonalen Antikörper. Auf die detaillierte Darstellung der Ergebnisse zu Ranibizumab resp. Bevacizumab wird hier verzichtet, es sei hierzu auf Kapitel 3 des vorliegenden Berichtes verwiesen.
Pegaptanib wurde in zwei kontrollierten, doppelblinden und identisch angelegten randomisierten Studien [44; 45] bei insgesamt 1190 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 77 Jahren untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert alle sechs Wochen entweder eine Scheininjektion (298 Patienten) oder 0,3 mg, 1,0 mg bzw. 3,0 mg Pegaptanib (892 Patienten) mittels intravitrealer Injektion über einen Zeitraum von 48 Wochen. Die Patienten aller Behandlungsarme erhielten im ersten Jahr durchschnittlich zwischen 8,4 und 8,6 von insgesamt neun möglichen Behandlungen. Eine photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei Patienten mit vorwiegend klassischen Läsionen war erlaubt, die Indikation wurde durch die behandelnden Ärzte gestellt. In die Studien waren Patienten aller angiographischer Subtypen (25% vorwiegend klassisch, 39% okkult ohne klassischen Anteil und 36% minimal klassisch) eingeschlossen.

Pegaptanib: Wirksamkeit

Die Systematische Übersichtsarbeit enthält eine zusammenfassende metaanalytische Auswertung der Studien für Pegaptanib. Für den Endpunkt „*Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben auf den ETDRS Tafeln*“ nach einem Jahr ergibt sich ein Vorteil für Pegaptanib, das RR einen Verlust von mehr als 15 Buchstaben zu erleiden beträgt 0,71 [0,60 - 0,84] für die gemeinsame Auswertung aller eingesetzten Dosen von Pegaptanib. Für die höchste Dosis ergibt sich kein signifikanter Unterschied, das RR beträgt 0,84 bei einem 95%igen Konfidenzintervall von [0,69 - 1,04].

Für den Endpunkt *„Zugewinn von 15 oder mehr Buchstaben auf den ETDRS Tafeln“* ergibt sich für die Patienten aus der EOP 1004 Studie [45] in der zusammenfassenden Auswertung ein Nutzen; das RR beträgt 9,3 bei einem sehr großen 95%igen Konfidenzintervall [1,28 - 67,83]. Für die Patienten aus der EOP 1003 Studie [44] liegt das RR bei 1,53 [0,59 - 3,95]. Auf Grund der bestehenden Heterogenität haben die Autoren der systematischen Übersichtsarbeit für diesen Endpunkt keine gemeinsame metaanalytische Auswertung durchgeführt. Auf Grund der geringen Ereignisrate sind die Ergebnisse mit größter Vorsicht zu interpretieren und sehr unsicher.

Pegaptanib: Unerwünschte Wirkungen

Die Autoren der Übersichtsarbeit schlussfolgern, dass die Häufigkeit an einer Endophthalmitis zu erkranken, in den eingeschlossen Studien zu Ranibizumab zwischen 0,7% und 4,7% liegt. In den Studien zu Pegaptanib wird sie mit 1,3% angegeben.

Die im Folgenden wiedergegebenen Angaben zur unerwünschten Wirkungen entstammen den beiden Originalstudien und der Fachinformation des Herstellers von Pegaptanib:

Fachinformation des Herstellers:
Zu den schweren Nebenwirkungen am Auge bei mit Pegaptanib behandelten Patienten zählten unter anderem Endophthalmitis, Netzhautblutungen, Glaskörperblutungen und Netzhautablösungen.
374 Patienten wurden über einen Zeitram von bis zu zwei Jahren kontinuierlich mit Macugen behandelt (128 mit 0,3 mg, 126 mit 1,0 mg und 120 mit 3,0 mg). Insgesamt entsprachen die Verträglichkeitsdaten jenen nach einem Jahr und es ergaben sich keine neuen Erkenntnisse nach zwei Jahren. Bei den 128 Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung von 0,3 mg bis zu zwei Jahre lang behandelt wurden (Gesamtzahl an Injektionen im zweiten Jahr = 913, mittlere Anzahl der Injektionen im zweiten Jahr = 6,9), wurde keine Zunahme der Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zum ersten Jahr beobachtet.

5.2.8 Zusammenfassung

Es kann festgehalten werden, dass bis zum Einsatz von Bevacizumab und der Zulassung von Ranibizumab zwei wirksame Therapien für die feuchte AMD zur Verfügung standen: die Photodynamische Therapie und die Therapie mit Pegaptanib.
Einschränkend ist anzumerken,

- dass die Photodynamische Therapie nicht bei allen Patienten zum Einsatz kommen kann, da ihre größte Wirksamkeit bei Patienten mit einem klassischen angiographischen Subtyp gegeben ist
- dass beide Therapien in erster Linie zu einer Verlangsamung des Sehverlusts führen, nicht aber zu einer Verbesserung einer einmal eingetreten Sehstörung. Die Effekte beider Therapien sind gering.

5.3 Neue therapeutische Ansätze

Neben den im vorliegenden Bericht evaluierten VEGF Antikörpern Ranibizumab und Bevacizumab laufen momentan auch Studien zu anderen „neueren“ Therapieformen.

Der Wirkstoff **VEGF Trap-Eye (löslicher VEGF-Rezeptor)**, der alle VEGF-Varianten und auch andere Zytokine binden kann, die die Angiogenese fördern, wird momentan in einer Phase-3 Studie untersucht (VIEW1+2 Studie, geplante Fallzahl 2400). Ziel dieser vier-armigen Studie ist die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit des VEGF-Trap im Vergleich zu Ranibizumab. Die VEGF-Trap wird in den Dosierungen 0,5 mg (erster Arm) und 2,0 mg (zweiter Arm) alle vier Wochen über das erste Jahr injiziert. Im dritten Arm werden 2,0 mg VEGF-Trap im Abstand von acht Wochen injiziert. Ranibizumab wird als Vergleichstherapie (Standardtherapie) im monatlichen Abstand appliziert. Im zweiten Jahr werden abhängig von der Veränderung klinischer Parameter (Netzhautdicke, Visusentwicklung), individuelle Applikationsintervalle (mindestens vier, maximal 12 Wochen zwischen den Injektionen) angewendet.

Weitere Wirkstoffkandidaten umfassen die sogenannte RNA-Interferenz (RNAi), eine Technologie, mit der sich durch speziell angepasste Oligonukleotide die Expression eines spezifischen Zielgens reduzieren lässt. Die Wirkstoffe *si-RNA C5 (sirna)* und *Cand-5 (Bevasiranib)* hemmen dabei die VEGF-Produktion, *si-RNA 027* interferiert mit der VEGF-Rezeptor Produktion. Eine Phase III Studie wurde angelegt, um Bevasiranib und Ranibizumab als Kombinationstherapie (Interventionsbehandlung) mit Ranibizumab als Monotherapie (Kontrollbehandlung) zu vergleichen. Die Interventionsgruppe erhielt anfänglich drei Ranibizumab Injektionen, danach wurde Bevasiranib im Abstand von acht oder 12 Wochen injiziert. In der Kontrollgruppe wurde im Abstand von vier Wochen Ranibizumab als Monotherapie injiziert. Die Studie wurde jedoch auf Empfehlung des unabhängigen Daten Monitoring Komitees abgebrochen (siehe www.clinicaltrials.gov, Identifier: NCT00499590).
Auch Protein-Kinase-C-Inhibitoren (**PKC-Inhibitoren**) und Gentransfertherapien zur vermehrten Produktion antiangiogener Faktoren wie PEDF (**adPEDF**) werden derzeit verstärkt vor allem in experimentellen Studien eingesetzt, um die Angiogenese der feuchten AMD zu hemmen.

6. Wertende Zusammenfassung und Diskussion

6.1 Ergebnisse zu Bevacizumab und Ranibizumab / Validität

Für die einbezogenen randomisiert kontrollierten Studien wurden von uns die üblichen national und international konsentierten und empirisch begründeten Kriterien zur Beurteilung herangezogen. Da für Fallserien solche einheitlichen konsentierten Beurteilungskriterien des Verzerrungspotenzials nicht vorliegen, haben wir im vorliegenden Bericht zumindest auf die globale Beurteilung der Qualität der Fallserien auf Studienebene verzichtet und nur eine Bewertung hinsichtlich des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte vorgenommen.

Bezüglich des *Wirksamkeitsnachweises* gehen wir davon aus, dass alle Fallserien mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet sind und eine große Ergebnisunsicherheit besteht. Diese Annahme gilt nicht im Hinblick auf *unerwünschten Effekte*. Wir gehen von einer hohen Ergebnisunsicherheit aus, wenn die Patientenzahlen klein sind und die Nachbeobachtungszeiträume gering. Als klein gilt für uns eine Zahl von eingeschlossenen Patienten unter n=100, da wir davon ausgehen, dass diese Zahl mindestens erforderlich ist, um eine Aussage gerade auch zu nicht häufigen unerwünschten Wirkungen machen zu können. Für die Nachbeobachtungszeit haben wir in Absprache mit den beteiligten Klinikern (Fachexperten) einen Zeitraum von sechs Monaten als erforderlich festgelegt, um valide Aussagen machen zu können. Diese Festlegung ist in Übereinstimmung auch mit den von uns aufgestellten Anforderungen an klinische Studien zu diesem Thema. In einzelnen Fällen, wenn eine Fallserie z.B. explizit nur die Endophthalmitisrate berichtete, haben wir auch kürzere Nachbeobachtungszeiten akzeptiert. Wurde nur eines der oben genannten Kriterien erfüllt (Nachbeobachtungszeit oder Fallzahl), haben wir die Angaben aus den Publikationen auch mit in die folgende detaillierte Darlegung einbezogen, um nicht auf möglicherweise wertvolle Evidenz zu verzichten. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich in den folgenden Tabellen 26-29.

Tabelle 26: Validität / RCTs Ranibizumab

Design	Studie	Anzahl Pat. Intervention	Beobachtungs-dauer	Ergebnis-unsicherheit / Wirksamkeit	Ergebnis-unsicherheit/ UAW	Validität / Vergleichs-therapie	Anzahl Injektionen gesamt / pro Patient	Sponsor
RCT (multi-zentrisch)	ANCHOR 2006	280	24 Monate	gering	gering	+	24 (keine genauen Angaben in Publikation)	Genentech / Novartis
RCT (multi-zentrisch)	MARINA 2006	478	24 Monate	gering	gering		21	Genentech / Novartis
RCT (multi-zentrisch)	PIER 2008	121	vorliegend 12 Monate geplant 24 Monate	gering	gering?		10	Genentech / Novartis
RCT (multi-zentrisch)	Heier 2006	53	7 Monate	hoch	hoch	+	8	unklar
RCT / Dosis-findungs-studie	Rosenfeld 2006	32	5 Monate				1	Genentech

Tabelle 27: Validität / RCTs Bevacizumab

Design	Studie	Anzahl Pat. Intervention	Beobachtungs-dauer	Ergebnis-unsicherheit / Wirksamkeit	Ergebnis-unsicherheit / UAW	Validität / Vergleichs-therapie	Anzahl Injektionen gesamt / pro Patient	Sponsor
RCT (mono-zentrisch)	Bashshur 2006	32	6 Monate	hoch	hoch	+	2,4	nein
RCT (mono-zentrisch)	Lazic 2006	55	3 Monate	hoch	hoch	(+)	1(?)	k.A.
RCT (mono-zentrisch)	Hahn 2007	ca. 10 keine exakte Angabe in der Publikation	3 Monate	hoch	hoch	-	3	nein
RCT (mono-zentrisch)	Weigert 2008	14	6 Monate	hoch	hoch	-	4,5	k.A. eher nein

k.A.: Keine Angabe.

Tabelle 28: Validität / *prospektive* Falleserien Bevacizumab

Design	Studie	Anzahl Pat. Intervention	Beobachtungs-dauer	Ergebnis-unsicherheit / Wirksamkeit	Ergebnis-unsicherheit / UAW	Validität / Vergleichs-therapie	Anzahl Injektionen gesamt / pro Patient	Sponsor
Fallserie *2 Zentren*	Costa 2006	45 (3 versch. Dosierungen)	3 Monate	hoch	hoch	nicht anwendbar	1	k.A.
Fallserie	Abraham-Marin 2007	39	1 Monat	hoch	hoch	nicht anwendbar	1	k.A.
Fallserie	Aisenbrey 2007	30	3 Monate	hoch	hoch	nicht anwendbar	1,6	k.A.
Fallserie	Bashshur 2006	17	3 Monate	hoch	hoch	nicht anwendbar	1	k.A.
Fallserie	Bashshur 2008	60 (9 lost)	12 Monate	hoch	hoch	nicht anwendbar	3,4 (Range 1-8)	University Beirut
Fallserie	Chen 2007	102	6,5 Monate	hoch	hoch	nicht anwendbar	n=27 1 n=42 2 n=20 3 n=11 4 n=2 5	kein Sponso-ring
Kohorten-studie	Falkenstein 2007	18	6 Monate	hoch	hoch	nicht anwendbar	3,6	k.A.
Fallserie	Giansanti 2007	27	6 Monate	hoch	hoch	nicht anwendbar	20 Pat erhielten3 Injekt.	Casa Risparmio Firenze
Kohorten-studie	Geitzenauer 2006	13	3 Monate	hoch	hoch	nicht anwendbar	12 Pat erhielten 3 Injekt.	DFG/ Fond Stadt Wien/ Öster. National-bank
Interventions-Studie	Lazic und Gabric[a] 2007	102	4,5 Monate	hoch	hoch	nicht anwendbar	Range: 1-4	k.A.
Fallserie	Lazic 2007	48	4,5 Monate	hoch	hoch	nicht anwendbar	k.A.	k.A.

k.A.: Keine Angabe.

A: Die Bezeichnung „prospektive Interventionsstudie“ wurde von den Autoren gewählt. Im Ergebnis handelt es sich um eine Fallserie. Inwieweit wirklich konsekutiv alle Patienten, die die vordefinierten Einschlusskriterien erfüllten, einbezogen wurden, kann der Publikation nicht entnommen werden.

Tabelle 29: Validität/ *retrospektive* Fallserien Bevacizumab

Design	Studie	Anzahl Pat. Intervention	Beobachtungs-dauer	Ergebnis-unsicherheit / Wirksamkeit	Ergebnis-unsicherheit / UAW	Validität / Vergleichs-therapie	Anzahl Injektionen gesamt / pro Patient	Sponsor
Fallserie	Ach 2007	43 (30 mit feuchter AMD)	2 Monate	nicht anwendbar	hoch	nicht anwendbar	1	k.A.
Fallserie	Arias 2007	40	6 Monate	nicht anwendbar	hoch	nicht anwendbar	1	kein Sponso-ring
Fallserie	Cleary 2008	111	4,9 Monate	nicht anwendbar	hoch	nicht anwendbar	1,7	kein Sponso-ring
Fallserie	Goverdhan 2008	53	5,9 Monate	nicht anwendbar	hoch	nicht anwendbar	1,4 (Range 1-3)	kein Sponso-ring
Fallserie	Jonas 2007	625	1 Monat	nicht anwendbar	hoch	nicht anwendbar	56% 1 26% 2 1,9% 3 0,4% 4	k.A.
Fallserie	Madhusudhana 2007	115	4,6 Monate	nicht anwendbar	moderat	nicht anwendbar	1,9	k.A.
Fallserie	Moschos 2007	18	3 Monate	nicht anwendbar	hoch	nicht anwendbar	1	k.A.
Fallserie	Wu (PACORES) 2008[a]	345 (gesamt 1173)	12 Monate	nicht anwendbar	hoch	nicht anwendbar	3,3	kein Sponso-ring

k.A.: Keine Angabe.

