

Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration

Stand Juni 2007

Einleitung und Vorbemerkung

Die Rahmenbedingungen in der Behandlung der exsudativen AMD¹ haben sich seit der letzten Stellungnahme der Fachgesellschaften [1] erheblich verändert. Nach der Zulassung von Pegaptanib zur intraokularen Therapie der AMD ist seit Februar 2007 auch Ranibizumab in Deutschland zugelassen. Zusätzlich ist die Qualitätssicherungsvereinbarung zur photodynamischen Therapie am Augenhintergrund novelliert worden, wobei neue Bestimmungen zur Behandlung der okkulten CNV [2] aufgenommen wurden und dem Vorschlag der Fachgesellschaften zur Präzisierung der Nomenklatur sub- bzw. extrafovealer CNVs [1] gefolgt wurde [3]. Es war deshalb notwendig, die Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie der AMD den geänderten Rahmenbedingungen anzupassen.

Behandlungsprinzipien

Photodynamische Therapie mit Verteporfin

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 und bei okkulten CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression (assoziierte subretinale Blutung, oder dokumentierte progrediente Visusminderung bzw. Größenzunahme) wurden bereits dargestellt [1, 4]. Nach einer Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMEA vom Mai 2007 ist allerdings davon auszugehen, dass die Zulassung der EMEA von Verteporfin für die okkulte CNV zurückgenommen wird, da die Wirksamkeit in einer konfirmatorischen Phase III Studie (VIO-Studie) nicht nachgewiesen werden konnte [5].

Der Effekt einer PDT Behandlung muss nach etwa zwei bis drei Monaten durch eine fluoreszenzangiographische Verlaufskontrolle beurteilt werden, um über eine Fortsetzung der PDT zu entscheiden. Bei weiterhin bestehender bzw. erneuter rascher Anfärbung der CNV mit Leckage und/oder Größenzunahme bzw. weiterem Visusverlust ist eine erneute PDT oder ggfs. eine intravitreale medikamentöse Therapie (s. unten) sinnvoll, wohingegen bei ausbleibender Leckage (nur ‚staining‘ der CNV) zunächst auf eine erneute PDT verzichtet werden kann. Die PDT stellt im Vergleich mit den anderen Behandlungsverfahren das komplikationsärmste Verfahren dar und ist zudem das Verfahren, mit dem am längsten Erfahrungen in klinischen Studien und im klinischen Alltag gewonnen wurde. Ferner wird in Deutschland die Finanzierung dieser Therapie im System der gesetzlichen Krankenkassen für subfoveale vorwiegend klassische CNV übernommen.

Triamcinolon Monotherapie

In prospektiven randomisierten konnte ebenso wie in retrospektiven Studien kein eindeutiger therapeutischer Effekt nachgewiesen werden. Die nach 3 Monaten nachweisbare initiale Wirkung ist nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar [6]. Da darüber hinaus bei der intravitrealen Injektion von Triamcinolon spezifische Nebenwirkungen wie Anstieg des intraokularen Drucks, Progression der Katarakt und Endophthalmitisrisiko bestehen, erscheint eine Monotherapie mit Triamcinolon zur Behandlung einer neovas-

¹ Ein Glossar mit den verwendeten Abkürzungen findet sich am Ende des Textes

kulären AMD nicht sinnvoll [7-9].

Anecortave-Acetat

Bei Anecortave-Acetat handelt es sich um eine Steroidmodifikation mit primär antiangiogenetischer Eigenschaft und fehlender Glukokortikoid-Wirkung, die hauptsächlich für den Druckanstieg verantwortlich ist. Anecortave-Acetat wird parabulbär injiziert. Die Wirkdauer ist länger als beim Triamcinolon. Rezente Studien haben gezeigt, dass Anecortave-Acetat einen ähnlichen Effekt wie die PDT in der Behandlung überwiegend klassischer CNVs hat [10, 11]. Für dieses Präparat besteht in Deutschland allerdings keine Zulassung.

VEGF-Inhibitoren

Pegaptanib

Das Prinzip der Therapie und die bisher durchgeführten Studien (V.I.S.I.O.N-Studien EOPI003 und EOPI004) wurden bereits dargestellt [4, 12, 13]. Trotz der Zulassung seit Dezember 2004 in der USA ist die Datenlage im Wesentlichen unverändert zur letzten Stellungnahme [1]. Der Stellenwert der Monotherapie mit Pegaptanib beruht im Wesentlichen auf den Ergebnissen der V.I.S.I.O.N Studien, deren 2-Jahres-Ergebnisse nach Re-Randomisierung jetzt 2006 veröffentlicht wurden [14]. Dabei zeigte sich, dass nur in der Patientengruppe, wo die intravitreale Therapie mit Pegaptanib (eine Injektion alle 6 Wochen) über zwei Jahre fortgeführt wurde ein therapeutischer Effekt aufrecht erhalten werden konnte. Patienten, bei denen die intravitreale Pegaptanib-Therapie nach einem Jahr nicht fortgeführt wurde, hatten keinen Vorteil gegenüber Patienten mit Scheininjektionen. Weitere prospektive Phase III Studien zur Pegaptanib-Monotherapie liegen nicht vor. Inwieweit die Kombination von Pegaptanib mit anderen VEGF-Inhibitoren bessere Ergebnisse erbringt kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden [15].

