

# Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration

Aktuelle Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (Stand: März 2009)

## Einleitung und Vorbemerkung

Die Rahmenbedingungen in der Behandlung der neovaskulären AMD haben sich seit den letzten Stellungnahmen der Fachgesellschaften [7, 8] erneut verändert. Dies gilt weniger für die wissenschaftliche Beurteilung der Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Medikamente, sondern mehr für die klinische Umsetzung im Behandlungsalltag. Ferner sind neue Medikamente in der klinischen Erprobung. Es erscheint deshalb sinnvoll, die Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie der AMD den geänderten Rahmenbedingungen anzupassen.

## Behandlungsprinzipien

### Photodynamische Therapie mit Verteporfin und Kombination mit anderen Verfahren

Die photodynamische Therapie mit Verteporfin wurde bei verschiedenen Subtypen der exsudativen subfovealen AMD in mehreren prospektiven Studien eingehend untersucht. Das Prinzip der Therapie und die in Phase-III-Studien belegten Indikationen bei subfovealer überwiegend klassischer CNV wurden bereits dargestellt [5, 7, 8]. Durch die neuen intravitrealen Behandlungsverfahren ist diese Therapieoption aber nur noch in Einzelfällen als Alternativbehandlung anzusehen.

Ein Einsatz von Verteporfin in Kombinationstherapien mit Anti-VEGF-Medikamenten wurde in Pilotstudien (Focus

I/II) [15], Fallserien und Phase-I/II-Studien (Protect) [44] untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine Kombination beider Behandlungsstrategien ohne schweren Sehverlust (<30 Buchstaben) und ohne schwere okuläre Nebenwirkungen eingesetzt werden kann und durch die Kombination evtl. eine schnellere Vernarbung der CNV erreicht werden kann [15]. Bevor ein Transfer in den klinischen Alltag als sinnvoll angesehen werden kann, müssen die Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studien (Mont-Blanc-Studie) abgewartet werden.

## VEGF-Inhibitoren

### Pegaptanib

Pegaptanib ist seit Anfang Juni 2006 unter dem Handelsnamen Macugen® in der Dosierung von 0,3 mg pro Injektion für die Behandlung der neovaskulären AMD in Deutschland zugelassen. Neue prospektive Phase-III-Studien zur Pegaptanib-Monotherapie liegen nicht vor. Zwischenzeitlich sind allerdings die Dreijahresergebnisse zur Sicherheit der intravitrealen Injektion von Pegaptanib publiziert worden [48], wobei sich keine Änderung des Sicherheitsprofils gezeigt hat, das im Rahmen der Zulassungsstudie publiziert wurde [27]. Die Zweijahresergebnisse zur Frage der Injektionshäufigkeit hatten im übrigen gezeigt, dass die Mehrzahl der Patienten auch im zweiten Jahr intravitrealen Injektionen benötigt und im Durchschnitt 8 Injektionen notwendig waren, um den durch die Therapie erzielten Vorteil nicht

zu verlieren [17]. Inwieweit Hinweise aus Fallserien und retrospektiven Studien, dass die Kombination von Pegaptanib mit anderen VEGF-Inhibitoren bessere Ergebnisse erbringt, zutreffen, kann noch nicht abschließend beurteilt werden [23, 31]. Auch ist die auf theoretischen Überlegungen zur größeren VEGF-Selektivität

## Glossar

### Verwendete Abkürzungen

AMD: altersabhängige Makuladegeneration  
 AMG: Arzneimittelgesetz  
 BDOC: Berufsverband Deutscher Ophthalmochirurgen  
 BVA: Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.  
 CNV: chorioidale Neovaskularisation  
 DOG: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft  
 EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab  
 EMA: European Medicines Agency  
 ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study  
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  
 OCT: „optical coherence tomography“ (Optische Kohärenztomographie)  
 PDT: photodynamische Therapie  
 RAP: retinale angiomatöse Proliferation  
 RPE: retinales Pigmentepithel  
 SGB V: Sozialgesetzbuch V  
 VEGF: „vascular endothelial growth factor“

### Handelsnamen

Pegaptanib: Macugen® (Pfizer Ophthalmics)  
 Verteporfin: Visudyne® (Novartis Ophthalmics)  
 Ranibizumab: Lucentis® (Novartis Ophthalmics)  
 Bevacizumab: Avastin® (Roche Pharma AG)

beruhende Vermutung, dass bei Schlaganfallpatienten die Verwendung von Pegaptanib mit einem geringeren Risiko eines erneuten Schlaganfalls einhergeht, nicht durch Studiendaten belegt worden.

### Ranibizumab

Wie bereits in den früheren Stellungnahmen dargelegt, liegen 12- bzw. 24-Monats-Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien vor, die Ende 2006 publiziert wurden und an denen ca. 1200 Patienten teilnahmen [16, 43]. Dabei wurde 0,5 mg Ranibizumab in 4-Wochen-Abständen mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Monaten in den Glaskörper injiziert. Hierbei zeigte sich, dass sowohl bei Patienten mit minimal klassischer oder okkulten CNV (MARINA-Studie) als auch mit überwiegend klassischer CNV (ANCHOR-Studie) bei mehr als 90% der Patienten eine Visusstabilisierung (Visusverlust von nicht mehr als 3 Zeilen auf der ETDRS-Tafel) und bei 30-40% sogar eine Visusverbesserung (Visusgewinn von mindestens 3 Zeilen auf der ETDRS-Tafel) erreicht werden konnte.