A: Wu 2008: Die Differenz der Patientenzahl ist darüber erklärt, dass nur 345 der insgesamt 1173 Patienten über die berichtet wird eine Altersabhängige Makuladegeneration aufweisen. Die übrigen Patienten zeigten andere Krankheitsbilder.

Bevacizumab / Wirksamkeit

Den oben dargelegten Bedingungen folgend, liegen für den Wirksamkeitsnachweis von Bevacizumab nur Resultate vor, die mit hoher Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die vorliegenden ***randomisiert kontrollierten Studien*** haben erhebliche Mängel in der Durchführungsqualität. Keine der Studien hat eine Patientenzahl von mehr als n=100 eingeschlossen. Nur insgesamt 46 Patienten (aus 2 Studien) wurden für einen Zeitraum von 6 Monaten nachbeobachtet, wobei eine Studie nur 14 Patienten evaluierte. Die Vergleichstherapie ist unterschiedlicher Validität, da in zwei der Studien überwiegend Patienten mit okkulten oder minimal klassischen Formen der CNV eingeschlossen waren, für die eine Wirksamkeit der PDT, die als Kontrolltherapie verwendet wurde, nicht hinreichend nachgewiesen ist.

Alle anderen Ergebnisse resultieren aus ***prospektiven oder retrospektiven Fallserien***. Für die wir bereits auf Grund des Studiendesigns von einer hohen Ergebnisunsicherheit hinsichtlich der Wirksamkeit ausgehen.

Zusammenfassung / Wirksamkeit

Die Qualität der Evidenz für den Wirksamkeitsnachweis muss als niedrig bis sehr niedrig bezeichnet werden. Entsprechend der Nomenklatur der GRADE Arbeitsgruppe würde dies bedeuten, dass der beobachtete Behandlungseffekt mit großer Unsicherheit behaftet ist.

Bevacizumab / Sicherheit

Den oben dargelegten Bedingungen folgend, sind auch für diesen Endpunkt die Daten aus den vorliegenden ***randomisiert kontrollierten Studien*** mit großer Unsicherheit behaftet, da die Studien insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen und die Zahl der eingeschlossenen Patienten, welche die Intervention erhalten haben, bei maximal 55 liegt.

Die ***prospektiv angelegten Fallserien*** schließen insgesamt 501 Patienten ein. Pro Serie liegt die Zahl der Patienten zwischen 13 und 102:

Zwei der Fallserien beinhalten die Daten von mindestens 100 Patienten (jeweils 102). In beiden Fallserien wird über Patienten berichtet, die wiederholte Injektionen von Bevacizumab erhalten haben, welches die Anwendbarkeit der Ergebnisse

gegenüber den Fallserien erhöht, in denen lediglich eine Injektion appliziert wurde. In einer dieser beiden Fallserien wurde ein Beobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten erreicht. Jedoch nahmen nur 26 Patienten an diesem Termin (Beobachtung nach 6 Monaten) teil.

In der Fallserie von **Chen 2007**, die ursprünglich 102 Patienten einschloss, konnten in *Woche 26* nur n=29 Patienten nachuntersucht werden, in *Woche 22* waren es noch n=52 und in *Woche 18* n=67. In die Fallserie wurden Patienten eingeschlossen, die nicht für eine Behandlung mit einer Photodynamischen Therapie in Frage kamen oder bei denen die PDT keinen Effekt zeigte. Detaillierte Daten konnten der Publikation nicht entnommen wrden. Hinzu kommt, dass Gründe für die große Anzahl von Studienabbrechern nicht dargestellt wurden. Im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen beschreiben die Autoren, dass keine auftraten, detaillierte Angaben finden sich nicht. Es bleibt auf Grund fehlender Angaben auch bei dieser Fallserie eine erheblich Unsicherheit hinsichtlich der Validität der Aussagen, so dass wir auch für den Endpunkt UAW von einem hohem Verzerrungspotenzial ausgehen.

Die Fallserie von **Lazic und Gabric 2007a** hat insgesamt 102 Patienten eingeschlossen, von denen n=61 über 18 Wochen nachbeobachtet werden konnten, 17 Patienten hatten einen Beobachtungszeitraum von 24 Wochen. Auch bei dieser Fallserie bleibt auf Grund fehlender Angaben eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Validität der Aussagen zu den UAW, so dass wir von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgehen müssen.

Eine der Fallserien von **Bashshur 2008** schließt zwar nur 60 Patienten ein, beobachtet diese aber über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die Patienten erhalten im Mittel 3,4 Injektionen (2,5 innerhalb der ersten sechs Monate und eine Injektion in den folgenden sechs Monaten). Die Indikation im Hinblick auf Folgebehandlungen wurde auf Grund des Befundes der OCT (Optische Kohärenz Tomographie) gestellt. Nach Angabe der Publikation traten keine unerwünschten Wirkungen auf.

Falkenstein 2007 berichtet über eine Kohorte von n=18 Patienten die über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet werden. Im Mittel erhalten die Patienten 3,6 Injektionen. der Publikationen können bis auf einen Hinweis auf subkonjunktivale Blutungen keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen entnommen werden.

Giansanti 2007 berichtet über 27 Patienten, die über einen Zeitraum von sechs Monaten beobachtet wurden. Die Patienten erhielten drei Injektionen von 1,25 mg

Bevacizumab. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wird explizit angesprochen, zwei Patienten brechen die Therapie wegen okulärer Komplikationen (Riss im RPE) vorzeitig ab. Systemische unerwünschte Effekte treten nicht auf.

Es liegen zusätzlich Publikationen zu weiteren ***acht retrospektiven Fallserien*** vor. Insgesamt wird in diesen über n=1350 Patienten, die Bevacizumab erhielten, berichtet. Vier der Fallserien umfassen mehr als 100 Patienten, mit Nachbeobachtungszeiten zwischen 4,9 und 12 Monaten.

Die Fallserie von **Wu 2008 (PACORES)** berichtet über 345 Patienten mit AMD, die mit intravitrealem Bevacizumab behandelt wurden. Es handelt sich hierbei um eine Subgruppe von insgesamt 1173 Patienten, die auf Grund anderer Krankheitsbilder ebenfalls mit intravitrealem Bevacizumab therapiert wurden. Da, wie einleitend beschrieben, davon auszugehen ist, dass es sich z.B. bei der diabetischen Retinopathie und anderen Indikationen um differierende Krankheitsentitäten handelt, welche mit unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber unerwünschten Wirkungen einhergehen können und sich zudem in einem unterschiedlichen (i.d.R. früheren) Alter manifestieren, werden die Patienten mit anderen Indikationen für eine Therapie mit Bevacizumab hier nicht berücksichtigt. Die eingeschlossenen Patienten wurden in acht Augenkliniken in Südamerika behandelt, Fragestellung war die Häufigkeit schwerer okulärer und systemischer unerwünschter Effekte. 786 der ursprünglich einbezogenen Patienten, entsprechend 67%, konnten 12 Monate nach Therapiebeginn nachuntersucht werden, die anderen wurden mittels Telefoninterview befragt. Es können der Publikation bezüglich der okulären Komplikationen keine differenzierten Angaben hinsichtlich des ursprünglichen Krankheitsbildes entnommen werden. Von den systemischen unerwünschten Wirkungen traten neun bei den insgesamt 345 Patienten mit feuchter AMD auf. Die Autoren selbst schlussfolgern, dass die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die in ihrer Fallserie berichtet wird, möglicherweise die wahre Rate unterschätzt, verglichen mit anderen Studienergebnissen. Ein Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe ist nicht möglich. Das retrospektive Design ist anfällig für Verzerrung insbesondere im Hinblick auf selektives Berichten von Patienten, da für 33% der Patienten keine Angaben vorliegen.

Die zweite große Fallserie von **Jonas 2007**, diente der Überprüfung der Rate an Infektionen nach Injektion. Bei insgesamt 1218 intravitrealen Injektionen bei

insgesamt 625 Patienten wird über n=1 Endophthalmitis berichtet. Die Publikation ist von ausgesprochen mangelhafter Qualität, so dass dieses Ergebnis mit hoher Unsicherheit behaftet ist. Die Nachbeobachtungszeit beträgt nur ein Monat, im Hinblick auf den Endpunkt allerdings angemessen. Es fehlen jegliche Angaben zu den behandelten Patienten, zu den behandelnden Zentren sowie zu Art und Weise der Erhebung der Infektionsrate.

Die Fallserie von **Madhusudhana 2007** umfasst 115 Patienten. Die Publikationsqualität ist deutlich besser die der bisher beschriebenen Fallserien, alle Patienten wurden an einem Zentrum behandelt und dort auch regelmäßig einbestellt zur Nachbeobachtung. Die Nachbeobachtungszeit beträgt im Mittel 4,6 Monate.

Für die Erfassung seltener unerwünschter Wirkungen ist die Patientenzahl eher klein, die Nachbeobachtungszeit liegt unter 6 Monaten.

Die Fallserie von **Cleary 2008** umfasst insgesamt 111 Patienten, bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,9 Monaten. Bei 72 Patienten war eine AMD die Behandlungsindikation. Hinsichtlich systemischer unerwünschter Effekte finden sich keine Angaben. Vor dem Hintergrund, dass bei lediglich 72 Patienten, über die berichtet wird, eine AMD die Indikation für die Therapie war, gehen wir bezüglich der erfassten unerwünschten Wirkungen von einem hohen Verzerrungspotenzial aus.

Die Fallserie von **Arias 2007** berichtet über 40 Patienten, der Beobachtungszeitraum beträgt sechs Monate, die Patienten erhalten eine Injektion. Ziel ist es, die Häufigkeit des Auftretens eines retinalen Pigmentepithelrisses zu untersuchen. Dieser tritt bei drei der Patienten auf, über andere unerwünschte Effekte wird nicht berichtet.

<u>Zusammenfassung / Sicherheit</u>

Die Qualität der Evidenz für die Evaluation des potenziellen Schadens muss als niedrig bis sehr niedrig bezeichnet werden.

Eine der **prospektiven Fallserien** erfüllt die beiden Kriterien (1) mindestens 100 eingeschlossene Patienten und (2) Beobachtungszeitraum mindestens sechs Monate [Chen 2007]. Zum Evaluierungszeitpunkt, nach sechs Monaten, erschienen jedoch nur 29 Patienten. Zu diesem relativ hohen „loss to follow-up“ werden in der Publikation keine Angaben gemacht Aus der Gruppe der **retrospektiven Fallserien** erfüllt nur PACORES beide Kriterien, hier bestehen die beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Vollständigkeit der Nachbeobachtungen.

Entsprechend der Nomenklatur der GRADE Arbeitsgruppe würde dies bedeuten, dass die beobachteten Effekte mit großer Unsicherheit behaftet sind.

Ranibizumab / Wirksamkeit

Für den Wirksamkeitsnachweis der intravitrealen Gabe von Ranibizumab zur Behandlung der AMD liegen Daten für insgesamt 964 Patienten aus fünf Studien vor. Die Daten von 879 Patienten stammen aus Studien deren Ergebnisse mit einem geringen Verzerrungspotenzial behaftet sind. In zwei der Studien konnte ein signifikanter Zugewinn der Sehschärfe nach 12 Monaten nachgewiesen werden.

Zusammenfassung / Wirksamkeit

Die Qualität der Evidenz für den Wirksamkeitsnachweis kann als hoch bezeichnet werden. Entsprechend der Nomenklatur der GRADE Arbeitsgruppe würde dies bedeuten, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Ergebnisse weiterer Forschung das Vertrauen in den beobachteten Therapieeffekt ändern.

Ranibizumab / Sicherheit

Wie oben beschrieben, wurden insgesamt 964 Patienten in RCTs mit Ranibizumab intravitreal therapiert, davon 32 innerhalb einer Dosisfindungsstudie. Entsprechend den Einschlusskriterien für diesen Bericht, werden für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse nur die Ergebnisse von Studien und Fallserien herangezogen, die eine Patientenzahl von über 100 einschlossen. Das bedeutet, das hier Daten von n=879 Patienten berücksichtigt werden können. Für alle diese sind die Ergebnisse mit einem geringen Verzerrungspotenzial behaftet.

Zusammenfassung / Sicherheit

Die Qualität der Evidenz für die Evaluation des potenziellen Schadens kann als hoch bezeichnet werden. Bei strenger Handhabung könnte es zu einer Herabstufung der Evidenz durch das Vorliegen von „sparse data“ also nicht ausreichend großen Studien zur Erfassung seltener unerwünschter Wirkungen kommen. Dann wäre die Qualität der Evidenz aber immer noch als moderat zu bezeichnen und läge deutlich über der, die für Bevacizumab bei gleicher Indikation vorliegt. Entsprechend der Nomenklatur der GRADE Arbeitsgruppe würde dies bedeuten, dass weitere

Forschung sich vermutlich auf das Vertrauen in den geschätzten Effekt auswirkt und sich dieser möglicherweise in seiner Größe ändert.

Vergleich von Ranibizumab und Bevacizumab

Beim Vergleich von Ranibizumab und Bevacizumab hinsichtlich der Evidenzqualität bezogen auf potenziellen Nutzen und potenziellen Schaden ergibt sich zusammenfassend folgendes Ergebnis:

Tabelle 30: Evidenzqualität – gesamt

	Evidenzqualität gesamt	**Patienten (n) in Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial**
Ranibizumab /Wirksamkeit	hoch	879
Ranibizumab /Schaden	moderat	879
Bevacizumab /Wirksamkeit	sehr niedrig	0
Bevacizumab/ Schaden	sehr niedrig	0

6.2 Ergebnisse zu Bevacizumab und Ranibizumab / klinische Relevanz

Endpunkt: Sehschärfe

Die *randomisierten Studien zu Ranibizumab* zeigen, dass 41% (ANCHOR 2006: nach 24 Monaten) beziehungsweise 33% (MARINA 2006: nach 24 Monaten) der Patienten eine Verbesserung von 15 Buchstaben und mehr unter der Behandlung mit Ranibizumab (0,5 mg) erzielten. Im Vergleich dazu erzielt eine Photodynamische Therapie mit Verteporfin [ANCHOR 2006] die gleiche Sehverbesserung wie eine Scheininjektion [MARINA 2006] (Patientenanteil mit Sehgewinn ≥ 15 Buchstaben in etwa 5%).