Ranibizumab

Ranibizumab ist ein rekombinantes, monoklonales Antikörperfragment, das mit hoher Affinität an VEGF-A und dessen Isoformen bindet. Hierdurch wird die Aktivierung der Signalkaskade über die verschiedenen VEGF Rezeptoren verhindert. Über diesen molekularen Mechanismus hemmt Ranibizumab die Neubildung von Gefäßen sowie deren Hyperpermeabilität und kann dadurch das CNV-induzierte Makulaödem günstig beeinflussen.

Es liegen mittlerweile 12- bzw. 24-Monatsdaten aus zwei Phase-III-Studien vor, die Ende 2006 publiziert wurden und an denen ca. 1.200 Patienten teilnahmen [16, 17]. Dabei wurde Ranibizumab in 4-Wochenabständen in den Glaskörper injiziert. Daten der MARINA-Studie an 716 Patienten mit minimal klassischer oder okkult CNV zeigen, dass mehr als 90 % der Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden, sowohl nach 12 Monaten als auch nach 24 Monaten einen Visusverlust von weniger als 3 Zeilen auf der ETDRS-Tafel zeigten. Nach einem Jahr wiesen die mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Patienten einen mittleren Visusgewinn von 7,2 Buchstaben auf (5 Buchstaben Gewinn entspricht 1 Zeile Visusgewinn), während in der Gruppe mit Scheinbehandlung ein Visusverlust von 10,4 Buchstaben auftrat.

Daten der ANCHOR-Studie an 423 Patienten mit vorwiegend klassischer CNV zeigten, dass ebenfalls ca. 95 % der Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden, nach 12 Monaten einen Visusverlust von weniger als 3 Zeilen zeigten, während dies nur bei 64 % der Patienten, die eine Photodynamische Therapie (PDT) mit Visudyne erhielten, der Fall war. Hier betrug der durchschnittliche Anstieg des Visus nach einem Jahr 11,3 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel (0,5 mg Ranibizumab) im Vergleich zu einem mittleren Verlust von 9,5 Buchstaben in der Gruppe der Patienten, die mit Verteporfin (PDT) behandelt wurden.

Ranibizumab wurde im Januar 2007 in der Dosierung von 0,5 mg pro Injektion für die Behandlung der

neovaskulären AMD zugelassen. Im Gegensatz zu den amerikanischen Therapieempfehlungen mit monatlicher Gabe von Ranibizumab 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 [18]. Die (bisher noch nicht veröffentlichten Ergebnisse) der PIER-Studie haben allerdings gezeigt, dass eine generelle Streckung der Injektionsintervalle zu einem durchschnittlichen Visusabfall führt, sodass davon auszugehen ist, dass in der Mehrzahl der Fälle mehr als 3 Injektionen in monatlichen Abständen notwendig sind

In den Zulassungsstudien bestand kein Anhalt für eine systemische Nebenwirkung von Ranibizumab. In einer Phase III b Studie („SAILOR“; 0,3 mg vs. 0,5 mg Ranibizumab), die nur in den USA durchgeführt wird, wurde nach 6 Monaten in der ersten Patienten-Kohorte eine Interimsanalyse durchgeführt. Dabei zeigte sich ein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bezüglich der Häufigkeit von Schlaganfällen. Dieser Unterschied war zum Zeitpunkt 6-Monate signifikant (1,2 % vs. 0,3%; $p=0,02$), jedoch nicht nach 9 Monaten [19]. In einer Stellungnahme der FDA im Februar 2007 wurde bemerkt, dass die Rate von Schlaganfällen in beiden Dosis-Armen der SAILOR Studie niedriger war als in den Zulassungsstudien. Die FDA sah keine Notwendigkeit, die zugelassene Dosierung zu ändern, oder einen entsprechenden Hinweis einer besonderen Gefährdung in die Fachinformation aufzunehmen. Eine solche Beurteilung ergibt sich aus dem Vergleich der Inzidenz von Schlaganfällen in der für die AMD typischen Altersgruppe mit der Inzidenz von Schlaganfällen in den Behandlungsarmen der Zulassungsstudien für Ranibizumab [20].

Bevacizumab

Das Wirkprinzip und die strukturellen Eigenschaften des Vollantikörpers wurden bereits dargestellt [1]. Inzwischen wurde nachgewiesen, dass das größere Molekül (148 kDa gegenüber 48 kDa bei Ranibizumab) nach intravitrealer Applikation in die Netzhaut und Aderhaut von Primaten vollständig penetriert [21]. Vorerst bleibt allerdings unklar, wie sich die doppelten Bindungsepitope und die geringere Bindungsaffinität auf die biologische Wirksamkeit auswirken. In der Zellkultur wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pegaptanib, Ranibizumab und Bevacizumab auf die Wachstumsaktivität des Gefäßendothels der Aderhaut (vom Schwein) gefunden [22]. Aktuelle elektrophysiologische Untersuchungen zeigen, dass es unter der Behandlung mit Bevacizumab selbst im Bereich der neovaskulären Membran zu einer Erholung der Photorezeptoren kommt [23]. Zur Injektion kann die unverdünnte Stammlösung (25mg/ml) verwendet werden. Eine lange Aufbewahrung des eingefrorenen Wirkstoffs sollte vermieden werden, weil Auswirkungen auf die Konzentration und biologische Aktivität mit der Zeit nachgewiesen wurden [24]. Eine gekühlte Lagerung und Einhaltung der Kühlkette während des Transports ist daher wichtig [25].