Ranibizumab wurde im Januar 2007 unter dem Handelsnamen Lucentis® in der Dosierung von 0,5 mg pro Injektion für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen. Auf die Problematik der sog. „Auseinzelung“ (Aufteilung einer Ampulle auf mehrere Patienten) wird weiter unten eingegangen. Im Gegensatz zu den amerikanischen Therapieempfehlungen mit monatlicher Gabe von Ranibizumab wird in der Fachinformation für die europäische Zulassung eine initiale Aufsättigung von drei Injektionen gefolgt von einer individuellen, visusabhängigen Erhaltungstherapie, empfohlen [40]. Die Ergebnisse der PIER-Studie haben allerdings gezeigt, dass eine generelle Streckung der Injektionsintervalle auf eine dreimonatige Applikation zu einem durchschnittlichen Visusabfall führt [41]. Die Parameter zur Wiederbehandlung und Therapie-dauer sind wissenschaftlich noch nicht eindeutig definiert. Es ist deshalb davon auszugehen, dass in der Mehrzahl der Fälle mehr als 3 Injektionen in monatlichen Abständen notwendig sind und dass die individuelle Behandlungshäufigkeit und Behandlungsdauer nur durch eine engmaschige Kontrolle der Patienten festge-

legt werden kann. Ferner wurde bei der Behandlung von Patienten, bei denen eine okkulte CNV oder eine retinale angiomatöse Proliferation (RAP) mit einer serösen Pigmentepithelabhebung assoziiert war, die Entstehung von Einrissen des Pigmentepithels (RPE-Rip) in ähnlichen Größenordnungen wie bei anderen Anti-VEGF-Medikamenten beobachtet. Welchen Einfluss diese Komplikation auf die Behandlungsdauer und -häufigkeit hat, ist noch ungeklärt [35].

In den Zulassungsstudien bestand zudem kein Anhalt für eine systemische Nebenwirkung von Ranibizumab. Allerdings war in einer weiteren Studie (SAILOR-Studie) sowie in einer Metaanalyse aller Studien eine leicht erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe zu finden (2,7% vs. 1,1%). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant und lag unter der Häufigkeit von unbehandelten Vergleichsgruppen (3,8%) [13, 20]. Außerdem fanden sich in dieser Analyse Hinweise, dass Patienten mit erhöhtem Apoplexrisiko ein höheres Gefährdungspotenzial durch Schlaganfallrezidive unter der Behandlung mit Ranibizumab haben könnten [39]. Allerdings haben bisher weder die europäischen noch die amerikanischen Zulassungsbehörden deshalb die Notwendigkeit gesehen, die zugelassene Dosierung oder die Hinweise in der Fachinformation zu ändern.

### Bevacizumab

Das Wirkprinzip und die strukturellen Eigenschaften von Bevacizumab wurden bereits dargestellt [7, 8]. Zusammenfassend ist Bevacizumab ein humanisierter monoklonaler Vollantikörper, der alle Isoformen von VEGF bindet. Bevacizumab ist in Deutschland arzneimittelrechtlich weder für die intravitreale Anwendung noch für die Behandlung der AMD zugelassen. Eine solche Zulassung könnte in Deutschland nur vom pharmazeutischen Hersteller (in Deutschland Roche Pharma AG) beantragt werden, was nicht beabsichtigt ist [42].

Seit der letzten Stellungnahme sind sog. HTA (Health Technology Assessment) Reports zur Effektivität und Sicherheit der Anwendung von Avastin® in der Behandlung der neovaskulären AMD

erschienen [50]. Zusätzlich haben Schou ten et al. kürzlich eine Metaanalyse aller publizierter Studien zur Therapie der neovaskulären AMD mit Bevacizumab veröffentlicht [46]. Sicher ist, dass Bevacizumab einen nachweisbaren positiven Effekt in der Behandlung der neovaskulären AMD hat [46]. Randomisierte klinische Studien mit einem einer Phase-III-Studie vergleichbaren Evidenzniveau liegen allerdings nur vereinzelt und mit relativ geringen Patientenzahlen vor [32]. Die publizierten Studien haben im Wesentlichen zeigen können, dass die intravitreale Injektion von Bevacizumab zu besseren Resultaten als die PDT führt (Übersicht [46]). Einige Autoren beschreiben eine erhöhte Inzidenz von Rissen des Pigmentepithels nach intravitrealer Injektion von Bevacizumab bei Patienten mit Pigmentepithelabhebungen [26, 34, 49]. Zurzeit sind randomisierte, kontrollierte sog. „Head-to-Head“-Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Bevacizumab und Ranibizumab in der Rekrutierungsphase (CATT-Studie in den USA [4], VIBERA-Studie in Deutschland [2, 3], IVAN-Studie in Großbritannien [1]).

Es kann auch als gesichert gelten, dass sich das Infektionsrisiko nach intravitrealer Applikation von Bevacizumab bei Einhaltung üblicher Standards nicht von dem Risiko anderer intravitreal applizierten Medikamente unterscheidet [24]. Intraokulare Reizzustände wurden nur sehr selten beobachtet [14, 51]. 2008 wurde allerdings in Kanada eine Serie von Fällen mit steriler Endophthalmitis nach intravitrealer Bevacizumab-Injektion beobachtet, die Anlass für einen Rote-Hand-Brief der Fa. Roche Pharm AG, Grenzach, war [42].

### Zukünftige Optionen

Zweifellos stellt die Inhibition des Wachstumsfaktors VEGF durch antikörperähnliche Moleküle nur den ersten Schritt in die neue Ära der Antiangiogenese als therapeutisches Wirkprinzip zur Behandlung der neovaskulären AMD dar. Gegenwärtig werden eine Reihe weiterer Ansätze untersucht, die die VEGF-Produktion, Verfügbarkeit und die VEGF-Wirkungen an und in den Zellen beeinflussen [18]. Diese seien kurz dargestellt.

## VEGF-Trap-Eye

Im Unterschied zu den vorgenannten VEGF-Inhibitoren bindet VEGF-Trap (Aflibercept) alle VEGF-Isoformen und zusätzlich den Plazentawachstumsfaktor (PlGF). VEGF-Trap hat eine deutlich höhere Bindungsaffinität zu VEGF. Es ist ein 110 kD großes lösliches rekombinantes Protein. VEGF-Trap besteht aus den extrazellulären VEGF-Rezeptor Domänen VEGFR1 und VEGFR2 gebunden an ein IgG-Trägermolekül.