Die Auswertung der PIER Studie legt nahe, dass sich diese Ergebnisse nur dann erzielen lassen, wenn Ranibizumab über den gesamten Beobachtungszeitraum monatlich injiziert wird. Werden die Injektionsintervalle verlängert, dann nimmt die Sehschärfe wieder ab und erreicht nach einem Jahr wieder den Ausgangswert. Die Ergebnisse weiterer klinischer Studien zur Erprobung anderer Therapieschemata sind bislang nicht veröffentlicht.

Auch in der MARINA und ANCHOR Studie wird die Verbesserung der Sehschärfe in den ersten drei Monaten erreicht, sie bleibt dann im Verlauf der weiteren 21 Monate konstant. Eine weitere Verbesserung lässt sich nicht erzielen. Unter Placebo (Scheininjektion) fällt die Sehleistung kontinuierlich ab, unter PDT Therapie nimmt die Sehleistung in den ersten 12 Monaten ab und bleibt dann konstant.

In den *randomisierten Studien zu Bevacizumab* zeigte sich - wie in der Studie zu Ranibizumab - eine signifikante Überlegenheit des VEGF Antikörpers im Vergleich zur Photodynamischen Therapie; auch hier wird der Effekt nach den ersten drei Injektionen erreicht. Inwieweit dieser weiter konstant bleibt, kann auf Grund fehlender Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen nicht beurteilt werden.

Aus den vorliegenden Arbeiten kann nicht entnommen werden, ob kontinuierliche Injektionen zur Aufrechterhaltung des Effektes notwendig sind. Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass bisher unklar ist, ob Patienten mit feuchter AMD lebenslang im Abstand von vier Wochen eine Injektion erhalten müssen.

Im Gegensatz zu den amerikanischen Therapieempfehlungen der FDA, die eine monatlichen Gabe von 0,5 mg Ranibizumab empfehlen, wird (basierend auf einem mathematischen Modell) in der Fachinformation für die europäische Zulassung eine initiale Aufsättigung von drei Injektionen gefolgt von einer individuellen, visusabhängigen Erhaltungstherapie empfohlen [Fachinfo Lucentis®/Stand Dezember 2008]. Ob eine individuelle visusabhängige Erhaltungstherapie den gleichen Erfolg wie eine monatliche Therapie zeigt, wird momentan in einer „open-label“ „Extensions-Studie“ geprüft (siehe: clinicaltrials.gov). Auch die momentan laufenden vergleichenden Studien von Ranibizumab und Bevacizumab untersuchen neben monatlichen Injektionen individuelle Behandlungsabstände (siehe dazu auch Kapitel 4.1).

Subgruppen

Ein retrospektive Subgruppenanalysen für die Parameter, Ausgangssehschärfe, Läsionsgröße, CNV Läsionstyp, Geschlecht, Alter und Dauer der AMD wurde sowohl in der randomisierten ANCHOR 2006 (Publikation: Kaiser et al 2007) als auch in der randomisierten MARINA 2006 (Publikation: Boyer et al 2007) Studie durchgeführt. Beide Studien zeigten, dass die Sehschärfe vor Therapiebeginn den stärksten Einfluss auf den Behandlungserfolg im Hinblick auf den Visus nach der Behandlung hat, gefolgt von der Läsionsgröße der CNV und dem Patientenalter.

In den randomisierten Studien zu Bevacizumab wurde eine solche Analyse nicht durchgeführt. Betrachtet man die prospektiven Fallserien zu Bevacizumab, so konnte in der Publikation von Bashshur 2008 kein Zusammenhang zwischen Läsionstyp (vorwiegend klassisch, minimal klassisch und okkult), Sehschärfe nach der Behandlung, größter linearer Durchmesser der Läsion, Netzhautdicke und der Anzahl der Folgeinjektionen gefunden werden [Bashshur 2008]. Auch Lazic 2007 konnte in seiner prospektiven Fallserie keinen Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und CNV Typ (minimal klassisch und okkult) finden. Ebenso zeigte die retrospektive Fallserie von Cleary 2008 in einer Subgruppenanalyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Sehschärfe und Läsionstyp (klassische CNV, okkulte CNV, klassische CNV mit okkulten Anteilen, Makula Haemorrhage und Pigmentepithelablösung).

Zusammenfassend lässt sich aus den bisher durchgeführten Studien zu den VEGF Antikörpern Ranibizumab und Bevacizumab, kein signifikanter Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und einem bestimmten CNV Typ ableiten (d.h. die VEGF Antikörper zeigen bei allen CNV Typen eine ähnliche Wirkung). Es besteht aber ein Zusammenhang zwischen der Sehschärfe vor Therapiebeginn und der erzielten Sehverbesserung (je schlechter die Sehschärfe vor Behandlungsbeginn, umso geringer wird die erzielte Sehverbesserung ausfallen).

Unerwünschte Wirkungen

Im Gegensatz zu den randomisierten Studien zu Ranibizumab, die eine wesentlich längere Nachbeobachtungszeit und höhere Patientenzahlen im Vergleich zu den Bevacizumab Studien aufweisen, werden in den RCTs zu Bevacizumab schwere unerwünschte Ereignisse, wie Endophthalmitis oder Uveitis, die zur Erblindung führen können, nicht beschrieben. Auch kam es in den randomisierten Studien zu Bevacizumab - im Gegensatz zu den Studien, die Ranibizumab bewerteten - zu keinen systemischen Komplikationen.

Bevacizumab/thromboembolische Ereignisse

Das Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisser einschließlich zerebraler Insulte, Herzinfarkte oder transitorischer ischämischer Attacken ist unter der intravenösen Therapie mit Bevacizumab verdoppelt (Roche: Fachinformation AVASTIN, Stand August 2008).

Die intravitreale Bevacizumab Dosis zur Behandlung der AMD beträgt zwar nur 0,25% der bei der intravenösen Therapie verwendeten Dosis über ein möglicherweise dennoch bestehendes Risiko thromboembolischer Ereignisse kann auf Grund fehlender Langzeitstudiendaten (6 Monate) keine Aussage getroffen werden. Systemische unerwünschte Wirkungen wurden in einer retrospektiven Fallserie beschrieben [Wu 2008]. Dabei kam es bei 345 Patienten mit feuchter AMD zu fünf akuten arterielle Hypertonien, einem zerebrovaskulären Ereignis, einem Myokardinfarkt und zwei Iliakalarterienaneurysmen [Wu 2008].

Ranibizumab/thromboembolische Ereignisse

Arterielle Thromboembolien traten unter Ranibizumab 0,5 mg im Vergleich zu PDT (nach 12 Monaten) doppelt so häufig auf [4,3%; ANCHOR 2006]. Im Januar 2007 wurde von Genentech, dem Hersteller von Ranibizumab, ein Schreiben mit

Zwischenergebnissen der bis jetzt nicht veröffentlichten SAILOR Studie [http://clinicaltrials.gov/CT/Show/NCT00251459?order=1], an alle Ophthalmologen in den Vereinigten Staaten gesendet. Darin wurde berichtet, dass Patienten, die mit intravitrealen Ranibizumab behandelt wurden, eine höhere *Schlaganfall* Inzidenz in der 0,5 mg als in der 0,3 mg Gruppe zeigten (1,2% vs 0,3%, p=0,02). Statistische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Hinblick auf arterielle Thromboembolien, Myokardinfarkt oder (vaskulären) Tod bestünden jedoch nicht.
Eine kombinierte Auswertung der ANCHOR und MARINA Studie der FDA zeigte, dass die Inzidenz von Schlaganfällen unter Ranibizumab bei 0,8% liegt (0,5% in der Kontrollgruppe PDT oder Placebo), von zerebralen Ereignissen bei 0,3% (0,0% in der Kontrollgruppe PDT oder Placebo) und von Myokardinfarkten bei 1,1% (0,5% in der Kontrollgruppe PDT oder Placebo)
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/125156s0000_Lucentis_ChemR.pdf].

Lebensqualität

Die Auswirkung der Verbesserung der Sehschärfe auf die Lebensqualität der Patienten wurde in den vorliegenden Studien nicht ausreichend geprüft. Von daher ist auch die Annahme, dass Patienten mit einer nur milden Einschränkung der Sehfähigkeit von einer Therapie besonders profitieren im Hinblick auf den Endpunkt Lebensqualität unbelegt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Hinweise dafür bestehen, dass Bevacizumab wirksam ist in der Verbesserung der Sehschärfe bei Patienten mit AMD. Ein sicherer Nachweis der Wirksamkeit steht bisher aus.
Hinsichtlich der Nachhaltigkeit des Effektes und der Notwendigkeit einer ggf. lebenlangen Therapie liegen für beide Substanzen unzureichende Daten vor. Hinsichtlich unerwünschter Effekte ist insbesondere die Datenlage bei Bevacizumab unzureichend, aber auch bei Ranibizumb besteht Unsicherheit hinsichtlich der Höhe des Risikos arterieller thromboembolischer Ereignisse, insbesondere zerebraler Infarkte und Myokardinfarkte. Bisher liegen für beide Substanzen unzureichende Daten vor, um zu entschieden, ob eine bestimmte Subgruppe von Patienten besonders profitiert. Die in der Diskussion befindliche Indikation einer möglichst

frühen Therapie in Verbindung mit einem regelmäßigen Screening kann bisher nicht auf entsprechende Daten gestützt werden.

6.4 Zulassungsstatus / med. Standard / Evidenzlage

Entsprechend der juristischen Definition wird unter dem Standard dasjenige ärztliche Handeln verstanden, dass nach medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnis und/oder ärztlicher Erfahrung innerhalb der Profession akzeptiert ist.

Die bestimmenden Elemente des medizinischen Standardbegriffs sind demnach wissenschaftliche Erkenntnis, ärztliche Erfahrung und professionelle Akzeptanz. Im Idealfall sollten alle drei Merkmale erfüllt sein [46]. Der medizinische Standardbegriff ist die Umschreibung für den Prozess professioneller Normbildung in der Medizin.

Im Falle von Bevacizumab und Ranibizumab bestehen Differenzen:

- zwischen dem Zulassungsstatus (bezogen auf eine bestimmte Indikation) und dem Standard

und

- zwischen den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen und dem Standard.

Letzteres gilt, wenn bei der Darlegung (Feststellung) der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse auch deren Validität, wie nach den Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin vorgesehen, Berücksichtigung findet.

6.4.1 Arzneimittelrechtliche Zulassung

Die Arzneimittelzulassung ist eine behördlich erteilte Genehmigung, die erforderlich ist, um ein industriell hergestelltes, verwendungsfertiges Arzneimittel anbieten, vertreiben oder abgeben zu können. Arzneimittelrechtlich ist die Zulassung die Voraussetzung für die Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels. Der Zweck eines solchen Zulassungsverfahrens ist die Risikovorsorge und Abwehr von Gefährdungen der Gesundheit, die durch unsichere oder wirkungslose Arzneimittel entstehen könnten. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens werden deshalb vom Arzneimittelhersteller eingereichte Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität, therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels durch Arzneimittelbehörden überprüft. Der Unbedenklichkeitsbegriff des §5 II AMG stellt

eine Beziehung zwischen der Wirksamkeit eines Arzneimittels und seiner Schädlichkeit her. Die Unbedenklichkeit ist nach § 1 AMG eine zentrale Sicherheitssetzung des Arzneimittelrechts. Unbedenklich sind nur solche Arzneimittel, die eine positive Risiko-Nutzen Bilanz aufweisen. In diesem Sinne kommt der arzneimittelrechtlichen Zulassung eine wesentliche Rolle in der Erfüllung der Risikovorsorge zu [47]. Als off-label-use wird die ärztliche Anwendung eines Arzneimittels außerhalb seiner Zulassung bezeichnet, konkret der von der „Produktzulassung“ abweichenden Gebrauch. Alle Abweichungen von den Zulassungsangaben, die den Gebrauch des Arzneimittels betreffen, also u.a. Veränderungen bezüglich Darreichungsform, Anwendungsgebiet, Dosierung und Dauer der Anwendung stellen deshalb einen off-label-use, also einen zulassungsfremden Gebrauch dar [48]. Zu unterscheiden ist dabei zwischen Arzneimitteln, die über keinerlei Zulassung verfügen und solchen, die zugelassen sind, aber in einer anderen Indikation angewandt werden, wie im vorliegenden Fall das Bevacizumab. Beim off-label-Gebrauch von Avastin® ist zu beachten, dass es nicht nur in einer anderen Indikation sondern auch in einer andern Applikationsweise, als der zugelassenen, zum Einsatz kommt (i.v. zugelassen; intravitreal angewendet für AMD).

Die Voraussetzung der arzneimittelrechtlichen Zulassung eines Arzneimittels für dessen Verkehrsfähigkeit ist unter Sicherheitsaspekten prinzipiell positiv zu bewerten. das Arzneimittelrecht ist als Sicherheitsrecht für das Sozialrecht vorgreiflich; nur verkehrsfähige Arzneimittel sind (grundsätzlich) auch marktfähig in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Hier ist entscheidend, dass durch das Zulassungsverfahren nicht nur Daten zur Wirksamkeit geprüft werden sondern insbesondere auch Daten zu dessen Unbedenklichkeit [47].

Wie gesagt ist arzneimittelrechtlich die Zulassung Voraussetzung für die Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels. Berufs- und haftungsrechtlich dürfen oder müssen Ärzte Arzneimittel auch jenseits der Zulassung einsetzen, wenn begründete Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung besteht und zugelassene wirksame Arzneimittel (oder andere Interventionen) nicht zur Verfügung stehen (individueller oder systematischer Heilversuch) [49].

6.4.2 Medizinischer Standard

Die intravitreale Gabe von Bevacizumab hatte sich bis zur Zulassung von Ranibizumab in der Therapie der AMD durchgesetzt und ist weit verbreitet. Nach Auskunft der behandelnden Ärzte ist die Wirksamkeit von Bevacizumab der von Pegaptanib, dem bis zum Frühjahr 2007 einzigen zugelassenen VEGF Antikörper, und der einer PDT deutlich überlegen, es konnte durch Bevacizumab erstmals eine Verbesserung der Sehleistung erreicht werden.

Die Gabe von Bevacizumab entsprach und entspricht dabei einem off-label-use. Vor Zulassung von Ranibizumab konnte geltend gemacht werden, dass eine zugelassene therapeutische Alternative vergleichbarer Wirksamkeit nicht zur Verfügung stand. Seit der Zulassung von Ranibizumab für die intravitreale Gabe bei AMD gilt diese Voraussetzung nicht mehr.

Wie im Bericht dargelegt liegen bisher keine Ergebnisse aus Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von intravitreal appliziertem Bevacizumab vor. Ergebnisse einer vergleichenden Studie zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der VEGF Antikörper Bevacizumab und Ranibizumab fehlen. Es gibt keinen Anhalt dafür, dass die Wirksamkeit von Bevacizumab der des Ranibizumab überlegen ist. Unabhängig vom Zulassungsstaus unterscheidet sich die Evidenzlage (body of evidence) für die beiden Substanzen somit relevant. Die Qualität der Evidenz ist sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch des potenziellen Schadens für Ranibizumab deutlich besser als für Bevacizumab. Für Bevacizumab kann sie als unzureichend bezeichnet werden.