Mögliche Vorteile von Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab bestehen in der längeren Halbwertszeit und größeren Stabilität des Moleküls, die in der Theorie längere Behandlungsintervalle und damit eine geringere Häufigkeit von Wiederbehandlungen versprechen. Bis allerdings die Daten einer prospektiven, randomisierten Studie vorliegen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab und Ranibizumab miteinander vergleichen, ist keine definitive Bewertung eines potentiellen Unterschieds möglich.

Daten zur Wirksamkeit von Bevacizumab bei der AMD liegen bisher nur für relativ kurze Beobachtungszeiträume und ohne Kontrollgruppen vor [26]. Dabei sind die positiven Ergebnisse insgesamt vergleichbar mit dem Ausmaß der Sehverbesserung, das in der MARINA- und der ANCHOR-Studie nach Gabe von Ranibizumab in den ersten Monaten gesehen wurde [27, 28]. Soweit es die Beurteilung kleiner Fallserien erlaubt, gibt es keine Hinweise auf nennenswerte Wirkungsunterschiede zwischen verschiedenen angiographischen Membrantypen [29].

Bevacizumab ist weder für die intravitreale Anwendung noch für die Behandlung der AMD zugelassen. Eine standardisierte und kontrollierte Erfassung systemischer Nebenwirkungen hat noch nicht stattgefunden [30]. Insbesondere ist daher unklar, ob ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse in der

wiederholten Anwendung besteht. Beobachtungen biologischer Effekte am Partnerauge deuten darauf hin, dass die systemische Konzentration relevante Veränderungen in Geweben außerhalb des ursprünglichen Applikationsortes hervorrufen kann [30, 31] Es bestehen bisher keine Hinweise darauf, dass die zu erwartenden systemischen Komplikationen höher als bei der intravitrealen Anwendung von Ranibzumab sind.[32, 33])

In Bezug auf lokale Nebenwirkungen scheint sich Bevacizumab nicht von anderen Medikamenten zu unterscheiden. Das Infektionsrisiko nach intravitrealer Applikation geht nicht über das anderer VEGF-Inhibitoren hinaus [34]. Intraokulare Reizzustände wurden nur sehr selten beobachtet. Insbesondere bei der Therapie von ausgedehnten Pigmentepithelabhebungen wurden Risse des Pigmentepithels beobachtet [35, 36].

Kombinationen

PDT + intravitreales Triamcinolon

Eine Ergänzung der photodynamischen Therapie stellt die Kombination der PDT mit einer intravitrealen Eingabe von Triamcinolon dar. Dabei wird Triamcinolon einige Tage vor oder unmittelbar nach einer PDT injiziert. Durch die intravitreale Steroidapplikation sollen die nach einer PDT einsetzenden entzündlichen Reaktionen sowie eine vermehrte VEGF-Produktion limitiert werden. Es werden meist 4 mg Triamcinolon in 0,1 ml appliziert [37, 38], aber auch höhere Dosierungen bis 25 mg wurden verwendet [39]. Der wesentliche therapeutische Effekt dieser Kombinationstherapie scheint in einer geringeren Anzahl der notwendigen PDT-Behandlungen zum Erreichen einer CNV-Vernarbung zu liegen. Ob der Visusverlauf im Sinne eines geringeren Visusverlustes oder gar häufigerer Visusverbesserungen positiv beeinflusst werden kann, ist offen, da die bisherigen klinischen Erfahrungen lediglich auf mehr oder weniger großen Fallserien teilweise mit inhomogener Zusammensetzung von unterschiedlichen Subtypen der neovaskulären AMD beruhen und somit eine direkte Vergleichbarkeit mit den klinischen Phase III-Studien der PDT und Anti-VEGF-Therapien nicht möglich ist. [37-40].

Zudem ist in allen Fallserien ein nicht unerhebliches Profil an Nebenwirkungen dokumentiert worden. Neben dem Endophthalmitisrisiko [41] und der fast immer zu beobachtenden Progredienz der Katarakt wurde vor allem eine teilweise lange andauernde Steigerung des intraokularen Druckes bei ca 25% der Patienten beschrieben [37-40, 42, 43] Deshalb erscheint besonders durch die Verfügbarkeit anderer effektiver Therapien (s.u.) die Kombination aus PDT und intravitrealer Triamcinolon-Injektion z.Zt. nur noch in Ausnahmefällen sinnvoll.

„Triple“-Therapie

Einige Autoren haben die Kombination von drei Therapieverfahren in der Behandlung der exsudativen AMD empfohlen, wobei die Kombination von PDT, intravitrealem Triamcinolon und Pegaptanib [44] als auch die Kombination von PDT, intravitrealem Dexamethason und intraokularem Bevacizumab [45] beschrieben wurden. Bisher sind allerdings nur nicht-kontrollierte Fall-Kontrollstudien publiziert worden, die zwar einen positiven Effekt und bessere Ergebnisse als eine Methode allein beschreiben, deren Ergebnisse aber nicht durch eine kontrollierte Studie nachgewiesen wurden.

Zukünftige Optionen

Zweifellos stellt die Inhibition des Wachstumsfaktors VEGF nur den ersten Schritt in die neue Ära der Anti-Angiogenese als therapeutisches Wirkprinzip zur Behandlung der neovaskulären AMD dar. Schon heute stehen in präklinischen und klinischen Studien ein neues und wachsendes Arsenal an Substanzen unter-

schiedlicher Wirkstoffklassen zur Verfügung. Obwohl VEGF nicht immer den primären Angriffspunkt darstellt, ist die Inhibition oder Modulation der unter anderem durch VEGF induzierten Kaskade mitbestimmend.