Erste klinische Ergebnisse aus einer Phase-II-Studie (Clear-IT) konnten Sicherheit und therapeutische Wirksamkeit des Präparates zeigen [38]. Der mittlere Visusanstieg von 10 Buchstaben konnte in der Aufsättigungsphase bis zur 12. Woche und in der anschließenden Pro-Re-Nata- (PRN-)Injektionsphase (12. bis 52. Woche) gehalten werden. Im Mittel bedurfte es in der PRN-Phase über alle Dosierungen zweier Reinjektionen [9].

Im August 2007 startete die Phase-III-Studie (View-1, Regeneron) in den USA und Kanada mit Lucentis® in der Kontrollgruppe. Der Fallzahlberechnung liegt das Studienziel zugrunde, eine „Nichtunterlegenheit“ gegenüber Lucentis® zu detektieren. Es werden im ersten Jahr 0,5–2 mg VEGF-Trap in 4- und 8-wöchigem Abstand appliziert. Im zweiten Studienjahr wird die PRN-Applikation getestet. Im Oktober 2008 waren 50% der Patienten rekrutiert. Die Rekrutierung soll im Jahr 2009 abgeschlossen werden. Im Mai 2008 startete die View-2-Studie (Bayer Healthcare AG) mit demselben Studiendesign in Europa, Asien, und Lateinamerika. Es sollen insgesamt 1200 Patienten rekrutiert werden.

## siRNA

Eine weitere Möglichkeit, die Angiogenese zu unterdrücken besteht in der intrazellulären Herunterregulation der intrazellulären VEGF-Produktion, z.B. in retinalen Pigmentepithel-Zellen oder in der Verhinderung der Exprimierung von Rezeptoren für VEGF durch potenziell proliferierende Zellen. Diesen Effekt kann man selektiv durch die molekular-genetische Technik der siRNA („small interfering RNA“) erzielen. Bei dieser Technik, für deren Entdeckung 2006 der

Nobelpreis vergeben wurde, wird spezifische siRNA in die Zelle eingeschleust, so dass das Gen z.B. für die VEGF-Kodierung oder für den VEGF-Rezeptor 1 herausgeschnitten wird und so die Geneprodukte nicht exprimiert werden können. Während in den vergangenen Jahren das Einschleusen von siRNA in die Zelle als größeres Problem angesehen wurde und verschiedene Vehikel (z.B. Adenovirus oder Liposomen) zur Überwindung untersucht wurden, zeigen neuere Ergebnisse, dass die Inhibition mittels siRNA bei Neovaskularisationen möglicherweise unspezifisch ist und über sog. „Toll-like-Rezeptoren (TLR3)“ an der Oberfläche vermittelt werden [33]. Wegen der weiten Verbreitung der Toll-like Rezeptoren in Geweben ist deshalb der Stellenwert von siRNA zurzeit nicht abzuschätzen und muss neu beurteilt werden.

SiRNA gegen VEGF (Bevasiranib) wurde experimentell im Hinblick auf die intraokulare Bioverfügbarkeit [21] und in einer Phase-II-Studie (C.A.R.E.) an 129 Patienten mit intravitrealer Injektion von Bevasiranib überprüft. Die Patientenrekrutierung für die Phase-III-Studie ist abgeschlossen, sodass mit klinischen Resultaten in absehbarer Zeit zu rechnen ist [10].

## Proteinkinaseinhibitoren

Die intrazelluläre Wirkung der VEGF-Moleküle erfolgt nach Anlagerung und Umwandlung der Rezeptoren durch eine hierdurch bewirkte Aktivierung von Proteinkinasen und insbesondere Tyrosinkinasen. Verschiedene therapeutische Ansätze beruhen auf einer intrazellulären Beeinflussung dieses metabolischen Wegs. Hierzu werden Proteinkinaseinhibitoren wie z. B. Vatalanib oral, subtenonal oder lokal als Augentropfen appliziert. Dadurch lässt sich ein ausreichender Wirkspiegel im Bereich der Makula erreichen, um in den RPE-Zellen die VEGF-induzierte Proteinkinaseaktivierung limitierend zu beeinflussen [18]. Entsprechende Phase-I- und Phase-II-Studien wurden bereits initiiert, wobei im Prinzip eine therapeutische Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, jedoch offensichtlich die Verträglichkeit noch verbessert werden muss.

## Empfehlungen

### Indikationsstellung

Eine Visusprüfung (bestkorrigiert bei spielender Pupille unter standardisierten Bedingungen) und die klinische Fundusuntersuchung (biomikroskopische Untersuchung des hinteren Augenpols in Mydriasis) sind Basis jeder Therapie. Die Fluoreszeinangiographie stellt unverändert den „Goldstandard“ für die Indikationsstellung dar und ist vor allen Erstbehandlungen schon aus Gründen der eindeutigen Dokumentation der Behandlungsindikation und danach zumindest bei allen Befunden, die mit einfacheren Methoden nicht eindeutig zu beurteilen sind, erforderlich. Eine Fotodokumentation ist zur Verlaufsbeobachtung vor Beginn und nach Ende einer jeder Behandlungsserie empfehlenswert. Zusätzlich kann die Untersuchung mittels OCT eine sinnvolle Ergänzung sein, ist aber als alleinige Untersuchung zur Indikationsstellung nicht ausreichend.

Bei der Indikationsstellung ist der Visus (bestkorrigierter Visus mindestens 0,05), die Lage der CNV (subfoveal oder nichtsubfoveal) und der angiographische Typ (minimal oder vorwiegend klassische CNV oder okkulte CNV) und bei okkulten CNV der Nachweis einer Krankheitsprogression (subretinale Blutung, nachgewiesener Visusverlust oder Größenzunahme in den letzten 3 Monaten) entscheidend. Zusätzlich ist eine Differenzierung assoziierter Charakteristika der Läsion wie z. B. eine seröse Pigmentepithelabhebung notwendig. Zukünftige therapeutische Strategien können evtl. zusätzlich andere Kriterien wie die Läsionsgröße oder foveale Autofluoreszenz in die Entscheidungsfindung mit einbeziehen [30].