Das häufig vorgebrachte Argument, diese Einschränkung hinsichtlich der Beleglage gelte nur für die Erkenntnisse zur Wirksamkeit, nicht aber für Erkenntnisse zur Unbedenklichkeit, da diese durch den breiten Einsatz und die vorliegenden Ergebnisse aus nicht randomisiert kontrollierten Studien nicht nur ausreichend wären sondern sogar besser als für Ranibizumab, hält einer Überprüfung nicht stand. Prinzipiell ist es richtig, dass Erkenntnisse zu unerwünschten Wirkungen, die aus RCTs resultieren, insbesondere in Abhängigkeit von der eingeschlossenen Patientenzahl, den Ein- und Ausschlusskriterien sowie den oft kurzen Beobachtungszeiträumen eingeschränkt sei können. Verlässliche Erkenntnisse zu unerwünschten Wirkungen (insbesondere wenn diese selten sind und/oder nach langer Latenz auftreten) aus Beobachtungsstudien können jedoch nur dann gezogen

werden, wenn diese Beobachtungsstudien hinsichtlich Planungs-, Durchführungs- und Dokumentationqualität bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Diese Qualität der Studien ist im Falle von intravitreal appliziertem Bevacizumb nicht gegeben. Beobachtungsstudien (im Sinne von Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien) liegen nicht vor. Die publizierten Fallserien sind sämtlich mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet und überwiegend sogar deutlich kleiner (weniger eingeschlossene Patienten) als die zu Ranibizumab vorliegenden RCTs. Auch die Nachbeobachtungszeiten sind in den Fallserien deutlich kürzer als in den genannten RCTs.

Gerade auf der Risikoebene ist die Qualität der Evidenz hinsichtlich des intravitrealen Einsatzes von Bevacizumab als sehr schwach zu bezeichnen. Das gilt auch unter Einbeziehung einer Internet-basierten Umfrage, die im Zusammenhang mit Bevacizumab immer wieder als Beleg der Unbedenklichkeit der Substabnz zitiert wird [Fung 2006, siehe Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschossenen Studien]. Es handelt sich um eine internationale retrospektive weltweite Internet-basierte Umfrage aus dem Jahr 2006, die aufgrund des Studiendesigns (Umfrage) nicht in den vorliegenden Bericht als Primärstudie eingeschlossen wurde. Sie berichtet Sicherheitsdaten zu Bevacizumab von 70 Zentren aus 12 Ländern. Insgesamt wurden in der Studie Daten von 5228 Patienten (7113 Bevacizumab Injektionen) ausgewertet. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug dabei 3,5 Monate. Das Hauptproblem dieser Internet-basierten Umfrage stellt jedoch - wie auch die Autoren selbst anmerken - die selbst berichtete Komplikationsrate und die kurze Nachbeobachtungszeit (3,5 Monate) dar, so dass von einer systematischen Verzerrung, im Sinne der Unterschätzung der Rate unerwünschter Effekte, auszugehen ist.

Vor dem Hintergrund, dass für das Krankheitsbild eine zugelassene wirksame therapeutische Alternative vorhanden ist, es keinen Anhalt für eine deutliche bessere Wirksamkeit der off-label eingesetzten Substanz gibt und die Erkenntnisse zum Schadenpotenzial unzureichend sind, erscheint ein weiterer Einsatz in der Routineversorgung, außerhalb kontrollierter Bedingungen, problematisch.

Die Dringlichkeit der Beantwortung der offenen Fragen resultiert nicht zuletzt aus dem großen Preisunterschied der beiden Substanzen und den Unklarheiten bezüglich der Erstattung im Zusammenhang mit intravitrealen Injektionen. Eine

„Unterversorgung“ der betroffenen Patienten gilt es zu vermeiden, ohne jedoch die allegemein konsentierten Anforderungen an die Qualität von Studien zum Beleg des Nutzens und der Unbedenklichkeit in Frage zu übergehen.

7. Fazit

- Für die Therapie der altersabhängigen Makuladegenration stehen in Deutschland die Photodynamische Therapie und die VEGF Antikörper Pegaptanib und Ranibizumab zur Verfügung.
    - PDT und Pegaptanib führen zu einer Verlangsamung des Verlustes der Sehschärfe, nicht zu ihrer Verbesserung.
    - Die Photodynamische Therapie kann nicht bei allen Patienten zum Einsatz kommen, da ihre größte Wirksamkeit bei Patienten mit einem klassischen angiographischen Subtyp gegeben ist.
    - Ranibizumab führt zu einer Verlangsamung des Verlustes der Sehschärfe und zu einer initialen (in den ersten 3 Monaten) Verbesserung der Sehschärfe.
    - Ein Zusatznutzen von Ranibizumab ist im direkten Vergleich gegenüber PDT nachgewiesen (Verbesserung der Sehschärfe). Eine direkte Vergleichsstudie mit Pegaptanib liegt nicht vor.
    - Die Daten zum Langzeitnutzen von intravitrealem Ranibizumab sind unzureichend. Auf Grund der Studienergebnisse muss angenommen werden, dass die Verbesserung der Sehschärfe nur aufrechterhalten werden kann, wenn weiter regelmäßig im Abstand von 4 Wochen intravitreal Ranibizumab injiziert wird.
    - Die zu Ranibizumab vorliegenden Daten hinsichtlich der Rate schwerer unerwünschter Wirkungen insbesondere bei „Langzeittherapien“ sind unzureichend.
- Die Therapie mit Bevacizumab intravitreal bei Patienten mit AMD entspricht einem off-label-use.
- Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von intravitreal injiziertem Bevacizumab sind bisher unzureichend untersucht.
    - Die Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch hinsichtlich unerwünschter Wirkungen müssen als sehr unsicher angesehen werden, da sie auf Evidenz mangelhafter methodischer Qualität beruhen.

- Die Argumentation, dass auf Grund von Ergebnissen aus Beobachtungsstudien, die Informationen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zu Bevaciziumab besser wären als die zu Ranibizumb, hält einer Überprüfung nach methodischen Kriterien nicht stand.

Vor dem Hintergrund, dass für das Krankheitsbild eine zugelassene wirksame Therapie besteht, die Datenlage für Bevacizumab unzureichend ist, es keinen Anhalt für eine deutliche bessere Wirksamkeit der off-label eingesetzten Substanz Bevacizumab gibt und die Erkenntnisse zum Schadenpotenzial unzureichend sind erscheint der Routineeinsatz von Bevacizumab intravitreal außerhalb kontrollierter Bedingungen problematisch. Die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien mit ausreichend großen Patientenzahlen und ausreichend langer Laufzeit, deren Ergebnisse einen Verleich der beiden Substanzen hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ermöglichen, ist dringend geboten.

8. Liste der eingeschlossenen Studien

Ranibizumab

Randomisierte kontrollierte Studien		
1	ANCHOR 2006	Brown D et al. *Ophthalmology* 2009;116:57-69. Brown D et al. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44. Kaiser P et al. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-857.
2	Heier 2006	Heier J et al. *Ophthalmology* 2006;113:633-642.
3	MARINA 2006	Rosenfeld P et al. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31. Boyer D et al. *Ophthalmology* 2007;114:246-252. Kaiser P et al. *Ophthalmology* 2007;114:1868-1875. Chang T et al. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1460-1469.
4	PIER 2008	Regillo C et al. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
(Randomisierte) nicht-kontrollierte Dosisfindungsstudie		
5	Rosenfeld 2006	Rosenfeld P et al. *Ophthalmology* 2006;113:623-632.

Bevacizumab

Randomisierte kontrollierte Studien	
Bashshur 2007	Bashshur Z et al. *Arch Ophthalmol 2007*;125:1357-1361.
Hahn 2007	Hahn R et al. *Ophthalmologe 2007*;104:588-593.
Lazic 2007	Lazic R et al. *Ophthalmology 2007*;114:1179-1185.
Weigert 2008	Weigert G et al. *Br J Ophthalmol 2008*;92:356-360.
Prospektive Fallserien	
Abraham-Marin 2007	Abraham-Marin et al. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2007*;245:651-655.
Aisenbrey 2007	Aisenbrey et al. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2007*;245:941-948

Bashshur 2006	Bashshur et al. *Am J Ophthalmol 2006*;142:1-9.
Bashshur 2008	Bashshur et al. *Am J Ophthalmol 2008*;145:249-256
Chen 2007	Chen et al. *Am J Ophthalmol 2007*;143:510-512.
Costa 2006	Costa et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci 2006*;47:4569-4578.
Falkenstein 2007	Falkenstein et al. *Retina 2007*;27:701-706
Geitzenauer 2006	Geitzenauer et al. *Klin Monatsbl Augenheilkd 2006*;223:822-827
Giansanti 2007	Giansanti et al. *European J Ophthalmol 2007*;17:230-237.
Lazic 2007a	Lazic and Gabric. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2007*;245:68-73.
Lazic 2007b	Lazic et al. *Coll Antropol 2007*;31(Suppl 1):315-319.
Retrospektive Fallserien	
Ach 2007	Ach et al. *Klin Monatsbl Augenheilkd 2007*;224:180-184.
Arias 2007	Arias et al. *European J Ophthalmol 2007*;17:992-995.
Cleary 2008	Cleary et al. *Eye 2008*;22:82-86.
Goverdhan 2008	Goverdhan and Lochhead. *Br J Ophthalmol 2008*;92;210-212.
Jonas 2007	Jonas et al. *J Ocular Pharmacology Therapeutics 2007*;23:240-242
Madhusudhana 2007	Madhusudhana et al. *Br J Ophthalmol 2007*;91:1716-1717.
Moschos 2007	Moschos et al. *Doc Ophthalmol 2007*;114:37-44.
Wu 2008	Wu et al. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2008*;246:81-87.

9. Literatur

1. Rosenfeld P. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36(4):331-5.

2. Cukras C, Fine SL. Classification and grading system for age-related macular degeneration. Int Ophthalmol Clin 2007;47(1):51-63.

3. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, Dawber TR. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. Am J Epidemiol 1977;106(1):17-32.

4. Vedula SS, Krzystolik M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub2.

5. Ferris FL, Fine SL. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1984;102(11):1640-2.

6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no 8. Arch Ophthalmol 2001;119(10):1417-36.

7. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no 9. Arch Ophthalmol 2001;119(10):1439-52.

8. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Statistische Datenbank: Augenkrankheiten. http://www.augeninfo.de/stat_db/amd.php (Zugriff:10-2-2009).

9. Holz FG, Helb HM. Modern pharmacotherapy of age-related macular degeneration. Internist 2006;47(2):192-8.

10. Schrader WF, Schrader WF. Age-related macular degeneration: a socioeconomic time bomb in our aging society. Ophthalmologe 2006;103(9):742-8.

11. Krumpaszky HG, Haas A, Klauss V, Selbmann HK. New blindness incidents in Wurttemberg-Hohenzollern. Ophthalmologe 1997;94(3):234-6.

12. Comments on current therapeutic possibilities for neovascular age-related macula degeneration. Klin Monatsbl Augenheilkd 2006;223(4):271-8.

13. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2000;342(7):483-92.

14. Bhisitkul RB, Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. Br J Ophthalmol 2006;90(12):1542-7.

15. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). Ophthalmology 2007;114(12):2179-82.

16. Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, Ryan A, Rangell L, Shiu V, Damico LA. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. Retina 2007;27(9):1260-6.

17. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated Sep 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. http://www.cochrane-handbook.org (Zugriff: 1-1-2009).

18. Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness CRD's Guidance for those Carrying Out or Commissioning Reviews. CRD Report Number 4 (2nd Edition). March 2001. http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm (Zugriff: 10-02-09)

19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6.

20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008;336(7651):995-8.

21. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW, Jr., Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008;336(7653):1106-10.

22. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schunemann HJ. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ 2008;336(7654):1170-3.

23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schunemann HJ. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336(7652):1049-51.

24. Mangione, CM. The National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (VFQ-25) Version 2000. http://www.nei.nih.gov/resources/visionfunction/manual_cm2000.pdf (Zugriff: 10-2-2009).

25. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005;9(26):1-iv.

26. Virgili G, Bini A. Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004763. DOI: 10.1002/14651858.CD004763.pub2.

27. G-BA / Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V vom 22. Januar 2001. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen choriodalen Neovaskularisationen. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-249/HTA-Photodynamische_Therapie_.pdf (Zugriff: 03-03-2009).

28. G-BA / Zusammenfassender Bericht des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Bewertung gemäß §135 Abs. 1 SGB V vom 22. Februar 2007. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin. http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/9b4d2b3ce440785241256d6c003a9713/1a8539c742e79393c1257178002f0658/$FILE/Abschluss-PDT_070222.pdf (Zugriff: 03-03-2009).

29. Wormald R, Evans JR, Smeeth LL, Henshaw KS. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD002030. DOI: 10.1002/14651858.CD002030.pub3.

30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Systematic Drug Class Review and Economic Evaluation. Technology Report HTA 110. 2008. http://cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/813 (Zugriff: 03-03-2009).

31. TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol 1999;117(10):1329-45.

32. Azab M, Boyer DS, Bressler NM, et al. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 2005;123(4):448-57.

33. Bressler NM. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin In Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2002;133(1):168–9.

34. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):541–60.

35. Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, et al. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006;113(1):3-13.

36. Sivagnanavel V, Evans JR, Ockrim Z, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004004. DOI: 10.1002/14651858.CD004004.pub2.

37. Gustavsson C, Agardh E. Transpupillary thermotherapy for occult subfoveal choroidal neovascularization: a 1-year, prospective randomized pilot study. Acta Ophthalmol Scand 2005;83(2):148-53.

38. Kim JE, Shah KB, Han DP, Connor TB, Jr. Transpupillary thermotherapy with indocyanine green dye enhancement for the treatment of occult subfoveal choroidal

neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2006;37(4):272-7.

39. Geltzer A, Turalba A, Vedula SS. Surgical implantation of steroids with antiangiogenic characteristics for treating neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005022. DOI: 10.1002/14651858.CD005022.pub2.

40 Singerman LJ, Brucker AJ, Jampol LM, Lim JI, Rosenfeld P, Schachat AP, Spaide RF. Neovascular age-related macular degeneration: roundtable. Retina 2005;25(7 Suppl):S1-S22.

41. Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH, Harder B. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol 2006;141(3):579-80.

42. Leitlinien zur AMD/Mitteilungen der DOG. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration 2007. *http://www.dog.org/publikationen/Stellungnahme_AMD072007.pdf* (Zugriff: 18-1-2009).

43. Reddy U, Krzystolik M. Antiangiogenic therapy with interferon alfa for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005138. DOI: 10.1002/14651858.CD005138.pub2.

44. Apte RS, Modi M, Masonson H, Patel M, Whitfield L, Adamis AP. Pegaptanib 1-year systemic safety results from a safety-pharmacokinetic trial in patients with neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2007;114(9):1702-12.