Die Signalkette kann an unterschiedlichen Stellen inhibiert werden. Die uns bekannten Substanzen Pegaptanib, Ranibizumab und Bevacizumab sequestrieren die VEGF-A Isoformen und verhindern somit die Bindung an den entsprechenden Rezeptorliganden. Ein anderes Wirkprinzip stellt die Blockade der Rezeptoren, z.B. durch Antikörper, oder der nachgeschalteten intrazellulären Kaskade, z.B. durch Tyrosinkinaseinhibitoren dar. Die Signalkette kann auch an ihren Ursprung durch transkriptionshemmende Moleküle, z.B. durch ‚short interfering (si)‘ RNA, inhibiert werden [46]. Aufgrund der fehlenden Proteinexpression wird das Prinzip auch ‚gene silencing‘ genannt.

Die Zahl der angiostatischen Substanzen, die insbesondere in der Onkologie getestet werden, ist kaum noch zu überschauen. Die Translation aus dem Labor in die klinische Anwendung wird von ihrer Effektivität, angiogene Prozesse *in vitro* und *in vivo* zu inhibieren, aber auch von ihrem Risikoprofil gegenüber physiologischen Mechanismen abhängen. Trotz des berechtigten Enthusiasmus über die neuen Therapieoptionen, muss das Bewusstsein gestärkt werden, dass ein wesentlicher Eingriff nicht nur in pathologischen Prozesse erfolgt, sondern auch in physiologische Abläufe und Strukturen. Obwohl VEGF ein wesentlicher Faktor bei neovaskulären Erkrankungen und der AMD darstellt, weisen tierexperimentelle Studien eindeutig darauf hin, dass die Blockade dieses Faktors auch negative Einflüsse auf physiologische Gefäße, auf Glomerulendothelzellen, auf pulmonale Alveolendothelzellen und auch zu Störungen im neuronalen Bereich mit entsprechenden funktionellen Einbußen führt (Übersicht s. [47]). Es ist zu erwarten, dass durch einen Eingriff in der Signalkette und nicht an der Ursache der Erkrankung die jetzigen Anti-VEGF-Therapien bei den meisten Patienten chronisch eingesetzt werden müssen. Der Stellenwert neuer Therapieformen wird deshalb auch wesentlich vom systemischen Risikoprofil abhängen.

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 Fluoreszein-Angiographie stellt nach wie vor den Goldstandard für die Indikationsstellung dar und ist bei allen Erstbehandlungen und danach zumindest vor der 4. Injektionsbehandlung und im weiteren Verlauf bei Krankheitsprogredienz erforderlich. Die Untersuchung mittels OCT kann eine sinnvolle Ergänzung sein, ist aber als alleinige Untersuchung nicht ausreichend. Eine Differenzierung nach Lokalisation (subfoveal oder nicht-subfoveal), Größe (kleiner/größer als 4 MPS Papillenflächen), angiographischem Muster (vorwiegend klassische CNV, minimal klassische CNV, okkulte CNV und weitere Merkmale wie RAP), die u.a. für die Prognose relevant ist, ist nur mittels Fluoreszein-Angiographie möglich. Zu bedenken ist, dass selbst angiographisch eine eindeutige Klassifikation nicht immer möglich ist und weitere Behandlungskriterien wie Restfunktion (bestkorrigierter Visus mindestens 0,05), Entwicklung des klinischen Befundes (*‚recent disease progression‘*: nachgewiesene Visusminderung, Größenwachstum oder subretinale Blutung) und Funktion des Partnerauges bei der Indikationsstellung mit zu berücksichtigen sind. Zukünftige therapeutische Strategien mögen eventuell zusätzlich andere Kriterien wie die Läsionsgröße in den Vordergrund stellen

Therapie

Differenzialindikation – ‚first line‘ und ‚second line‘ Therapie

Zur Beurteilung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studien wurden die Kriterien der Oxford Skala [48] zu Grunde gelegt. Finanzielle Erwägungen sind zur Beurteilung der Indikationsstellung nicht herangezogen

worden. Zu den rechtlichen und medizinischen Problemen beim sog. ‚off label use‘ wird auf die weiterführende Literatur verwiesen [49, 50]. Auf dieser Grundlage ergeben sich folgende Empfehlungen:

Extrafoveale CNV

Für eine klassische CNV ohne okkulte Anteile außerhalb der avaskulären Zone der Fovea ist die thermische Laserkoagulation bisher als einzige Therapieoption in Phase III Studien untersucht. Durch sie kann im Langzeitverlauf (5 Jahre) das Risiko einer weiteren Visusminderung von unbehandelt 80% auf behandelt 60% reduziert werden [51]. Die Wirksamkeit der PDT bei extrafovealer überwiegend klassischer CNV konnte bisher allerdings nur in Fallserien aufgezeigt werden [52], wobei die Ergebnisse nicht eindeutig besser waren als etablierte Therapieverfahren. Die in den letzten Jahren weiterentwickelte angiographische CNV-Differenzierung hat allerdings gezeigt, dass extrafoveale Membranen mit okkulten subfovealen Anteilen vorliegen können. Die intravitreale Injektion eines VEGF-Inhibitors kann deshalb eine sinnvolle Indikation sein, zudem sie durch die Zulassung von Ranibizumab in der Therapie der exsudativen AMD abgedeckt wird.