## Therapie

### Extrafoveale CNV

Für eine klassische CNV ohne okkulte Anteile außerhalb der avaskulären Zone der Fovea ist die thermische Laserkoagulation bisher als einzige Therapieoption in randomisierten klinischen Studien untersucht [36]. Die in den letzten Jahren weiterentwickelte angiographische CNV-Differenzierung hat allerdings ge-

zeigt, dass häufig extrafoveale Membranen mit okkulten subfovealen Anteilen vorliegen. Die intravitreale Injektion eines VEGF-Inhibitors kann deshalb eine sinnvolle Indikation sein, zudem sie durch die Zulassung von Ranibizumab und von Pegaptanib für die Therapie der exsudativen AMD abgedeckt wird.

### Subfoveale CNV

Die Problematik des Vergleichs unterschiedlicher Studien ist in der Literatur intensiv diskutiert worden [19]. Auch unter Berücksichtigung dieser methodischen Schwierigkeiten besteht weitgehende Übereinstimmung darin, dass unter den in Deutschland arzneimittelrechtlich für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassenen Medikamenten Ranibizumab für die verschiedenen untersuchten Typen der exsudativen AMD (Visus größer/gleich 0,05 bei überwiegend klassischer CNV, minimal klassischer CNV oder okkulter CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression) die Therapie der ersten Wahl („First-Line“-Therapie) darstellt [11, 45]. Ranibizumab hat in Bezug auf die funktionellen Stabilisierungseffekte (ca. 95% bei allen Typen) und die Chance einer Visusbesserung (ca. 30% bei allen Typen) die besten Ergebnisse unter allen zugelassenen Medikamenten. Die oben genannten Ergebnisse wurden allerdings in Studien gewonnen, die eine 4-wöchentliche Applikation von Ranibizumab über einen Zeitraum von 2 Jahren (24 intravitreale Applikationen) vorsahen [16, 43]. Da zudem bei diesen Studienpatienten auch im 3. Jahr noch in ca. 40% der Patienten weitere Injektionen benötigten, muss dem Patienten und dem behandelnden Arzt bei Therapiebeginn die eventuelle Notwendigkeit einer langdauernden Injektionstherapie bewusst sein. Bei fehlendem Ansprechen einer Therapie mit Ranibizumab kann der Einsatz einer PDT oder die intraokulare Therapie mit Pegaptanib eine Alternative darstellen. Auf die Problematik der Anti-VEGF-Therapie bei AMD-Läsionen mit einer serösen Pigmentepithelabhebung wurde bereits eingegangen.

Bevacizumab stellt trotz des Status einer „Off-Label“-Anwendung und des Fehlens von Zulassungsstudien eine inzwischen durch zahlreiche Publikationen do-

kumentierte rationale Behandlungsalternative dar (Übersicht s. [46]). Abhängig von der individuellen Situation (z. B. Probleme mit der Behandlungsfinanzierung oder Kostenübernahme) muss der Patient auf die Alternative einer Therapie mit intravitrealem Bevacizumab hingewiesen werden, wobei nach heutigem Kenntnisstand davon ausgegangen werden kann, dass das kurzfristige Risiko der intravitrealen Injektion (z. B. Infektionsrisiko) bei sachgerechtem Umgang gleich niedrig ist. Obwohl es bisher keine Hinweise gibt, dass die Rate von Langzeitkomplikationen nach intravitrealer Gabe von Bevacizumab höher ist als bei anderen Medikamenten, gibt es für Bevacizumab keine Studien mit einem Evidenzniveau, das dem Evidenzniveau einer Zulassungsstudie oder einer Phase-IV-Studie vergleichbar wäre. Für Ranibizumab liegen Ergebnisse einer Phase-IV-Studie noch nicht vor.

### Verlaufsuntersuchungen, Therapiehäufigkeit und -intervalle

#### Verlaufsbeobachtung, Therapieintervalle, erneute Therapie, Therapiewechsel

Bei der Verlaufsbeobachtung sollten der Visus (unter standardisierten Bedingungen, bestkorrigiert, bei spielender Pupille) und der Fundusbefund (biomikroskopische Untersuchung des hinteren Augenpols in Mydriasis) vor jeder Therapie und nach Beendigung der Therapie in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf, in den ersten 6 Monaten ca. alle 4- bis 6 Wochen, untersucht werden. Diese Untersuchungen sind auch bei jeder subjektiven Verschlechterung erforderlich. Kriterien für eine Wiederbehandlung werden ophthalmoskopisch (Blutung, Zunahme der Exsudate, Zunahme des Ödems, Zunahme der Läsionsgröße) unter Berücksichtigung des Visusverlaufs definiert. Ist eine Verschlechterung des Sehvermögens oder das Vorhandensein von Metamorphopsien durch den ophthalmoskopischen Befund nicht eindeutig zu erklären, muss zumindest vor jedem Behandlungszyklus eine Fluoreszeinangiographie durchgeführt werden. Empfehlenswert ist die Dokumentation des Fundusbefunds durch Fundusphotos im Anschluss an die letz-

te Injektion einer Behandlungsserie und vor Beginn einer neuen Behandlungsserie. Ein OCT kann wie international üblich bei der Verlaufsbeobachtung zur Beurteilung einer eventuellen Krankheitsprogredienz zusätzlich hilfreich sein. Zudem müssen die Patienten ausreichend darüber aufgeklärt werden, dass sie möglichst bald zu einer Untersuchung kommen, wenn sie subjektiv eine Verschlechterung feststellen.

In der Fachinformation zu Lucentis® wird initial eine 3-malige intravitreale Applikation in 4-wöchentlichen Abständen empfohlen („loading dose“) [40]. Wie schon oben ausgeführt reicht eine 3-malige Injektion nur bei einer Minderheit der Patienten aus, um eine dauerhafte Visusstabilisierung zu erzielen. Die Indikation zur erneuten Behandlung muss deshalb wie beschrieben vom individuellen Verlauf abhängig gemacht werden. Bei Patienten, bei denen sich der Befund trotz „loading dose“ verschlechtert, sollte ein Therapiewechsel oder ein Therapieende in Erwägung gezogen werden.