45. Leys A, Zlateva G, Shah SN, Patel M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: results from the VISION study. Eye 2008;22(6):792-8.

46. Hart D. Ärztliche Leitlinien im Medizin- und Gesundheitsrecht - Recht und Empirie professioneller Normbildung. Baden-Baden: Nomos Verlag; 2005.

47. Lelgemann M, Francke R. Seltene Erkrankungen in professionellen Versorgungsssytemen.Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2008;51:509-18.

48. Hart D, Mühlbauer B. Unsicherheit in der Pädiatrie durch Off-Label-Use von Arzneimitteln. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2008;102:37-48.

49. Off-Lable-Use von Arzneimitteln: Hintergründe und Lösungsansätze eines vielschichtigen Problems. Der Arzneimittelbrief 2008;42(11):81-6.

Anhang A – Suchstrategien

Ovid MEDLINE(R) (1950 to March Week 1 2008)

Searched: 2008-03-13

#	Searches	Results
1	exp Macular Degeneration/	8909
2	exp Retinal Degeneration/	19448
3	exp neovascularization, pathologic/	23310
4	exp eye/	235449
5	exp eye diseases/	341820
6	exp ophthalmology/	14674
7	4 or 5 or 6	478892
8	3 and 7	6336
9	exp retinal neovascularization/	1334
10	exp Choroidal Neovascularization/	2078
11	exp choroid/ [blood supply]	7896
12	exp Macula Lutea/	7688
13	((macul* or retina* or choroid*) adj5 degener*).tw.	11098
14	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neovasc*).tw.	4532
15	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neo-vasc*).tw.	6
16	maculopath*.tw.	2006
17	(macul* adj2 lutea).tw.	88
18	amd.tw.	2942
19	cnv.tw.	2083
20	(subfoveal neovasc* or subfoveal neo-vasc*).tw.	178
21	(extrafoveal neovasc* or extrafoveal neo-vasc*).tw.	8
22	(juxtafoveal neovasc* or juxtafoveal neo-vasc*).tw.	8
23	(occult neovasc* or occult neo-vasc*).tw.	27
24	(classic neovasc* or classic neo-vasc*).tw.	12
25	(chor* neovas* or chor* neo-vas*).ot.	44
26	1 or 2 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	41179
27	exp Antibodies, Monoclonal/	135039

28	monoclonal antibod*.mp.	134118
29	exp Angiogenesis Inhibitors/	27451
30	angiogenesis inhibit*.mp.	7033
31	exp Endothelial Growth Factors/	7888
32	((endothelial adj3 growth factor*) or ECDGF or endo-GF).mp.	24508
33	exp Vascular Endothelial Growth Factors/	17886
34	vegf.mp.	17009
35	bevacizumab.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	1417
36	avastin.mp.	289
37	ranibizumab.mp.	142
38	rhufab.tw.	4
39	lucentis.mp.	34
40	pegaptanib.mp.	171
41	macugen.mp.	45
42	or/27-41	236411
43	26 and 42	1893
44	exp animals/	13541475
45	exp humans/	10254739
46	44 not (44 and 45)	3286736
47	43 not 46	1406
48	remove duplicates from 47	1379

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations

Searched: 2008-03-13

#	Searches	Results
1	((macul* or retina* or choroid*) adj5 degener*).tw.	389
2	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neovasc*).tw.	167
3	((macul* or retina* or choroid*) adj5 neo-vasc*).tw.	1
4	maculopath*.tw.	39
5	(macul* adj2 lutea).tw.	4
6	amd.tw.	170
7	cnv.tw.	93
8	(subfoveal neovasc* or subfoveal neo-vasc*).tw.	2
9	(extrafoveal neovasc* or extrafoveal neo-vasc*).tw.	1
10	(juxtafoveal neovasc* or juxtafoveal neo-vasc*).tw.	0
11	(occult neovasc* or occult neo-vasc*).tw.	0
12	(classic neovasc* or classic neo-vasc*).tw.	1
13	(chor* neovas* or chor* neo-vas*).ot.	0
14	monoclonal antibod*.mp.	1939
15	angiogenesis inhibit*.mp.	86
16	((endothelial adj3 growth factor*) or ECDGF or endo-GF).mp.	1214
17	vegf.mp.	1296
18	bevacizumab.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	195
19	avastin.mp.	38
20	ranibizumab.mp.	18
21	lucentis.mp.	6
22	pegaptanib.mp.	15
23	macugen.mp.	3
24	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	587
25	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	3645
26	24 and 25	86

Embase (1974 to March Week 1 2008)

Searched: 2008-03-14

No	Hits	Search Expression
1	12290041	EM74
2	17425	CT D RETINA DEGENERATION
3	18307	CT D NEOVASCULARIZATION, PATHOLOGIC
4	144597	CT D EYE
5	337131	CT D EYE DISEASE
6	7421	CT D OPHTHALMOLOGY
7	416519	4 TO 6
8	7551	3 AND 7
9	1790	CT D RETINA NEOVASCULARIZATION
10	3265	CT D SUBRETINAL NEOVASCULARIZATION
11	2813	CT D RETINA MACULA LUTEA
12	16211	((MACUL* OR RETINA* OR CHOROID*) AND DEGENER*)/SAME SENT
13	5990	((MACUL* OR RETINA* OR CHOROID*) AND NEOVASC*)/SAME SENT
14	7	((MACUL* OR RETINA* OR CHOROID*) AND NEO-VASC*)/SAME SENT
15	3137	MACULOPATH*
16	2830	(MACUL* AND LUTEA)/SAME SENT
17	3804	AMD
18	2183	CNV
19	185	SUBFOVEAL NEOVASC* OR SUBFOVEAL NEO-VASC*
20	8	EXTRAFOVEAL NEOVASC* OR EXTRAFOVEAL NEO-VASC*
21	5	JUXTAFOVEAL NEOVASC* OR JUXTAFOVEAL NEO-VASC*
22	28	OCCULT NEOVASC* OR OCCULT NEO-VASC*
23	13	CLASSIC NEOVASC* OR CLASSIC NEO-VASC*
24	2898	CHOR* NEOVAS* OR CHOR* NEO-VAS*
25	33060	2 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24

No	Hits	Search Expression
26	158872	CT D MONOCLONAL ANTIBODY
27	159803	MONOCLONAL ANTIBOD*
28	17760	CT D ANGIOGENESIS INHIBITOR
29	6362	ANGIOGENESIS INHIBIT*
30	633	CT D ENDOTHELIAL CELL GROWTH FACTOR
31	21210	(ENDOTHELIAL AND GROWTH FACTOR*)/SAME SENT
32	7	ECDGF OR ENDO-GF
33	22927	CT D VASCULOTROPIN
34	16549	VEGF
35	5215	BEVACIZUMAB
36	2090	AVASTIN
37	496	RANIBIZUMAB
38	12	RHUFAB
39	290	LUCENTIS
40	632	PEGAPTANIB
41	361	MACUGEN
42	236901	26 TO 41
43	2723	25 AND 42
44	6224313	CT D HUMAN
45	3933553	CT D CLINICAL STUDY
46	245301	CT D HUMAN EXPERIMENT
47	418853	CT D HUMAN TISSUE
48	823013	CT D HUMAN CELL
49	6873619	44 TO 48
50	26472	CT=ANIMAL
51	3037637	CT=NONHUMAN
52	1337227	CT D ANIMAL EXPERIMENT
53	617063	CT D ANIMAL TISSUE
54	458507	CT D ANIMAL MODEL
55	3392636	50 TO 54
56	2879421	55 NOT 49

No	Hits	Search Expression
57	2070	43 NOT 56

The Cochrane Library

Searched: 2008-03-17

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Macular Degeneration explode all trees	544
#2	MeSH descriptor Retinal Degeneration explode all trees	573
#3	MeSH descriptor Choroidal Neovascularization explode all trees	140
#4	MeSH descriptor Neovascularization, Pathologic explode all trees	337
#5	MeSH descriptor Retinal Neovascularization explode all trees	27
#6	MeSH descriptor Choroid explode all trees	124
#7	MeSH descriptor Macula Lutea explode all trees	186
#8	macul* degener*	699
#9	retina* degener*	278
#10	choroid* degener*	322
#11	macul* neovas*	416
#12	retina* neovas*	274
#13	choroid* neovas*	391
#14	neovas*	789
#15	neo-vas*	2
#16	maculopath*	153
#17	AMD	381
#18	CNV	317
#19	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18)	1698
#20	MeSH descriptor Antibodies, Monoclonal explode all trees	2052
#21	monoclonal antibod*	2885
#22	MeSH descriptor Angiogenesis Inhibitors explode all trees	2617
#23	angiogenesis inhibit*	154
#24	MeSH descriptor Endothelial Growth Factors explode all trees	60
#25	MeSH descriptor Vascular Endothelial Growth Factors explode all trees	198

#26	EGF or VEGF	335
#27	bevacizumab	85
#28	avastin	11
#29	ranibizumab	17
#30	rhufab	6
#31	lucentis	5
#32	pegaptanib	23
#33	macugen	12
#34	(#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33)	6007
#35	(#19 AND #34)	137

Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

F.B. Aggio, M.E. Farah, W.C. Silva, G.B. Melo, F.B. Aggio, M.E. Farah, et al. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol 2007;245(2):215-220. => retrospektive Fallserie / Patientenaufnahme erfolgte nicht konsekutiv.

R.L. Avery, D.J. Pieramici, M.D. Rabena, A.A. Castellarin, M.A. Nasir, M.J. Giust, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006;113(3):363-372. => z.T. wurden die Patienten mit Pegaptanib vorbehandelt.

P. Bhatnagar, R.F. Spaide, B.S. Takahashi, J.H. Peragallo, K.B. Freund, J.M. Klancnik Jr., et al. Ranibizumab for treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina 2007;27(7):846-850. => z.T. wurden die Patienten mit Pegaptanib vorbehandelt.

M.A. Brantley Jr., A.M. Fang, J.M. King, A. Tewari, S.M. Kymes, A. Shiels, et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal Bevacizumab. Ophthalmology 2007;114(12):2168-2173. => kein relevanter Endpunkt.

P.E. Carvounis, A.C. Kopel, M.S. Benz, P.E. Carvounis, A.C. Kopel and M.S. Benz. Retinal pigment epithelium tears following ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. Am.J.Ophthalmol 2007;143(3):504-505. => Fallbericht.

C.K. Chan, C.H. Meyer, J.G. Gross, P. Abraham, A.S. Nuthi, G.T. Kokame, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. Retina 2007;27(5):541-551. => z.T. wurden die Patienten mit Pegaptanib vorbehandelt.

E. Chen, R.S. Kaiser, J.F. Vander, E. Chen, R.S. Kaiser and J.F. Vander. Intravitreal bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment with occult choroidal

neovascularization in age-related macular degeneration. Retina 2007;27(4):445-450. => z.T. wurden die Patienten mit Pegaptanib vorbehandelt.

M.V. Emerson, A.K. Lauer, C.J. Flaxel, D.J. Wilson, P.J. Francis, J.T. Stout, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina 2007;27(4):439-444. => z.T. wurden die Patienten mit Pegaptanib vorbehandelt.

Eyetech Study Group. and Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. Retina 2002;22(2):143-152. => Studie zu Pegaptanib.

I.A. Falkenstein, L. Cheng, W.R. Freeman, I.A. Falkenstein, L. Cheng and W.R. Freeman. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) Retina. 2007;27(8):1044-1047. => Endpunkt nicht relevant/Messung erfolgt 3,10 und 15 min nach Injektion.

A.E. Fung, P.J. Rosenfeld, E. Reichel, A.E. Fung, P.J. Rosenfeld and E. Reichel. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. Br.J.Ophthalmol 2006;90(11):1344-1349. => Umfrage/Studientyp nicht zulässig.

A.E. Fung, G.A. Lalwani, P.J. Rosenfeld, S.R. Dubovy, S. Michels, W.J. Feuer, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2007;143(4):566-583. => z.T. wurden Patienten mit Pegaptanib vorbehandelt.

M.J. Goff, R.N. Johnson, H.R. McDonald, E. Ai, J.M. Jumper, A. Fu, et al. Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. Retina 2007;27(4):432-438. => retrospektive Fallserie / Patientenaufnahme erfolgte nicht konsekutiv. In der Beschreibung der Studie heisst es zwar *konsekutiv*, bei genauer Analyse werden auch Studienverweigerer beschrieben.

J.S. Heier, D.S. Boyer, T.A. Ciulla, P.J. Ferrone, J.M. Jumper, R.C. Gentile, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. Arch Ophthalmol 2006;124(11):1532-1542. => Kombinationstherapie.

H. Hollands, J. Wong, R. Bruen, R.J. Campbell, S. Sharma, J. Gale, et al. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. Can J Ophthalmol 2007;42(6):807-811. => verschiedene Indikationen / keine Subgruppenauswertung.

S. Joeres, K. Kaplowitz, J.W. Brubaker, P.G. Updike, A.T. Collins, A.C. Walsh, et al. Quantitative comparison of optical coherence tomography after pegaptanib or bevacizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2008;115(2):347-354. => z.T. wurden Patienten mit Pegaptanib vorbehandelt.

J.B. Jonas, T. Libondi, A.K. Ihloff, B. Harder, I. Kreissig, F. Schlichtenbrede, et al. Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type. Acta Ophthalmol.Scand. 2007;85(5):563-565. => retrospektive Fallserie / jedoch keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen.

C. Kiss, S. Michels, F. Prager, G. Weigert, W. Geitzenauer, U. Schmidt-Erfurth, et al. Evaluation of anterior chamber inflammatory activity in eyes treated with intravitreal Bevacizumab. Retina 2006;26(8):877-881. => Fallserie / keine adequaten Angaben zu Ein-Ausschlusskriterien.

C. Kiss, S. Michels, F. Prager, W. Geitzenauer, U. Schmidt-Erfurth, C. Kiss, et al. Retinal pigment epithelium tears following intravitreal ranibizumab therapy. Acta Ophthalmol Scand 2007;85(8):902-903. => Einzelfallbericht.

C.M. la and M. la Cour. Intravitreal VEGF-inhibitors: is Avastin a generic substitute for Lucentis? Acta Ophthalmol Scand 2007;85(1):2-4. => Studientyp.

R.S. Lucas, H.D. McKee, L.R. Lee, R.S. Lucas, H.D.R. McKee and L.R. Lee. Intravitreal bevacizumab. Ophthalmology 2007;114(2):400-401. => Studientyp.

A. Lux, H. Llacer, F.M. Heussen, A.M. Joussen, A. Lux, H. Llacer, et al. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. Br J Ophthalmol 2007;91(10):1318-1322. => prospektive Fallserie / keine Angaben zur Selektion.

J. Mackiewicz, A. Mankowska, J. Dolar-Szczasny, A. Zubilewicz, A. Oleszczuk, K. Nowomiejska, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) iniections for neovascular age-related

macular degeneration (AMD)--preliminary results. Klin Oczna 2007;109(4-6):146-149. => Volltext nicht verfügbar.