Subfoveale CNV

Auf die Problematik des Vergleichs verschiedener Studien ist schon in der letzten Stellungnahme eingegangen worden [1]. Die Differenz der Ergebnisse zwischen der jeweiligen Therapie- und Kontrollgruppe erscheint deshalb zum Vergleich der Effektivität einzelner Studien am aussagekräftigsten. Legt man die Einschlusskriterien, die genannten Differenzbeträge für eine Visusstabilisierung bzw. -besserung und die oben genannten Beurteilungskriterien zu Grunde, stellt Ranibizumab für die verschiedenen untersuchten Typen der exsudativen AMD (Visus größer/gleich 0,05 bei überwiegend klassischer CNV, minimal klassischer CNV, okkulter CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression) die ‚first line‘ Therapie dar. Ranibizumab hatte in Bezug auf die funktionellen Stabilisierungseffekte (ca 95 % bei allen Typen) als auch in Bezug auf die Möglichkeit einer Visusbesserung (ca 30% bei allen Typen) die besten Ergebnisse. 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. Da zudem bei diesen Studienpatienten auch im 3. Jahr noch in ca 40% der Patienten weitere Injektionen benötigten, muss bei Therapiebeginn Patient und behandelndem Arzt die eventuelle Notwendigkeit einer lang dauernden Injektionstherapie bewusst sein. Dies sowie das fehlende Ansprechen einer Ranibizumab-Therapie kann den Einsatz der PDT oder die intraokulare Therapie mit Pegaptanib sinnvoll erscheinen lassen (‚second line‘ Therapie).

Wegen des identischen Wirkprinzips von Bevacizumab stellt trotz des Status einer ‚off label‘ Anwendung und dem Fehlen von Phase III Studienergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit die intravitreale Injektion von Bevacizumab eine rationale und inzwischen durch zahlreiche Berichte untermauerte Behandlungsalternative dar.

Unberührt bei allen intravitrealen Medikamenten bleibt das mit der intravitrealen Eingabe verbundene Endophthalmitis-Risiko, das sich bei protokollkonformer monatlicher Injektion auf ein kumulatives Risiko bis zu 2% pro Jahr steigern kann. Die Abwägung zwischen dem Risiko einer intravitrealen Therapie und dem potentiellen Nutzen für eine mögliche Visusstabilisierung kann deshalb nur im Einzelfall erfolgen.

Die Kombination der intravitrealen VEGF-Inhibitoren mit einer PDT wird als Primärtherapie nicht empfohlen, da eine bessere Wirkung als bei der Einzeltherapie nicht bewiesen ist. Hier sollten zunächst die noch laufenden klinischen Studien abgewartet werden. Diese Kombination stellt aber bei nicht ausreichender Wirksamkeit der Einzeltherapien eventuell schon jetzt eine zusätzliche Therapieoption dar. Zudem wird die Kombination von intravitrealen VEGF-Inhibitoren mit einer Pars-Plana-Vitrektomie abgelehnt, da es keine Belege für eine größere Wirkung gegenüber der alleinigen intravitrealen Injektion mit VEGF-Inhibitoren gibt, die Halbwertszeit des applizierten Medikamentes nach einer Vitrektomie verkürzt ist und die deutlich größeren Risiken einer Pars-Plana-Vitrektomie berücksichtigt werden müssen.

In wieweit die Behandlung mit Bevacizumab in Kombination mit anderen Methoden Vorteile in der Wirksamkeit und Verlängerung der Behandlungsintervalle bieten, bleibt abzuwarten [53]. Unverändert sollte deshalb aus ethischen Gründen Patienten, bei denen die Kostenübernahme für die Standard-Therapeutika (noch) nicht vorliegt und die die entsprechende Kosten nicht selbst aufbringen können, auf die Therapie mit intravitrealem Bevacizumab hingewiesen werden. Hierbei sollte man in bei der Aufklärung auf den 'off label use' und auf die Existenz eines zugelassenen Präparats für die gleiche Indikation hinweisen und die juristischen Konsequenzen einschliesslich der Produkthaftung auch im Hinblick auf nicht bekannte Nebenwirkungen bedenken [49].

Pigmentepithelabhebung

Gegenwärtig gibt es kein in Phase III Studien etabliertes Therapieverfahren für okkulte CNV oder retinale angiomatöse Proliferationen (RAP), die mit einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels assoziiert sind [54]. Sowohl die thermische Laserkoagulation als auch die PDT-Monotherapie gingen mit Pigmentepithel-einrissen und Rezidiven der CNV einher, wodurch eine Besserung des natürlichen Verlaufs nicht zu erreichen war. Sowohl durch die Kombination von PDT und Triamcinolon als auch durch die Anti-VEGF-Therapie (vor allem unter Verwendung von Avastin) konnte in Fallserien die Abflachung der Pigmentepithelabhebung und eine visuelle Stabilisierung beobachtet werden [55-58]. Allerdings wurde in diesen Serien auch über die Entstehung von Pigmentepitheleinrissen bei ca 15-25% der Patienten berichtet, die aber meist extrafoveal lagen und bei ausbleibendem CNV-Rezidiv visuell kaum negative Folgen hatten [36, 59] Auf Grund des bekannten Nebenwirkungsprofil der Kombination PDT plus Triamcinolon (s.o.) erscheint zur Zeit eine Anti-VEGF-Therapie am sinnvollsten, wobei eine unterschiedliche therapeutische Effektivität der verschiedenen Anti-VEGF-Substanzen möglich erscheint. Ferner ist beim Auftreten von Pigmentepitheleinrissen eine Fortführung der Therapie zu erwägen, da das Weiterwachsen einer CNV in diesen Fällen mit rasch progredienten Visusminderungen einhergeht.