#### Therapieende und -abbruch

Ein Therapieende aufgrund einer Vernarbung der CNV kann nach dem zuvor beschriebenen Therapieprinzip nur angenommen werden, wenn nach Absetzen der Therapie die genannten Kriterien der Weiterbehandlung und Krankheitsprogression (Visusverschlechterung, neue Blutungen in Makula, Zunahme des Makulaödems, im Fluoreszeinangiogramm Progression oder Reaktivierung der exsudativen Komponente) nicht erneut auftreten.

Ein Therapieabbruch erfolgt trotz fehlender Daten über die notwendige Therapielänge normalerweise, wenn ausge dehnte subretinale Fibrosen oder RPE-Atrophien sichtbar sind oder der Visus unter 0,05 absinkt. Im Einzelfall kann allerdings eine Behandlung auch bei einem Visus unter 0,05 indiziert sein, wenn eine frische submakuläre Blutung vorliegt und nach der Resorption der Blutung ein Visus von mehr als 0,05 zu erwarten ist. Ein Therapieabbruch sollte zudem erwogen werden, wenn ein weiterer Visusverlust nicht aufgehalten werden kann und ein günstiger Effekt auf die Lebensqualität des Patienten nicht zu erwarten ist.

## Durchführung der Therapie

Alle Injektionstherapien und die PDT erfolgen in der Regel ambulant. Eine medizinische Notwendigkeit zur stationären Behandlung kann in Einzelfällen gegeben sein [7, 8].

Die intravitreale Injektion ist ein operativer intraokularer Eingriff, für den die gleichen Bedingungen gelten müssen wie bei anderen intraokularen Eingriffen wie z. B. bei der Kataraktoperation oder der Vitrektomie [6]. Für die von manchen Autoren [12] und in der Fachinformation für Lucentis® [40] geforderte präoperative Prophylaxe mit topischen Antibiotika gibt es unverändert keine evidenzbasierten Daten [37, 47], sodass ein solches Vorgehen im Ermessen des Operateurs liegt. Eine augenärztliche Kontrolluntersuchung mit Spaltlampenuntersuchung, Augendruckmessung und Fundusuntersuchung muss am 1. bis 4. postoperativen Tag nach einer intravitrealen Injektion erfolgen.

## Qualitätsanforderungen beim Einsatz der Anti-VEGF-Therapie

Die intravitreale medikamentöse Therapie der AMD ist eine neue, kostenintensive Therapie, für die eine effektive Qualitätssicherung durchgeführt werden sollte. Die wichtigsten von den Fachgesellschaften und dem Berufsverband konsentierten Anforderungen an Eingangs-, Prozess- und Strukturqualität könnten wie folgt geregelt werden:

### Eingangsqualität: Voraussetzungen an den Operateur

- Abgeschlossene Weiterbildung zum Facharzt für Augenheilkunde;
- selbständige Auswertung von mindestens 200 Fluoreszenzangiographien (FLA) zur Differenzialdiagnostik pathologischer Veränderungen der altersabhängigen Makuladegeneration (oder der pathologischen Myopie) oder 500 FLA des Augenhintergrundes;
- erfolgreiche Teilnahme an einem von DOG, BVA oder RG anerkannten Kurs (mindestens 4-stündig) mit Darstellung der aktuellen Indikationen, der Behandlungstechniken, des

Managements von Komplikationen und der Voraussetzungen für die Genehmigung der intravitrealen Therapie im Rahmen der vertragsärztlichen Tätigkeit; als gleichwertig gelten die bisherigen PDT-Kurse;

- Nachweis von 500 intraokularen Eingriffen (keine Lasertherapien) oder 100 intravitrealen Injektionen (alternativ Nachweis der „Fachkunde Ophthalmochirurgie“)

### Strukturqualität

Die Anforderungen an die räumlichen und apparativen Voraussetzungen sowie an den Ablauf der intravitrealen Injektion sind auf den Webseiten der Fachgesellschaften in aktualisierter Form abrufbar [6]. Der Operationsraum muss die Anforderungen nach § 6 Abs. 5 Nr. 1 der Qualitätssicherungsvereinbarung nach § 115 b SGB V erfüllen sowie die hygienischen Anforderungen nach § 6 Abs. 3 der Qualitätssicherungsvereinbarung nach § 115 b SGB V einhalten. Ferner muss der behandelnde Arzt eine Erlaubnis nach § 115 b SGB V zur Durchführung ambulanter Operationen besitzen bzw. das Krankenhaus die Qualitätskriterien für das ambulante Operieren nach § 115 b SGB V erfüllen.

### Dokumentation

Die Entscheidungskriterien zur Therapie und die Befunde jeweils vor jeder Injektion sind durch den Operateur zur Qualitätssicherung zu dokumentieren. Das gleiche gilt für den nachbehandelnden Augenarzt.

### Ergebnisqualität

Die Kontrolle der Ergebnisqualität sollte anhand eines Regelwerks, das in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften und den beteiligten Berufsverbänden (BVA, BDOC) durch regionale und bundesweite Qualitätssicherungskommissionen erarbeitet wird, stattfinden. Wesentlich ist dabei eine Überprüfung der augenärztlichen Dokumentation im Hinblick auf sachgerechte Indikationsstellung bei der Erst- und Weiterbehandlung, die Überprüfung der Qualität der Fluoreszeinangi-

ogramme, die Zeitintervalle für die Wiederbehandlung nach Maßgabe des wissenschaftlichen Wissensstandes sowie die Festlegung adäquater Maßnahmen bei Auftreten von Mängeln.