R.K. Maturi, L.A. Bleau, D.L. Wilson, R.K. Maturi, L.A. Bleau and D.L. Wilson. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina 2006;26(3):270-274. => Fallbericht.

C.H. Meyer, S. Mennel, J.C. Schmidt, P. Kroll, C.H. Meyer, S. Mennel, et al. Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for occult choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2006;90(9):1207-1208. => Fallbericht.

H.J. Park, J. Guy, H.J. Park and J. Guy. Sixth nerve palsy post intravitreal bevacizumab for AMD: a new possibly causal relationship and complication? Binocul Vis Strabismus Q 2007;22(4):209. => Fallbericht.

R. Pedersen, W. Soliman, H. Lund-Andersen, M. Larsen, R. Pedersen, W. Soliman, et al. Treatment of choroidal neovascularization using intravitreal bevacizumab. Acta Ophthalmol.Scand 2007;85(5):526-533. => Nicht nur AMD Patienten, z.T. vorbehandelt mit VEGF Antikörper.

H. Quiroz-Mercado, O. Ustariz-Gonzalez, M.A. Martinez-Castellanos, P. Covarrubias, F. Dominguez, V. Sanchez-Huerta, et al. Our experience after 1765 intravitreal injections of bevacizumab: the importance of being part of a developing story. SEMIN 2007;22(2):109-125. => Volltext nicht verfügbar.

R.M. Rich, P.J. Rosenfeld, C.A. Puliafito, S.R. Dubovy, J.L. Davis, H.W. Flynn Jr., et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Retina 2006;26(5):495-511. => mit Pegaptanib vorbehandelt.

S.M. Ronan, P. Yoganathan, F.Y. Chien, I.A. Corcostegui, M.S. Blumenkranz, V.A. Deramo, et al. Retinal pigment epithelium tears after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Retina 2007;27(5):535-540. => z.T. vorbehandelt mit Pegaptanib.

P.J. Rosenfeld, S.D. Schwartz, M.S. Blumenkranz, J.W. Miller, J.A. Haller, J.D. Reimann, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2005;112(6):1048-1053. => nicht randomisierte Dosisfindungsstudie, Zielkriterium nicht relevant: eskalierende Dosen bis zu Unverträglichkeit.

C.P. Shah, J. Hsu, S.J. Garg, D.H. Fischer, R. Kaiser, C.P. Shah, et al. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal bevacizumab injection. Am J Ophthalmol 2006;142(6):1070-1072. => Fallbericht.

S. Shaikh, J.C. Olson, P.P. Richmond, S. Shaikh, J.C. Olson and P.P. Richmond. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. Indian J Ophthalmol 2007;55(6):470-472. => Fallbericht.

R.F. Spaide, K. Laud, H.F. Fine, J.M. Klancnik Jr., C.B. Meyerle, L.A. Yannuzzi, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina 2006;26(4):383-390. => vorbehandelt mit Pegaptanib.

U.H. Spandau, J.B. Jonas, U.H.M. Spandau and J.B. Jonas. Retinal pigment epithelium tear after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2006;142(6):1068-1070. => retrospektive Fallserie / Patientenaufnahme erfolgte nicht konsekutiv.

C.S. Tan, S. Sanjay, K.G. Eong, C.S.H. Tan, S. Sanjay and K.G.A. Eong. Charles Bonnet syndrome (visual hallucinations) after intravitreal avastin injection for age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2007;144(2):330-331. => kein relevantes Zielkriterium.

A.W. Weinberger, M. Thiel, B. Mohammadi, I. Theofylaktopoulos, G. Thumann, P. Walter, et al. Retinal pigment epithelium tears after intravitreal bevacizumab in pigment epithelium detachment. Am J Ophthalmol 2007;144(2):294-296. => Pigmentepithelabhebung bei AMD / nicht im Zusammenhang mit feuchter AMD.

P. Yoganathan, V.A. Deramo, J.C. Lai, R.K. Tibrewala, D.M. Fastenberg, P. Yoganathan, et al. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. Retina 2006;26(9):994-998. => retrospektive Fallserie / Patientenaufnahme erfolgte nicht konsekutiv.

F. Ziemssen, M. Warga, I.M. Neuhann, M. Leitritz, S. Biester, S. Grisanti, et al. Does intravitreal injection of bevacizumab have an effect on the blood-aqueus barrier function? Br J Ophthalmol 2006;90(7):922. => Studientyp.

Volltext: PREMEDLINE

E. Stifter, S. Michels, F. Prager, M. Georgopoulos, K. Polak, C. Hirn, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration with large submacular hemorrhage. 2007. => Indikation (AMD with large submacular hemorrhage).

S.B. Tang, X.L. Liang, J. Hu, X.Y. Ding, T. Wan, M.X. Guo, et al. A preliminary study on intravitreal injection of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2007;43(10):890-6. => Volltext nicht verfügbar.

Volltext: COCHRANE

A.N. Antoszyk, J.P. Sy, E. McCluskey and V. RhuFab. RhuFab V2 in Wet AMD: Changes in OCT Measures of the Ocular Edema. American Academy of Ophthalmology 2003;256. => Studientyp (Abstract).

T.S. Chang, I.Q. Tonnu, D.R. Glove and J. Fine. Longitudinal changes in self-reported visual functioning in AMD patients in a randomized controlled Phase I/II trial of lucentisTM (ranizumab; rHuFAB v2). IOVS 2004;45. => Studientyp (Abstract).

E. Ergun, A. Haas and M. Stur. Anti-VEGF therapy for subfoveal CNV in neovascular AMD (VISION study) - 12-month results. Spektrum.der Augenheilkunde 2004;18:109. => Studie zu Pegaptanib.

J.S. Heier, J.P. Sy, E.:.-. McCluskey, T.A. Ciulla, S.R. Leff, P.J. Rosenfeld, et al. RhuFab V2 for Exudative AMD: Six-month Results by Lesion Type of a Prospective, Randomized, Multicenter Trial. American Academy of Ophthalmology 2003;148. => Studientyp (Abstract).

J.S. Heier, J.P. Sy and E. McCluskey. RhuFabV2 (anti-VEGF Antibody) for Treatment of Exudative AMD. American Academy of Ophthalmology 2002;157. => Studientyp (Abstract).

Volltext: EMBASE

Adler S. Neovaskuläre altersabhängige makuladegeneration: Monoklonale antikörper verringern retinale verdickung / Neovascular age-related macular degeneration: Monoclonal antibodies reduce retinal thickening. Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde 2006;223(10):782. => ausgeschlossen, Beschreibung der Avery et al 2006 Studie / keine eigenständige Forschungsarbeit.

Anonymous. Altersbedingte makuladegeneration: Ranibizumab hemmt das wachstum neuer blutgefäße/Age-related macular degeneration: Ranibizumab inhibits the growth of a new blood vessels. Deutsche Apotheker Zeitung 2003;143(29):37-38. => Übersichtsarbeit.

Chen E, Kaiser RS, Vander JF. Intravitreal bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment with occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Retina 2007;27(4):445-450. => mit Pegaptanib vorbehandelt.

Dahlmann C. Intravitreale medikamente bei altersbedingter makuladegeneration: OCT gibt hilfestellung in der AMD-therapie. Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde 2007;224(11). => Beschreibung der Fung et al Studie 2007 / keine eigenständige Forschungsarbeit.

Dib JG; Abdulmohsin S. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization: In age-related macular degeneration. International Journal of Pharmaceutical Compounding 2008;12(1):9-14. => Übersichtsarbeit.

Ding Z-Q; He S-Z. Ranibizumab for treatment of wet AMD. International Journal of Ophthalmology 2007;7(5):1396-1399. => Übersichtsarbeit.

Finger RP; Fleckenstein M; Scholl HPN; Holz FG. Therapeutic anti-VEGF use in ophthalmology: Pathophysiology and treatment of age-related macular degeneration. Pharmazie in Unserer Zeit 2007;36(6):424-430. => Übersichtsarbeit.

Jonas JB; Harder B; Spandau UH; Kamppeter BA; Libondi T; Sauder G. Bevacizumab for occult subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. European Journal of Ophthalmology 2006;16(5):774-775. => Fallbericht.

Kaiser PK; Do DV. Ranibizumab for the treatment of neovascular AMD. International Journal of Clinical Practice 2007;61(3):501-509. => Übersichtsarbeit.

Ladewig MS, Ziemssen F, Jaissle G, Helb HM, Scholl HPN, Eter N, Bartz-Schmidt KU, Holz FG. Intravitreales bevacizumab bei der neovaskulären altersabhängigen makuladegeneration / Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. Der Ophthalmologe 2006;103(6):463-470. => retrospektive Fallserie / Patientenaufnahme erfolgte nicht konsekutiv.

Liu Z; Wang Y-Q; Zhang X-M. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for ocular neovascularization. International Journal of Ophthalmology 2007;7(3):779-781. => Übersichtsarbeit.

Marion Mohr-Andrä, Klaus Mohr. Ranibizumab bei Makuladegeneration. Angiogenese-Hemmung gegen Sehverlust. Pharmazie in unserer Zeit 2007;36(6):437-440. => Übersichtsarbeit.

Michels S; Rosenfeld PJ. Therapie der neovaskulären altersbedingten makuladegeneration mit Ranibizumab/Lucentis -Treatment of neovascular age-related macular degeneration with Ranibizumab/Lucentis. Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde 2005;222(6):480-484. => Übersichtsarbeit.

Mones JM; Lopez MA; Prieto JA; Rodriguez JP. Extrafoveal choroidal neovascularization secondary to wet age-related macular degeneration treated with intravitreal Bevacizumab. Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging 2007;38(3):226-228. => Fallbericht.

Rosenfeld PJ; Rich RM; Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III Clinical Trial Results. Ophthalmology Clinics of North America 2006;19(3):361-372. => Übersichtsarbeit.

Rosenfeld PJ; Moshfeghi AA; Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging 2005;36(4):331-335. => Fallbericht.

Sorbera LA; Leeson PA; Bayés M. Ranibizumab: Treatment of age-related macular degeneration humanized monoclonal anti-VEGF antibody angiogenesis inhibitor. Drugs of the Future 2003;28(6):541-545. => Übersichtsarbeit.

Sun JK, Miller JW. Medical treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. International Ophthalmology Clinics 2005;45(4):115-132. => Übersichtsarbeit.

Zou YH, Chiou GC. Pharmacological therapy in age-related macular degeneration (AMD). Int J Ophthalmol 2005;5:8–18. => Übersichtsarbeit.

Anhang C - Literaturzitate, die durch eine Nachrecherche, durchgeführt vom Bundesverband der Deutschen Ophthalmochirurgen e.V. (BDOC), identifiziert wurden

Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien (N=28)

Ahmadieh H, Taei R, Soheilian M, Riazi-Esfahani M, Ahadi H. Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. Eur J Ophthalmol 2008;18(2):297-300. => Kombinationstherapie.

Avila MP, Farah ME, Santos A, Duprat JP, Woodward BW, Nau J. Twelve-month short-term safety and visual-acuity results from a multicentre prospective study of epiretinal strontium-90 brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2009;93(3):305-9. => Kombinationstherapie.

Colucciello M. Intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide combination therapy for exudative neovascular age-related macular degeneration: short-term optical coherence tomography results. J Ocul Pharmacol Ther 2008;24(1):15-24. => Kombinationstherapie.

De Clercq C, Snyers B, Guagnini AP, Kozyreff A. Treatment of age-related macular degeneration with intravitreous injections of bevacizumab (Avastin): short-term results. Bull Soc Belge Ophtalmol 2007;306:15-21. => Volltext nicht verfügbar.

Donati MC, Virgili G, Bini A, Giansanti F, Rapizzi E, Giacomelli G, Menchini U. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization in angioid streaks: a case series. Ophthalmologica 2009;223(1):24-7. => Fallbericht (<10 Patienten).

Ehrlich R, Weinberger D, Priel E, Axer-Siegel R. Outcome of Bevacizumab (Avastin) injection in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity. Retina 2008 Jul 28. [Epub ahead of print]. => z.T: vorbehandelte Patienten (Macugen); Indikation

Fong KC, Kirkpatrick N, Mohamed Q, Johnston RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration using a variable frequency regimen in eyes with no previous treatment. Clin Experiment Ophthalmol 2008;36(8):748-55. => retrospektive Fallserie / Patientenaufnahme erfolgte nicht konsekutiv.

Frimpong-Boateng A, Varde MA, Rüfer F, Bunse A, Roider J. Intravitreal administration of triamcinolone and bevacizumab for pigment epithelial detachment in conjunction with AMD. Ophthalmologe 2008;105(7):661-8. => retrospektive Fallserie / Patientenaufnahme erfolgte nicht konsekutiv.

Garg S, Brod R, Kim D, Lane RG, Maguire J, Fischer D. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. Clin Experiment Ophthalmol 2008;36(3):252-6. => Patienten z.T. mit VEGF Therapie (Macugen) vorbehandelt.

Ghazi NG, Knape RM, Kirk TQ, Tiedeman JS, Conway BP. Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of retinal angiomatous proliferation. Retina 2008;28(5):689-95. => retrospektive Fallserie / Patientenaufnahme erfolgte nicht konsekutiv.

Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, Gutfleisch M, Spital G, Bird AC, Pauleikhoff D. Foveal RPE autofluorescence as a prognostic factor for anti-VEGF therapy in exudative AMD. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246(9):1229-34. => retrospektive Fallserie / Patientenaufnahme erfolgte nicht konsekutiv.

Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Huang SS, Recchia FM; American Academy of Ophthalmology. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2008;115(10):1837-46. => Studientyp (Systematische Übersichtsarbeit).

Kaempf S, Johnen S, Salz AK, Weinberger A, Walter P, Thumann G. Effects of bevacizumab (Avastin) on retinal cells in organotypic culture. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(7):3164-71. => Grundlagenforschung.

Kaiser P; for the Registry of Visudyne AMD Therapy Writing Committee. Verteporfin Photodynamic Therapy Combined With Intravitreal Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2009 Feb 23. [Epub ahead of print]. => Kombinationstherapie.

Koch F, Scholtz S, Singh P, Koss MJ. Combined intravitreal therapy for age-related macular disease. Klin Monatsbl Augenheilkd 2008;225(12):1003-8. => Kombinationstherapie.

Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Zeimer M, Pauleikhoff D. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. Eye 2009 Feb 6. [Epub ahead of print]. => retrospektive Fallserie / Patientenaufnahme erfolgte nicht konsekutiv.

Maier M, Haas K, Feucht N, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Clos A, Lohmann C. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of bevacizumab for occult and classic CNV in AMD. Klin Monatsbl Augenheilkd 2008;225(7):653-9. => Kombinationstherapie.

Meyer CH, Helb HM, Eter N. Monitoring of AMD patients on anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment. Practical notes on functional and anatomical examination parameters from drug approval studies, specialist information and case series. Ophthalmologe 2008;105(2):125-38, 140-2. => Studientyp (Übersichtsarbeit).