Verlaufsuntersuchungen, Therapiehäufigkeit und -intervalle

Verlaufsbeobachtung

Bei der Verlaufsbeobachtung sollten der Visus (unter standardisierten Bedingungen, bestkorrigiert, bei spielender Pupille) und der Fundusbefund (biomikroskopische Untersuchung des hinteren Augenpols in Mydriasis) zumindest vor jeder Therapie und in den ersten sechs Monaten nach Beendigung der Therapie ca. alle 4 bis 8 Wochen in Abhängigkeit vom verwendeten Medikament und vom klinischen Verlauf ermittelt werden. Diese Untersuchungen sind auch bei jeder subjektiven Verschlechterung erforderlich. Eine Fluoreszein-Angiographie sollte zumindest vor der 4. Injektionsbehandlung und im weiteren Verlauf bei Krankheitsprogredienz wiederholt werden. Dies ist sinnvoll, um die morphologischen Veränderungen unter der Therapie, die Indikation zur Fortsetzung der Therapie und eine eventuelle Befundänderung zu erfassen. Die Patienten sollten dahingehend aufgeklärt werden, dass sie möglichst bald zu einer Untersuchung kommen sollten, falls sie subjektiv eine Verschlechterung feststellen.

Zukünftige therapeutische Strategien mögen eventuell andere Kriterien wie die Läsionsgrösse in den Vordergrund stellen. Da sich aber alle bisherigen Studienplanungen und Effektivitätsaussagen auf die bisherige angiographische Typenunterteilung der exsudativen AMD beziehen, ist sie zum Vergleich der Effektivität der verschiedenen Therapieansätze weiterhin relevant.

Therapiehäufigkeit, Therapieintervalle, erneute Therapie:

In der Medikamenteninformation zum Ranibizumab wird initial eine 3-malige intravitreale Applikation in 4-wöchentlichen Abständen empfohlen ('loading dose'). Bei einer Minderheit der Patienten reicht eine einmalige Injektionsserie aus, um einen einjährige Visusstabilisierung zu erzielen. Bei den anderen Patienten

muss die Frequenz der erneuten Behandlung von dem klinischen Verlauf und den Erfahrungen individuell abhängig gemacht werden. Bei Patienten, bei denen sich der Befund trotz ‚upload‘ Dosis deutlich verschlechtert, sollte die Therapie nicht mehr fortgeführt werden oder ein Therapiewechsel stattfinden.

Die Effektivität dieser Vorgehensweise kann an Hand der Studienergebnisse dahingehend interpretiert werden, dass ein Ansprechen auf die Therapie so ‚getestet‘ werden kann, da alle Stabilisierungen und Visusverbesserungen nach den ersten Injektionen sichtbar wurden. Dies heißt aber nicht, dass weitere Injektionen nicht notwendig werden können. Vielmehr muss aus der Tatsache, dass auch nach 2-jähriger Therapiedauer mit 4-wöchentlichen Ranibizumab-Injektionen ein weiteres CNV Wachstum und weitere Therapienotwendigkeit bei ca 40% der Studienpatienten zu beobachten war geschlossen werden, dass bei zahlreichen Patienten eine längerdauernde Injektionstherapie notwendig ist. Allerdings kann nach der initialen 3-maligen intravitrealen Applikation von Ranibizumab durch 4-wöchentliche Kontrolluntersuchungen das individuell notwendige Therapieintervall eventuell abgeschätzt werden, da in den klinischen Studien gezeigt werden konnte, dass einige Patienten weitere 4-wöchentliche Injektionen zum Therapieerfolg benötigten, während andere mit 3-monatigen Injektionen ähnliche Resultate zeigten.

Deshalb sollten bei initialer positiver Wirkung der Therapie nach der 3. Injektion weitere Behandlungen dann erfolgen, wenn die Untersuchungen und die Kontroll-Fluoreszeinangiographie eine Krankheitsprogression (Visus schlechter, neue Blutung(en) in Makula, Zunahme oder Reaktivierung des Makulaödems und/oder der CNV) belegen und nicht die Kriterien für eine Beendigung der Therapie vorliegen.

Therapiewechsel

Ein Wechsel in der Therapieform kann im Falle eines fehlenden Ansprechens einer Therapie sinnvoll sein, wenn die unten genannten Kriterien für ein Ende der Therapie nicht vorliegen.