## Aktuelle rechtliche Aspekte

Da zwischen Bevacizumab und Ranibizumab keine vergleichende Prüfung vorliegt, muss man die Qualitätsränge der Erkenntnisse bei beiden Medikamenten vergleichend bewerten, wobei für den Wirksamkeits- und den Risikonachweis unterschiedliche Qualitätsanforderungen gelten. Aus rechtlicher Sicht besteht eine sog. „Umbruchsituation“, in der Ranibizumab in den Kreis der Standardmedikation aufgenommen wird, ohne notwendigerweise die bisherige Standardmedikation Bevacizumab vollständig zu verdrängen [29]. Eine Aussage zum Behandlungsstandard der AMD auf der Basis hochwertiger Evidenz wird am Ende der laufenden Studien möglich sein (s. oben).

## Behandlungs- und Erstattungspraxis

Die neuen Therapien in der Behandlung der AMD stellen aufgrund der damit verbundenen Kosten eine besondere Herausforderung für die Gesundheitssysteme weltweit dar, die nach Wegen suchen, diese Therapie für alle betroffene Patienten verfügbar zu machen. In Deutschland ist die intravitreale Injektion zur intraokularen Anti-VEGF-Therapie bisher nicht in den EBM aufgenommen und stellt damit keine ambulante vertragsärztliche Leistung dar. Da die Wirksamkeit der Therapie mit Ranibizumab bzw. Pegaptanib nicht in Frage gestellt werden kann, liegt damit im Sinne des SGB V ein sog. „Systemversagen“ vor, da der Patient ein gesetzlich definiertes Recht auf eine wirksame, ihn vor schweren Gesundheitsschäden bewahrende Therapie hat. Gegenwärtig werden deshalb die Kosten den Versicherten nach Begutachtung durch den MDK von den Krankenkassen erstattet oder durch vertragliche Vereinbarungen zwischen Leistungserbringern und Krankenkassen geregelt. Die gegenwärtig in Deutschland gültigen Verträge zwischen Leistungserbringern und gesetzlichen Krankenkassen

sen sehen allerdings fast ausnahmslos nicht nur den Ersatz der Kosten für eine Therapie mit (in der Regel ausgeeinzeltem) Ranibizumab sondern auch den „off label use“ von Bevacizumab vor. Dies hat zu erheblichen Kontroversen zwischen den Beteiligten im Gesundheitssystem in Deutschland geführt [22, 28]. Unabhängig von dieser Diskussion sind folgende Rahmenbedingungen in der intravitrealen Therapie der neovaskulären AMD unverzichtbar:

- vollständige Information und offene Aufklärung der Patienten über alle zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen unter Berücksichtigung der Effektivitäts- und Sicherheitsaspekte, der Behandlungskosten und der haftungsrechtlichen Absicherung;
- freie Entscheidung und freier Zugang des Patienten zu allen in der Behandlung der neovaskulären AMD nachgewiesenermaßen wirksamen Medikamenten;
- Information über die unterschiedlichen rechtlichen Bedingungen beim intravitrealen Einsatz der verschiedenen Anti-VEGF-Medikamente (Arzthaftung, Aufklärung des Patienten, Produkthaftung beim „off label use“, Gefährdungshaftung);
- Sicherstellung einer effektiven Qualitätskontrolle der Behandlungsqualität basierend auf den in dieser Stellungnahme dargelegten Empfehlungen der Fachgesellschaften und des Berufsverbands;
- Zulassung aller Augenärzte, die die Anforderungen an die Prozess- und Strukturqualität zur Indikationsstellung und Durchführung der intravitrealen Therapie erfüllen.

Auf einige Aspekte soll detaillierter eingegangen werden.

### Haftungsrechtliche Aspekte, Off-Label-Diskussion

Die intraokulare Anwendung von Bevacizumab stellt einen sog. „off label use“ dar, da das Medikament arzneimittelrechtlich nur zur systemischen Behandlung bestimmter Formen des Bronchialkarzinoms, des Mammakarzinoms, kolo-

rektaler Karzinome und des Nierenzellkarzinoms zugelassen ist.

Grundsätzlich kann sich der Arzt im Rahmen seiner Therapiefreiheit frei entscheiden, welches Medikament er für eine Behandlung geeignet hält und einsetzen will. Dabei hat er sich allerdings am akzeptierten Stand der medizinischen und wissenschaftlichen Erkenntnisse, seien sie wissenschaftlicher Art oder erfahrungsbasiert, zu orientieren. Sollten Arzt und Patient sich zum „off label use“ von Bevacizumab oder zur Anwendung von ausgeeinzeltem Ranibizumab entschließen, sind für den die Behandlung durchführenden Arzt besondere haftungsrechtliche Voraussetzungen zu bedenken. Dazu gehören die Arzthaftpflicht für den Arzt als Anwender, die Haftung der Apotheke für die Zubereitung des Medikaments und die Gefährdungshaftung.

Für den „off label use“ bestehen im Rahmen des Arzthaftungsrechts besondere Anforderungen an die Dokumentation und das Ausmaß der Aufklärung des Patienten (s. unten). Die ärztliche Haftpflichtversicherung steht zwar in der Regel für den „off label use“ ein. Es ist dennoch empfehlenswert, dass sie für die intravitreale Therapie mit VEGF-Hemmern schriftlich über den „off label use“ und die verwendete Aufklärung informiert wird und eine Vereinbarung mit Zusage des Versicherungsschutzes eingeholt wird.

Da die pharmazeutischen Unternehmer sowohl für ausgeeinzeltes Ranibizumab als auch für die intravitreale Injektion von ausgeeinzeltem Bevacizumab die Produkthaftung ablehnen und die Arzthaftpflicht eine Produkthaftung nicht abdeckt, muss im Sinne des notwendigen Patientenschutzes die Zubereitung über eine qualifizierte Apotheke erfolgen. Ein Arzt, der selbst auseinzelt, liefe sonst Gefahr, auch als pharmazeutischer Unternehmer im Sinne des AMG zu haften, wofür im Rahmen der Arzthaftpflichtversicherung kein Versicherungsschutz besteht. Der herstellenden Apotheke, die das ausgeeinzelte Medikament liefert, obliegt die Haftung für die Produktsicherheit und die Zubereitungssicherheit. Sie hat als pharmazeutischer Unternehmer, der umfüllt, umpackt und kennzeichnet, sowohl die

Verantwortung für die Qualität der Herstellung, Anbruchsstabilität, Sterilität als auch für die Sicherheit des Produktes und tritt damit die Gefährdungshaftung ein. Der behandelnde Arzt muss sich deshalb von der herstellenden Apotheke eine Versicherungsbestätigung über Betriebshaftpflicht und Pharmadeckung nach § 94 AMG nachweisen lassen.