Meyer CH, Scholl HP, Eter N, Helb HM, Holz FG. Combined treatment of acute subretinal haemorrhages with intravitreal recombined tissue plasminogen activator, expansile gas and bevacizumab: a retrospective pilot study. Acta Ophthalmol 2008;86(5):490-4. => Kombinationstherapie.

Muzyka-Woźniak M, Oficjalska-Młyńczak J, Gołebiowska B. Safety and efficacy of using bevacizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration. Klin Oczna 2008;110(7-9):280-6. => Volltext nicht verfügbar.

Oner A, Gumus K, Arda H, Yuce Y, Karakucuk S, Mirza E. Pattern electroretinographic results after photodynamic therapy alone and photodynamic therapy in combination with intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Doc Ophthalmol 2009 Feb 19. [Epub ahead of print]. => Kombinationstherapie.

Sacu S, Stifter E, Vécsei-Marlovits PV, Michels S, Schütze C, Prünte C, Schmidt-Erfurth U. Management of extensive subfoveal haemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. Eye 2008 Aug 29. [Epub ahead of print]. => retrospektive Fallserie / Patientenaufnahme erfolgte nicht konsekutiv.

Schaal S, Kaplan HJ, Tezel TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? Ophthalmology 2008;115(12):2199-205. => kein relevanter Endpunkt.

Schaal KB, Engler C, Schütt F, Scheuerle A, Dithmar S. Intravitreal anti-VEGF therapy with bevacizumab for neovascular AMD. Ophthalmologe 2008;105(6):538-43. => keine Angabe ob retrospektiv oder prospektiv Fallserie, keine Angaben zur Patientenaufnahme.

Schouten JS, La Heij EC, Webers CA, Lundqvist IJ, Hendrikse F. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247(1):1-11. => Studientyp (Systematische Übersichtsarbeit).

Smith BT, Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mittra RA. Intravitreal injection of bevacizumab combined with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Retina 2008 May;28(5):675-81. => Kombinationstherapie.

Weigert G, Michels S, Sacu S, Varga A, Prager F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. Br J Ophthalmol 2008;92(3):356-60 =>

bereits im vorliegenden Evidenzbericht eingeschlossen (durch Hauptsuche identifiziert, siehe Kapitel 3.2).

Wolf A, Kook D, Kreutzer T, Gandorfer A, Haritoglou C, Kampik A, Ulbig M. Anti-VEGF treatment for retinal angiomatous proliferation. Ophthalmologe 2008;105(9):845-51. => Indikation (nur Patienten mit RAP).

Liste der eingeschlossene Studien (N=9)

RCTs

Sacu S, Michels S, Prager F, Weigert G, Dunavoelgyi R, Geitzenauer W, Pruente C, Schmidt-Erfurth U. Randomised clinical trial of intravitreal Avastin vs photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone: long-term results. Eye 2009 Jan 23. [Epub ahead of print].

Prospektive Fallserien

Arias L, Caminal JM, Casas L, Masuet C, Badia MB, Rubio M, Pujol O, Arruga J. A study comparing two protocols of treatment with intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2008;92(12):1636-41.

Azad RV, Khan MA, Chanana B, Azad S. Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration in an Indian population. Jpn J Ophthalmol 2008;52(1):52-6.

Retrospektive Fallserien

Furino C, Boscia F, Recchimurzo N, Besozzi G, Cardascia N, Sborgia L, Niro A, Sborgia C. Intravitreal bevacizumab for treatment-naïve subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol 2008 Sep 6. [Epub ahead of print]. => **keine Angabe ob prospektiv oder retrospektive FS.**

Gelisken F, Ziemssen F, Voelker M, Bartz-Schmidt KU, Inhoffen W. Retinal pigment epithelial tears after single administration of intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. Eye 2008 Feb 1. [Epub ahead of print].

Jonas JB, Ihloff AK, Harder B, Kreissig I, Schlichtenbrede F, Libondi T, Spandau UH, Vossmerbaeumer U. Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. Ophthalmic Res 2009;41(1):21-7.

Levy J, Shneck M, Rosen S, Klemperer I, Rand D, Weinstein O, Pitchkhadze A, Belfair N, Lifshitz T. Intravitreal bevacizumab (avastin) for subfoveal neovascular age-related macular degeneration. Int Ophthalmol 2008 Jun 11. [Epub ahead of print].

Maier M, Feucht N, Haas K, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Clos A, Lohmann C. Intravitreal injection of bevacizumab for exsudative AMD with occult or minimal classic choroidal neovascularisation (CNV). Klin Monatsbl Augenheilkd 2008;225(9):818-24.

Melamud A, Stinnett S, Fekrat S. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal bevacizumab: efficacy of three consecutive monthly injections. Am J Ophthalmol 2008;146(1):91-5.

Resultierender Studienpool

Eine Nachrecherche, ausgeführt vom Bundesverband der Deutschen Ophthalmochirurgen e.V. (BDOC) ergab 37 weitere Treffer zu Bevacizumab. Ein Großteil der identifizierten Studien wurde zeitlich nach unserer Hauptsuche publiziert. Von den durch den BDOC übermittelten Literaturzitaten erfüllten neun Publikationen die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts (eine randomisierte kontrollierte Studie, zwei prospektive und sechs retrospektive Fallserien).

Eine der durch den BDOC identifizierten Studien [Weigert 2008], wurde bereits durch die Hauptsuche identifiziert und in den vorliegenden Evidenzbericht eingeschlossen (siehe Ergebnisdarstellung in Kapitel 3.2). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Bevacizumab 1,0 mg mit einer Kombinationstherapie (PDT+intravitreales Triamcinolon) verglichen wurde. Weigert 2008 stellte dabei die Ergebnisse nach sechs Monaten dar. Durch die Nachrecherche wurde eine im Januar 2009 randomisierte Studie von Sacu 2009 identifiziert, in der die 12 Monatsergebnisse dieses Vergleichs publiziert wurden. Informationen zur Studien- und Patientencharakteristika und Studienergebnisse können den entsprechenden Tabellen im Hauptteil des Evidenzberichts entnommen werden (Tabelle 8, 12, 18 und 19).

Eine zusammenfassende Darstellung der Validität, der durch die Nachrecherche identifizierten und eingeschlossenen Publikationen zu Bevacizumab, findet sich in den folgenden Tabellen:

Validität / *RCT* Bevacizumab (aus Nachrecherche)

Design	Studie	Anzahl Pat. Intervention	Beobachtungs-dauer	Ergebnis-unsicherheit / Wirksamkeit	Ergebnis-unsicherheit / UAW	Validität / Vergleichs-therapie	Anzahl Injektionen gesamt / pro Patient	Sponsor
RCT (mono-zentrisch) Österreich	Sacu 2009	14	12 Monate	hoch	hoch	-	6,8	k.A. eher nein
k.A.: Keine Angabe.								

Validität / *prospektive* Falleserien Bevacizumab (aus Nachrecherche)

Design	Studie	Anzahl Pat. Intervention	Beobachtungs-dauer	Ergebnis-unsicherheit / Wirksamkeit	Ergebnis-unsicherheit / UAW	Validität / Vergleichs-therapie	Anzahl Injektionen gesamt / pro Patient	Sponsor
Prospektive Studie Spanien	Arias 2008	25: loading dose group[a] 25 pro re nata (as needed)[b]	6 Monate	hoch ??	hoch	Nicht anwendbar	4,1 4,3	nein
Fallserie Indien	Azad 2008	40	6 Monat	Hoch	hoch	nicht anwendbar	2-3	k.A.
k.A.: Keine Angabe. A: Loading dose group: 3 Injektionen im monatlichen Abstand, dann Re- Injektionen nach vordefinierten Kriterien. B: Pro re nata group: bereits nach der ersten Injektion erfolgte die Reinjektion nach vordefinierten Kriterien.								

Validität/ *retrospektive* Fallserien Bevacizumab (aus Nachrecherche)

Design	Studie	Anzahl Pat. Intervention	Beobachtungs-dauer	Ergebnis-unsicherheit / Wirksamkeit	Ergebnis-unsicherheit / UAW	Validität / Vergleichs-therapie	Anzahl Injektionen gesamt / pro Patient	Sponsor
Fallserie[a] Italien	Furino 2008	12	5,7 Monate	nicht anwendbar	hoch	nicht anwendbar	2,4	k.A.
Fallserie Deutschland	Gelisken 2008	397	1,5 Monate	nicht anwendbar	hoch	nicht anwendbar	1,7	k.A:
Fallserie Deutschland	Jonas 2009	36	2 Monate	nicht anwendbar	hoch	nicht anwendbar	1	k.A.
Fallserie Israel	Levy 2008	65	12 Monate (Median) (6-15 Monate)	nicht anwendbar	hoch	nicht anwendbar	3	k.A.
Fallserie Deutschland	Maier 2008	93	6[c]	nicht Anwendbar Keine Seh-verbesserung eingetreten	hoch	nicht anwendbar	k.A.	k.A.
Fallserie (2 Zentren) USA	Melamud 2008	20 (36[d] Patienten)	6[e]	nicht Anwendbar Keine Seh-verbesserung eingetreten	hoch	nicht anwendbar	3	Heed Foundation Fellow-ship Grant / Last Author received funding in the past from Pfizer and Genentech and also has been a sponsored lecturer for Eli Lilly.

k.A.: Keine Angabe.

A: keine Angabe ob retrospektiv oder prospektive Fallserie.

B: Ergebnisse beziehen sich jedoch auf eine Beobachungsdauer von 6 Monaten (siehe Figure 1 Publikation), es ist unklar, wieviele Patienten zu diesem Zeitpunkt zur Nachbeobachtung tatsächlich erschienen. In der Studie wird eine mediale Beobachtungsdauer von 48 Wochen (24-60 Wochen) angegeben. Es wurden insgesamt 3 Injektionen verabreicht.

C: Keine genauen Angaben zur Injektionshäufigkeit. In der Fallserie wird nur angegeben, dass über die klinische Erfahrung 1, 3 und 6 Monate nach 8-wöchiger intravitrealer Bevacizumab-Applikation berichtet wird.

D: Von den 36 Patienten (=37 Augen) wurden 17 Augen z.T. mit Pegaptanib vorbehandelt. 20 Augen wurden nicht vorbehandelt. In der vorliegenden Fallserie werden deshalb nur die nicht vorbehandelten Augen betrachtet.

E: Drei Injektionen im monatlichen Abstand, danach erfolgte eine Beobachtung von weiteren 3 Monaten.

Bevacizumab / Wirksamkeit

Auch aus der Nachrecherche liegen für den Wirksamkeitsnachweis von Bevacizumab nur Resultate vor, die mit hoher Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die identifizierte offene (eine Verblindung des behandelnden Arztes, Untersuchers oder Patienten erfolgte nicht) **randomisiert kontrollierte Studie** von Sacu 2009 hat insgesamt 28 Patienten eingeschlossen. Dabei wurden 14 Patienten mit Bevacizumab behandelt. Als Vergleichstherapie kam eine Kombinationsbehandlung von PDT mit intravitrealem Triamcinolon zu Anwendung. Wie bereits erwähnt, wurden die sechs Monatsergebnisse dieser Studie im vorliegenden Evidenzbericht bereits ausführlich dargestellt. Zusammenfassend, konnte der mittlere Zugewinn an Sehschärfe unter Bevacizumab auch nach 12 Monaten aufrechterhalten werden (+15 Buchstaben). Einen stabilen Visus (Patientenanteil mit einem Sehverlust von weniger als 15 Buchstaben) zeigten dabei 21% der Patienten (14% nach sechs Monaten). Der Patientenanteil mit einem Zugewinn von 15 Buchstaben oder mehr betrug 29% (36% nach sechs Monaten). Im Durchschnitt erhielten die 14 mit Bevacizumab behandelten Patienten 6,8 von 13 möglichen intravitrealen Injektionen.

Alle anderen Ergebnisse resultieren aus **prospektiven oder retrospektiven Fallserien**. Für die wir bereits auf Grund des Studiendesigns von einer hohen Ergebnisunsicherheit hinsichtlich der Wirksamkeit ausgehen (siehe hierzu auch Kapitel 6.1).

Wirksamkeit / Zusammenfassung

Die Qualität der Evidenz für den Wirksamkeitsnachweis muss auch unter Berücksichtigung der durch den BDOC identifizierten Studien als niedrig bis sehr niedrig bezeichnet werden. Entsprechend der Nomenklatur der GRADE Arbeitsgruppe würde dies bedeuten, dass der beobachtete Behandlungseffekt mit großer Unsicherheit behaftet ist.

Bevacizumab / Sicherheit

Bei der Bewertung der unerwünschten Wirkungen gingen wir von einer hohen Ergebnisunsicherheit aus, wenn die Patientenzahlen klein waren und die Nachbeobachtungszeiträume gering. Als klein galt für uns eine Zahl von

eingeschlossenen Patienten unter n=100, da wir davon ausgehen, dass diese Zahl mindestens erforderlich ist, um auch eine Aussage zu nicht häufigen unerwünschten Wirkungen machen zu können. Für die Nachbeobachtungszeit haben wir, um valide Aussagen machen zu können, auch in Absprache mit den beteiligten Klinikern (Fachexperten), einen Zeitraum von sechs Monaten als erforderlich festgelegt (siehe hierzu auch Kapitel 6.1). Insgesamt wurden nur in eine Publikation mehr als 100 Patienten eingeschlossen [Gelisken 2008]. Im folgendem werden die eingeschlossenen Publikationen detailliert beschrieben:

Betrachtet man die Datenlage zum Endpunkt Sicherheit aus der **randomisierten kontrollierten Studie** von Sacu 2009, so zeigt sich, dass vor allem aufgrund der geringen Patientenzahl (14 Patienten wurden mit Bevacizumab behandelt) diese Ergebnisse mit großer Unsicherheit behaftet sind. Aufgrund der geringen Patientenzahl muss, ähnlich wie bei den 6 Monatsergebnissen der Studie, mit einer Unterschätzung der unerwünschten Wirkungen gerechnet werden.