Therapieende und -abbruch

Ein Therapieende kann nach dem zuvor beschriebenen Therapieprinzip nur angenommen werden, wenn nach Absetzen der Therapie die genannten Kriterien der Weiterbehandlung und Krankheitsprogression (Visus schlechter, neue Blutungen in Makula, Zunahme des Makulaödems, im Fluoreszeinangiogramm Progression oder Reaktivierung der exsudativen Komponente) nicht erneut auftreten. Auch wenn für alle Anti-VEGF-Therapien gegenwärtig keine Daten darüber existieren, wie lange die intravitrealen Injektionen fortgesetzt werden müssen, erscheint ebenfalls eine weitere Therapie bei Absinken des Visus unter 0,05, bei ausgedehnter subretinaler Fibrose oder Atrophie nicht sinnvoll. Ein Therapieabbruch sollte zudem erwogen werden, wenn es unwahrscheinlich erscheint, dass mit der Therapie ein weiterer Visusverlust aufgehalten werden kann und so kein weiterer günstiger Effekt auf die Lebensqualität des Patienten zu erwarten ist. Dies ist im Wesentlichen der Fall, wenn morphologisch und funktionell ein Endstadium der Erkrankung eingetreten ist.

Bei Behandlung mittels PDT gilt weiterhin, dass eine weitere Behandlung nicht erforderlich ist, wenn sich bei der Verlaufsuntersuchung der Befund stabil zeigt, biomikroskopisch eine fibrovaskuläre Narbe ohne oder mit minimaler subretinaler Flüssigkeit vorliegt und möglichst keine Fluoreszein-Leckage aus der CNV mehr erkennbar ist (‚staining‘). Um die Stabilität dieser Situation zu beobachten, ist aber eine weitere klinische Kontrolle in 3 Monaten anzuraten. Darüber hinaus sollte eine PDT-Behandlung beendet bzw. abgebrochen werden, wenn der Visus unter 0,05 abgesunken ist und trotz PDT ein deutliches Weiterwachsen der CNV eingetreten ist. Auch bei ausgedehnten subretinalen Blutungen ist von einer weiteren PDT abzusehen.

Durchführung der Therapie

Alle Injektionstherapien und die PDT erfolgen in der Regel ambulant. Eine medizinische Notwendigkeit zur

stationären Behandlung kann in Einzelfällen gegeben sein (z.B. reduzierter Allgemeinzustand, funktionell einziges Auge, fehlende Versorgung im häuslichen Umfeld am Injektionstag).

Darüber hinaus ist zur praktischen Durchführung grundsätzlich anzumerken, dass die intravitreale Injektion ein operativer, intraokularer Eingriff ist, an den die gleichen Bedingungen hinsichtlich Sorgfalt, Sicherheit, Patientenführung und Risikominimierung und postoperativer Kontrolle gelegt werden müssen wie bei anderen intraokularen Eingriffen wie z.B. in der Kataraktchirurgie. Deshalb sollten die operativen Bedingungen der intraokularen Injektion denen der Kataraktchirurgie entsprechen. Für die von manchen Autoren [60] und in der Fachinformation für Lucentis® [18] geforderte präoperative Prophylaxe mit topischen Antibiotika gibt es keine evidenzbasierten Daten [61], so dass ein solches Vorgehen im Ermessen des Operateurs liegt. Eine augenärztliche Kontrolluntersuchung mit Spaltlampenuntersuchung, Augendruckmessung und Fundusuntersuchung sollte am ersten bis vierten postoperativen Tag nach einer intravitrealen Injektion erfolgen

Glossar

Verwendete Abkürzungen:

AMD: Altersabhängige Makuladegeneration
CNV: Chorioidale Neovaskularisation
EMA: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FDA: Food and Drug Administration (USA)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
MPS: Macular Photocoagulation Study
OCT: 'Optical coherence tomography' (Optische Kohärenztomographie)
PDT: Photodynamische Therapie
RAP: retinale angiomatöse Proliferation
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Handelsnamen:

Pegaptanib: Macugen® (Pfizer Ophthalmics)
Verteporfin: Visudyne® (Novartis Ophthalmics)
Ranibizumab: Lucentis® (Novartis Ophthalmics)
Bevacizumab: Avastin® (Roche)
Anecortave Acetate: Retaane® (Alcon Inc.)

Redaktion²

'Financial disclosure' nach folgendem Schema:

F: Finanzielle Unterstützung durch eine Firma in Form von Studienteilnahme (FSt-n), Forschungsprojekten (FFp-n-x), sonstiges (Fs) (n: Gibt die Anzahl der Studien oder Forschungsprojekte an) (x: gibt das Volumen an. X: 0 – 50.000 €, XL: 50.000 – 100000 €, XLL: > 100000 €)

P: Persönliches finanzielle Interesse, Aktien, Fonds über 30000 € einer Firma

A: Angestellter einer Firma, die das Produkt vertreibt oder ein Konkurrenzprodukt vertreibt.

B: Berater der Firma während der letzten drei Jahre (Beratervertrag)

P: Patentinhaber, Patentbeteiligung, Lizenzinhaber zu einem Firmenprodukt etc.