Ein unsystematischer „off label use“ entspricht nicht den Erfordernissen einer modernen Medizin [28]. Die beteiligten Ärzte sind deshalb, wenn die notwendigen wirtschaftlichen Voraussetzungen dafür gegeben sind, zur systematischen Erkenntnissammlung, Dokumentation und Auswertung verpflichtet, da nur diese Erkenntnisse zur Fortführung oder Verwerfung des „off label use“ führen können [28]. Zusätzlich sind randomisierte, kontrollierte sog. „Head-to-Head“-Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Bevacizumab mit Ranibizumab in der Rekrutierungsphase (u. a. CATT-Studie in den USA [4], VIBERA-Studie in Deutschland [2, 3], IVAN-Studie in Großbritannien [1]).

### Regelungen zur Kostenübernahme durch die GKV

Bisher gibt es für die intravitreale Injektion einschließlich Nachbehandlung keine EBM-Ziffer und damit keine Honorierung im Rahmen der Regelversorgung. Die Kostenübernahme kann durch Einzelantrag auf Kostenerstattung vor Beginn der Behandlung, alternativ auf der Basis von Verträgen zwischen Leistungserbringern und Kostenträgern erfolgen.

Die Erstattung des Einsatzes von ausgeeinzeltem Ranibizumab oder ausgeeinzeltem Bevacizumab zur intravitrealen Injektion im „off label use“ wirft auch sozialrechtliche Fragen auf. Die Frage, inwieweit die GKV die Kosten für den „off label use“ von Medikamenten trotz der Verfügbarkeit zugelassener und damit nachgewiesener wirksamer Medikamente übernehmen kann, ist zurzeit Gegenstand juristischer Auseinandersetzungen zwischen pharmazeutischer Industrie, Leistungserbringern und GKV, sodass auf die weiterführende juristische Literatur verwiesen wird [22, 25, 28]. Diese Problematik und die Frage der adäquaten Preis-

gestaltung für neue, innovative Medikamente stellt den Kern der jetzt intensiv in der Öffentlichkeit geführten Diskussion dar, die im Spannungsfeld zwischen dem Gebot des SGB V nach einer wirtschaftlichen, für das Versorgungssystem finanzierbaren, aber auch zeitgemäßen Therapie und den aus Gründen der unverzichtbaren Arzneimittelsicherheit rigiden Zulassungsanforderungen des AMG geführt wird.

## Patientenaufklärung

Unter Berücksichtigung der dargestellten rechtlichen Aspekte muss die Aufklärung des Patienten folgende Gesichtspunkte abdecken:

- Verlauf der Erkrankung mit und ohne Behandlung;
- Behandlungsmöglichkeiten sowie Nutzen und Risiken bei der intravitrealen Therapie mit VEGF-Hemmern bei der feuchten AMD (Darstellung der zur Verfügung stehenden Medikamente: Pegaptanib, Ranibizumab, „off label use“ von Bevacizumab mit Beschreibung der unterschiedlichen Qualität der Evidenz wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Situation des „off label use“);
- Beschreibung der haftungsrechtlichen Situation im Hinblick auf die Patientensicherheit (Arzthaftpflicht, Haftung für Lucentis® durch den Hersteller bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, Haftung der Apotheke bei „off label use“ sowohl bei ausgeeinzeltem Ranibizumab als auch bei ausgeeinzeltem Bevacizumab sowie Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers);
- Aufklärung über die Notwendigkeit der Nachkontrollen;
- Aufklärung über die wirtschaftlichen Aspekte der Behandlung und der Nachkontrollen;
- Dokumentation der Fragen des Patienten und Dokumentation der Aufklärung sowie Aushändigen einer Kopie der Aufklärung und Einverständniserklärung.

### Redaktionskomitee.

N. Bornfeld, Essen  
 D. Pauleikhoff, Münster  
 U. Bartz-Schmidt, Tübingen  
 B. Bertram, Aachen  
 M. Bresgen, Köln  
 F.G. Holz, Bonn  
 A. Kampik, München  
 B. Kirchhof, Köln  
 K.D. Lemmen, Düsseldorf  
 J. Roeder, Kiel

**Interessenkonflikt.** Die Mitglieder des Redaktionskomitees weisen auf die nachstehende Beziehungen zu Dritten hin (Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien, Beratungstätigkeit, Honorare, Reisekostenübernahmen):  
 N. Bornfeld, Essen, Alcon, Bayer-Schering, Novartis;  
 D. Pauleikhoff, Münster, Alcon, Bayer-Schering, Novartis, Pfizer; U. Bartz-Schmidt, Tübingen, Bayer-Schering, Novartis, Pfizer; B. Bertram, Aachen  
 Keine  
 M. Bresgen, Köln  
 Keine  
 F.G. Holz, Bonn, Acucela, Alcon, Bayer-Schering, Genentech, Novartis, Pfizer; A. Kampik, München, Bayer-Schering, Novartis; B. Kirchhof, Köln, Alcon, Bayer-Schering, Novartis, Pfizer; K.D. Lemmen, Düsseldorf, Bayer-Schering, Novartis; J. Roeder, Kiel, Bayer-Schering, Novartis