Die beiden prospektiv angelegten Publikationen schließen insgesamt 90 Patienten ein. Dabei wurden pro Serie zwischen 25 und 40 Patienten evaluiert. Die Beobachtungsdauer liegt in beiden Publikationen bei sechs Monaten.
In die Publikation von **Arias 2008** wurden insgesamt 50 Patienten aufgenommen, die konsekutiv in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Die ersten 25 Patienten wurden der „loading dose“ Gruppe zugeteilt, d.h. 3 Injektionen im monatlichen Abstand, weitere Behandlungen vom OCT Befund abhängig *(Serie I)*. Bei den letzten 25 Patienten erfolgte bereits nach der ersten Injektion die Folgebehandlung nach vordefinierten Kriterien *(Serie II)*. Da in der Studie zwei unterschiedliche Bevacizumab Behandlungsschemata verglichen werden, wird die Studie im vorliegenden Evidenzbericht als Fallserie (insgesamt zwei Serien) klassifiziert. Patienten aus der „loading dose“ Gruppe *(Serie I)* erhielten im Durchschnitt 4,1 Injektionen. Patienten der zweiten Serie wurden im Durchschnitt 4,3 mal injiziert. In keiner der beiden Patientenserien sind okuläre oder systemische unerwünschte Wirkungen aufgetreten. Da die Patientenzahl in beiden Serien gering ist, muss von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Azad 2008 schloss insgesamt 40 Patienten aus Indien ein. Im Durchschnitt erhielten die Patienten zwei bis drei intravitreale Bevacizumab Injektionen. Kriterien für eine Folgebehandlung wurden jedoch nicht angegeben. Als einzige okuläre Nebenwirkung wurden sukonjuntivale Blutungen an der Einstichstelle bei zehn Patienten beschrieben (25%). Aufgrund fehlender Angaben zu weiteren potenziellen unerwünschten Wirkungen muss auch bei dieser Fallserie eine erheblich Unsicherheit hinsichtlich der Validität der Aussagen angenommen werden, so dass wir für von einem hohem Verzerrungspotenzial im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen ausgehen.

Es liegen zusätzlich Publikationen zu sechs **retrospektiven Fallserien** vor. Insgesamt wird in diesen über 623 Patienten, die Bevacizumab erhielten, berichtet. In die retrospektive Fallserie von **Gelisken 2008**, deren Zielkriterium es war, das Auftreten von Rissen im retinalen Pigmentepithel nach einer einzelnen Bevacizumab Injektion zu evaluieren, wurden mehr als 100 Patienten eingeschlossen. Die Patienten in der Publikation wurden sechs Wochen beobachtet. In die Publikation wurden sowohl vorbehandelte (z.T. mit VEGF Antikörper) als auch nicht vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Es erfolgte jedoch eine getrennte Analyse sowohl für vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten. Dabei zeigten vorbehandelte Augen im Hinblick auf das Auftreten von Rissen im retinalen Pigmentepithel keinen Unterschied zu bereits behandelten Augen. Die Inzidenz von Rissen im RPE wird sechs Wochen nach einmaliger Bevacizumab Behandlung mit 3,6% angegeben.
In der Fallserie von **Jonas 2009** wird ebenfalls nur ein unerwünschtes Ereignis evaluiert (Änderung des Augendrucks zwei Monaten nach der Injektion). Die Studie wurde eigentlich als vergleichende nicht randomisierte Studie (Bevacizumab versus Triamcinolon) angelegt. Im vorliegenden Bericht werden jedoch nur die 36 Patienten aus der konsekutiven Serie betrachtet, die mit Bevacizumab behandelt wurden. Die Publikation schlussfolgert, dass Bevacizumab den Augendruck nach einer einmaligen Injektion nicht signifikant beeinflusst.
Bei vier retrospektiven Fallserien lag die Beobachtungszeit bei im Durchschnitt sechs **[Furino 2008, Maier 2008, Melamud 2008]** oder mehr **[Levy 2008, Median: 12 Monate]** Monaten:

Die Fallserie von **Furino 2008** berichtet dabei jedoch nur über 12 Patienten, die im Durchschnitt 2,4 Injektionen erhalten haben. Unerwünschte Wirkungen (wie zum Beispiel eine Endophthalmitis, Netzhautablösung, intraokuläre Entzündung, erhöhter Augendruck, Risse im retinalen Pigmentepithel oder kardiovaskuläre Ereignisse) wurden in der Publikation nicht beobachtet, was sicher auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen ist. In der retrospektiven Fallserie von **Maier 2008** wurden 93 Patienten eingeschlossen. Angaben zur Injektionshäufigkeit werden in der Publikation nicht gemacht. Angaben zu unerwünschten Wirkungen, welche in der Fallserie nicht aufgetreten sind, werden nur „nebenbei erwähnt. Eine weitere Fallserie, mit einer mittleren Beobachtung von sechs Monaten, die an zwei Studienzentren durchgeführt wurde, schloss insgesamt 36 Patienten ein **[Melamud 2008]**. Von den 36 Patienten wurden 16 Patienten u.a. mit Pegaptanib vorbehandelt. Deshalb werden für den vorliegenden Bericht nur die 20 nicht vorbehandelten Patienten betrachtet. Im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen beschreiben die Autoren, dass es zu keinen thromboembolischen Ereignissen, Tod und intraokulären Komplikationen kam. Aufgrund der geringen Patientenzahl muss jedoch auch in dieser Publikation mit einem hohen Verzerrungspotential gerechnet werden.
Die Fallserie von **Levy 2008** schloss insgesamt 65 Patienten ein, die insgesamt drei intravitreale Bevacizumab Injektionen erhielten. Die Beobachtungsdauer lag zwischen sechs und 15 Monaten (Median 12 Monate). In der Fallserie wird ein signifikantes okuläres Ereignis beschrieben. Dabei handelt es sich um eine große subfoveale Blutung nach der zweiten Bevacizumab Injektion. Systemische Komplikationen oder Episoden von intraokulären Entzündungen, Endophthalmitis, Netzhautablösung oder Linsenschäden sind nicht aufgetreten.

Unerwünschte Wirkungen / Zusammenfassung

Zusammenfassend muss die Qualität der Evidenz für die Evaluation des potenziellen Schadens - auch unter Einschluss der durch die Nachrecherche identifizierten Publikationen - als niedrig bis sehr niedrig bezeichnet werden. Entsprechend der Nomenklatur der GRADE Arbeitsgruppe würde dies bedeuten, dass die beobachteten Effekte mit großer Unsicherheit behaftet sind.

Anhang D - HTA Berichte anderer Organisationen

Avastin bei altersbedingter Makula-Degeneration: Sicherheitsaspekte der intravitrealen Therapie / Ludwig Boltzmann Institut, Wien 2007

[http://hta.lbg.ac.at/de/projekt_detail.php?iMenuID=66&iProjectID=14]

Ein HTA Bericht aus dem Jahr 2007 vom Ludwig Boltzmann Institut aus Wien bewertete Bevacizumab (Avastin®) bei der altersbedingter Makuladegeneration. In dem Bericht wurden in erster Linie das Sicherheitsrisiko für mit Avastin behandelte AMD Patienten und damit das eventuelle Haftungsrisiko für den behandelnden Arzt bzw. der Institution bewertet. Die Analyse kam zu dem Ergebnis, dass die Studienlage zu Avastin®, keine gesicherten Rückschlüsse im Hinblick auf die Sicherheit, weder zugunsten noch gegen Avastin zulässt. In dem Evidenzbericht wird auch berichtet, dass die derzeit vorliegenden Studien maßgebliche Mängel -wie zum Beispiel die gemeinsame Auswertung vorbehandelter und unvorbehandelter Patienten und eine fehlende Diagnosestellung- aufweisen. Diese Aussage trifft unseres Erachtens nur für einen Teil der Publikationen zu Bevacizumab zu. Zum Beispiel wurden in die randomisierten Studien zu Bevacizumab -im Gegensatz zu den randomisierten Studien zu Ranibizumab- nur Patienten eingeschlossen, die sich vor der Behandlung mit Bevacizumab noch keiner anderen AMD Behandlung unterzogen haben. Auch konnten wir in unserem Evidenzbericht zeigen, dass, zumindest in den prospektiven Fallserien, die Diagnosestellung durch die Anwendung von Fluoreszenzangiographie (Golstandard bei der Diagnosestllung) gegeben war. Weitere methodische Mängel, wie fehlende Informationen zu Patientencharakteristika und AMD Stadien oder eine nicht-transparente Darstellung des Patientenflusses, wurden auch im vorliegenden Evidenzbericht beobachtet. Zusammenfassend kam der HTA Bericht aus Wien zu der Schlussfolgerung, dass, obwohl für die intravitreale Gabe von Bevacizumab nicht dieselbe Evidenz vorliegt als für Ranibizumab, der VEGF Antikörper Bevacizumab unter „maßgeblichen“ Experten eine Niedrigpreisalternative zu Ranibizumab darstellt. Außerdem fordert der Bericht, dass -bis zur Verfügbarkeit von Daten aus vergleichenden klinischen Studien- neben der Evidenz auch Aspekte der Ressourcenallokation, des Zugangs,

der Verteilungsgerechtigkeit und Kosteneffektivität bei gesundheitspolitischen Entscheidungen zu bedenken sind.

Macular degeneration (age-related) - ranibizumab and Pegaptanib / NICE , London 2008 *[http://www.nice.org.uk/Guidance/TA155]*

Eine vor kurzen veröffentlichte prägnante Übersichtsarbeit aus Großbritannien (April 2008) untersuchte den Effekt von Ranibizumab und Pegaptanib bei der altersabhängigen Makuladegeneration. In den HTA Bericht wurden vier randomisierte klinische Studien zu Ranibizumab [MARINA,ANCHOR, PIER, FOCUS] und zwei simultan durchgeführte RCTs zu Pegaptanib [eine davon wurde in den USA und Kanada durchgeführt, die andere an verschiedenen internationalen Zentren [VISION Studie]) eingeschlossen. Studien, die Ranibizumab direkt gegen Pegaptanib vergleichen, konnten in die Übersichtsarbeit nicht eingeschlossen werden. Der HTA Berichts schlussfolgert deshalb aus einem „indirekten Vergleich“, dass sich sowohl unter Pegaptanib (versus Scheininjektion) als auch unter Ranibizumab (versus Scheininjektion, PDT und Kombinationsbehandlung) ein klinischer Behandlungserfolg einstellt. Es wird aber eingeräumt, dass der Effekt, im Hinblick auf die Sehschärfe, unter der Ranibizumab Behandlung stärker ausgeprägt ist. Desweiteren wird in dem Bericht darauf aufmerksam gemacht, dass bei beiden Substanzen ein ähnliches „kontrollierbares“ Nebenwirkungsprofil aufgetreten ist. Auf Grundlage dieser Bewertung empfiehlt das „National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)“ Ranibizumab - im Gegensatz zu Pegaptanib - für die Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration.

Anhang E – Qualitätsbewertung der RCTs

Nach dem Qualitätsbewertungsinstrument des Centre for Reviews and Dissemination (CRD) [18]:

0. Detaillierte Erfassung der Nebenwirkungen? (modifizierte / ergänzende Information)

1. Was the assignment to the treatment groups really random?
2. Was the treatment allocation concealed?
3. Is there sufficient description of the groups and the distribution of prognostic factors?
4. Are the groups assembled at a similar point in their disease progression?
5. Is the intervention/treatment reliably ascertained?
6. Was the sample size justified (for example, power calculation)?
7. Were the groups comparable on all important confounding factors?
8. Was there adequate adjustment for the effects of these confounding variables?
9. Was a dose-response relationship between intervention and outcome demonstrated?
10. Were the eligibility criteria specified?
11. Was outcome assessment blind to exposure status?
12. Was the care provider blinded?
13. Was the patient blinded?
14. Were the point estimates and measure of variability presented for the primary outcome measure?
15. Did the analyses include an intention to treat analysis?
16. Was follow-up long enough for the outcomes to occur?
17. What proportion of the cohort was followed-up?
18. Were drop-out rates and reasons for drop-out similar across intervention and unexposed groups?

Biometrische Qualität der *randomisierten* Studien, die den VEGF Antikörper *Ranibizumab* bewerten

Studie	**Q0**	**Q1**	**Q2**	**Q3**	**Q4[a]**	**Q5**	**Q6**	**Q7**	**Q8**	**Q9**	**Q10**	**Q11**	**Q12**	**Q13**	**Q14**	**Q15**	**Q16**	**Q17[b]**	**Q18**	**Verzerrungs-potential *Gesamt***
ANCHOR Brown 2006	ja	ja	unklar	ja[c]		ja	ja	ja	ja	ja	Ja	ja	unklar	ja	ja[d]	ja	ja		ja	niedrig
MARINA Rosenfeld 2006	ja	ja	unklar	ja		ja	ja	ja	ja	ja	Ja	ja	ja[e]	ja	ja[d]	ja	ja		zum Teil[k]	niedrig
PIER Regillo 2008	ja	ja	unklar	ja[f]		ja	ja	ja[i]	nein	ja	Ja	ja	ja[e]	ja	ja[d]	ja	ja		ja	niedrig
Heier 2006	ja[g]	?	unklar	ja		ja	nein	ja	ja	ja	Ja	ja	nein[h]	nein[h]	ja	unklar	6 mos		ja	mittel

A: Dieses Kriterium zur Studienqualität ist für den vorliegenden Bericht nur von sekundärer Bedeutung und wurde deshalb nicht weiter berücksichtigt.

B: Siehe Tabelle 13.

C: Frauenanteil in der Verteporfin-Gruppe erhöht (55,2% vs. 47,9% vs. 46,4%).

D: Konfidenzintervalle für den primären Endpunkt sind nur im Balkendiagramm graphisch dargestellt, keine Zahlenwerte.

E: Der injizierende Arzt wusste, ob eine Sham- oder eine Verum-Injektion durchgeführt wurde, bzgl. der Dosis war er jedoch verblindet.

F: Frauenanteil in der Sham-Gruppe erhöht (68,3% vs. 56,7% vs. 54,1%).

G: Nur okuläre Nebenwirkungen.

H: Es wurde keine Sham-Injektionen durchgeführt.

I: Zusätzliche PDT Behandlung während der Studie (innerhalb von 12 Monaten): 1,6% der Patienten in der 0,3 bzw 0,5 mg Gruppe und 27% der Patienten in der Sham Gruppe.

K: In Verum-Gruppe waren weniger Aussteiger (siehe Tabelle 13).

Biometrische Qualität der *randomisierten* Studien, die den VEGF Antikörper Bevacizumab bewerten

Studie	**Q0**	**Q1**	**Q2**	**Q3**	**Q4[a]**	**Q5**	**Q6**	**Q7**	**Q8**	**Q9**	**Q10**	**Q11**	**Q12**	**Q13**	**Q14**	**Q15**	**Q16**	**Q17[b]**	**Q18**	**Verzerrungs-potential *Gesamt***
Bashshur 2007	nein	unklar	unklar	nein		ja	ja	ja	unklar	Nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	6 mos		ja	hoch
Lazic 2007	nein	ja	ja	ja		ja	ja	ja	ja	Nein	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein? 3 mos		ja	mittel
Hahn 2007	nein	unklar	unklar	ja[c]		ja	nein	ja[c]	ja[c]	Nein	ja	nein	nein	nein	ja[d]	ja	nein? 3 mos		ja	hoch
Weigert 2008	nein	unklar	unklar	ja[c]		ja	ja[e]	ja[c]	ja[c]	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	6 mos		ja	hoch

A: Dieses Kriterium zur Studienqualität ist für den vorliegenden Bericht nur von sekundärer Bedeutung und wurde deshalb nicht weiter berücksichtigt.

B: Siehe Tabelle 14.

C: CNV-Läsionsgröße nicht beschrieben.

D: Variabilität der Hauptzielgröße nur graphisch angegeben, keine Zahlenwerte.

E: Angaben zur „Power Calculation“ in der Studie mit den 12-Monats-Ergebnissen.