## Literatur

1. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN92166560>
2. <http://www.pharmakologie-bremen.de/index.php/klinische-forschung/vibera>
3. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00559715>
4. <http://www.med.upenn.edu/cpob/studies/CATT.shtml>
5. Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (2006) *Klin Monatsbl Augenheilkd* 223:271–278
6. [http://www.dog.org/publikationen/DOG\\_Empfehlung\\_Intravitreale\\_Injektionen.pdf](http://www.dog.org/publikationen/DOG_Empfehlung_Intravitreale_Injektionen.pdf)
7. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (2007) *Ophthalmologie* 104:628–634
8. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (2007) *Klin Monatsbl Augenheilkd* 224:559–566
9. [http://library.corporate-ir.net/library/11/119/119576/items/309061/Final2\\_0508\\_Week52\\_Website\\_Slides\\_9-26-08.pdf](http://library.corporate-ir.net/library/11/119/119576/items/309061/Final2_0508_Week52_Website_Slides_9-26-08.pdf)
10. OPKO Health announces completion of enrollment for its phase III clinical trial of bevasiranib for treatment of AMD (2008) <http://investor.opko.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=352313>
11. <http://www.nice.org.uk/TA155>

12. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S et al (2004) Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 24: S3–S19
13. Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Werther W et al (2007) Annual rates of arterial thromboembolic events in medicare neovascular age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology* 114:2174–2178
14. Angulo Bocco MC, Glacet-Bernard A, Zourhani A et al (2008) Injection intravitréenne: Évaluation rétrospective de la technique et des complications d'une série de 2028 injections. *J Fr Ophtalmol* 31:693–698
15. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY et al (2008) Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol* 145:862–874
16. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al (2006) Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1432–1444
17. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr et al (2006) Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113:1508–1521
18. Chappelov AV, Kaiser PK (2008) Neovascular age-related macular degeneration: Potential therapies. *Drugs* 68:1029–1036
19. Colquitt JL, Jones J, Tan SC et al (2008) Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 12:iii–iv, ix–201
20. Dafer RM, Schneck M, Friberg TR et al (2007) Intravitreal ranibizumab and bevacizumab: A review of risk. *Semin Ophthalmol* 22:201–204
21. Dejneka NS, Wan S, Bond OS et al (2008) Ocular biodistribution of bevasiranib following a single intravitreal injection to rabbit eyes. *Mol Vis* 14:997–1005
22. Dierks C, Nitz G (2008) Rechtsfortbildung dank Lucentis? *Gesellschaftspolitische Kommentare* 11:3–7
23. Farah SE (2008) Treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib and boosting with bevacizumab or ranibizumab as needed. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 39:294–298
24. Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ et al (2008) Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina* 28:1395–1399
25. Francke R, Hart D (2003) Off label use - Arzneimittelrechtliche, haftungsrechtliche, berufsrechtliche und sozialrechtliche Fragen. *Die Sozialgerichtsbarkeit* 50:653–664
26. Gamulescu MA, Framme C, Sachs H (2007) RPE-rip after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment for vascularised PED secondary to AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:1037–1040
27. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr et al (2004) Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 351:2805–2816
28. Hart D (2008) Arzthaftung und off label use. Information, Standard und Zulassung. In: *Medizinrecht DAA (Hrsg) Medizinrecht heute: Erfahrungen, Analysen, Entwicklungen. Festschrift: 10 Jahre Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht im DAW: Deutscher Anwaltverlag* 173–190

29. Hart D (2008) Off-Label-Use von Arzneimitteln: Hintergründe und Lösungsansätze eines vielschichtigen Problems. *Arzneimittelbrief* 42:81–96
30. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M et al (2008) Foveal RPE autofluorescence as a prognostic factor for anti-VEGF therapy in exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246:1229–1234
31. Hughes MS, Sang DN (2006) Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab followed by pegaptanib maintenance as a treatment regimen for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 37:446–454
32. Ip MS, Scott IU, Brown GC et al (2008) Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 115:1837–1846
33. Kleinman ME, Yamada K, Takeda A et al (2008) Sequence- and target-independent angiogenesis suppression by siRNA via TLR3. *Nature* 452:591–597
34. Kook D, Wolf A, Neubauer AS et al (2008) Retinale Pigmentepithelrisse nach intravitrealem Bevacizumab bei AMD. Häufigkeit und Verlauf. *Ophthalmologie* 105:158–164
35. Lommatzsch AP, Heimes B, Gutfleisch M et al (2008) Die Therapie der vaskularisierten serösen Pigmentepithelabhebung bei AMD - Beobachtungen nach Wechsel des intravitrealen Medikamentes bei Therapieversagen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 874–879
36. Macular Photocoagulation Study Group (1991) Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 109:1109–1114
37. Meyer CH, Mennel S, Eter N (2007) Endophthalmitisrate mit und ohne topische postoperative Antibiotikagabe nach intravitrealer Avastin-injektion. *Ophthalmologie* 104:952–957
38. Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G et al (2006) A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113:1522 e1521–1522 e1514
39. Novartis NSO, Basel CH (2008) Investigator Notification for ranibizumab: Lucentis Meta-Analysis
40. Novartis Pharma GmbH (2008) Fachinformation Lucentis® (Stand August 2008). Rote Liste GmbH
41. Regillo CD, Brown DM, Abraham P et al (2008) Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 145:239–248
42. <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/fachkreise/rhb/09-02-11-rhb-avastin,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/09-02-11-rhb-avastin.pdf>
43. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1419–1431
44. Schmidt-Erfurth U, Wolf S (2008) Same-day administration of verteporfin and ranibizumab 0.5 mg in patients with choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 92:1628–1635
45. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A et al (2007) Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 85:486–494
46. Schouten JS, La Heij EC, Webers CA et al (2009) A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:1–11
47. Scott IU, Flynn HW Jr (2007) Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 27:10–12
48. Singerman LJ, Masonson H, Patel M et al (2008) Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: Third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol* 92:1606–1611
49. Weinberger AW, Thiel M, Mohammadi B et al (2007) Retinal pigment epithelium tears after intravitreal bevacizumab in pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol* 144:294–296
50. [http://www.eprints.hta.lbg.ac.at/718/1/Rapid\\_Assessment\\_002.pdf](http://www.eprints.hta.lbg.ac.at/718/1/Rapid_Assessment_002.pdf)
51. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H et al (2008) Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)): Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246:81–87