K: Kostenerstattung, Honorar, Einladung zu Vorträgen

U. Bartz-Schmidt, Tübingen Novartis: FSt-4, Fp-2-XL, B, K
Pfizer: FSt-4, Fp-2-XL, B, K
Genentech; B

² Die Mitglieder der Makulakommission finden sich unter <http://www.dog.org/dog/kommissionen.html#Makula>

B. Bertram, Aachen	keine
N. Bornfeld, Essen	Novartis: FSt-2, K Pfizer: FSt-I Takeda: B
S. Grisanti, Tübingen	Novartis: Fp-3-XLL, B, K Pfizer: Fp-3-XLL, B, K
F. Holz, Bonn	Alimera: FSt-I Allergan: FSt-I Bayer: B Genentech: B, K Hoya: FSt-I Heidelberg Engineering: B Novartis: FSt-4, FFp-2-XL, B, K Pfizer: FSt-3, FFp-1-X, B Zeiss: FSt-I)
K. Lemmen, Düsseldorf	Novartis: FSt-I, K Takeda: Fst-I
D. Pauleikhoff, Münster	Novartis: FSt-2, K Pfizer: FSt-I, K
J. Roider, Kiel	Novartis Fst-2-XL
P. Walter, Aachen	keine

Literatur

1. Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006;223:271-8.
2. Bekanntmachungen: Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur photodynamischen Therapie am Augenhintergrund (Qualitätssicherungsvereinbarung PDT). *Dtsch Ärztebl* 2006;103:A 2575-2577.
3. Bekanntmachungen: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ vom 19. September 2006. *Dtsch Ärztebl* 2006;104:A-74.
4. Pauleikhoff D, Bornfeld N, Gabel VP, Holz F, Roeder H. Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte - Stellungnahme zur aktuellen Therapie der neovaskulären AMD. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222:381-8.
5. http://www.novartisophthalmics.visudyne.de/Visudyne/index_pro.xml?view=db&menuid=1663&linkid=3859
6. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-73.
7. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, et al. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with exudative age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:194-9.
8. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, Vossmerbaeumer U, Harder B. Repeated intravitreal injection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2006;38:324-8.
9. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, Harder B. Follow-up after intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Eye* 2007;21:387-94.
10. Russell SR, Hudson HL, Jerdan JA. Anecortave acetate for the treatment of exudative age-related macular degeneration--a review of clinical outcomes. *Surv Ophthalmol* 2007;52 Suppl 1:S79-90.
11. 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;113:3-13.
12. Gonzales CR. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005;25:815-27.
13. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
14. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1508 e1-25.
15. Hughes MS, Sang DN. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab followed by pegaptanib maintenance as a treatment regimen for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:446-54.
16. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
17. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
18. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Lucentis®: Rote Liste GmbH, 2007.
19. www.fda.gov/MedWatch/safety/2007/Lucentis_DHCP_01-24-2007.pdf
20. Liew G, Mitchell P. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;356:747-8; author reply 749-50.
21. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in monkey. *Invest Ophthalmol Vis Res* 2007;in press.
22. Spitzer MS, Yoeruek E, Sierra A, et al. Comparative antiproliferative and cytotoxic profile of bevacizumab (Avastin), pegaptanib (Macugen) and ranibizumab (Lucentis) on different ocular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007.
23. Moschos MM, Brouzas D, Apostolopoulos M, Koutsandrea C, Loukianou E, Moschos M. Intravitreal use of bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization due to ARMD: a preliminary multifocal-ERG and OCT study : Multifocal-ERG after use of bevacizumab in ARMD. *Doc Ophthalmol* 2007;114:37-44.
24. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, McCannel CA, Weiss WT, Singh RJ. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina* 2006;26:519-22.
25. Peters S, Julien S, Heiduschka P, et al. Anti-permeability and anti-proliferative effects of standard and frozen bevacizumab on choroidal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 2006.
26. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:510-2.
27. Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006.
28. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:994-8.
29. Jonas JB, Libondi T, Ihloff AK, et al. Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type. *Acta Ophthalmol Scand* 2007.

30. Mennel S, Callizo J, Schmidt JC, Meyer CH. Acute retinal pigment epithelial tear in the untreated fellow eye following repeated bevacizumab (Avastin) injections. *Acta Ophthalmol Scand* 2007.
31. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695 e1-15.
32. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9.
33. Kernt M, Neubauer AS, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment is safe in terms of intraocular and blood pressure. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:119-20.
34. Aggio FB, Farah ME, de Melo GB, d'Azevedo PA, Pignatari AC, Hofling-Lima AL. Acute endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Eye* 2007;21:408-9.
35. Gelissen F, Ziemssen F, Voelker M, Bartz-Schmidt KU. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:833-4.
36. Meyer CH, Mennel S, Schmidt JC, Kroll P. Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for occult choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1207-8.
37. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-25.
38. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for nonsubfoveal choroidal neovascularization. *Retina* 2005;25:685-90.
39. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:14-22.
40. Spaide RF. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141:149-56.
41. Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH, Harder B. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2006;141:579-80.
42. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141:638-45.
43. Chan WM, Lai TY, Wong AL, Tong JP, Liu DT, Lam DS. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:337-41.
44. Liggett PE, Colina J, Chaudhry NA, Tom D, Haffner G. Triple therapy of intravitreal triamcinolone, photodynamic therapy, and pegaptanib sodium for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1072-4.
45. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina* 2007;27:133-40.
46. Shen J, Samul R, Silva RL, et al. Suppression of ocular neovascularization with siRNA targeting VEGF receptor 1. *Gene Ther* 2006;13:225-34.
47. van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA* 2005;293:1509-13.
48. http://www.cebm.net/downloads/Oxford_CEBM_Levels_5.rtf
49. Francke R, Hart D. Off label use - Arzneimittelrechtliche, haftungsrechtliche, berufsrechtliche und sozialrechtliche Fragen. *Die Sozialgerichtsbarkeit* 2003;50:653-664.
50. Parrish R, 2nd, Sternberg P, Jr. Does "off-label" mean off limits for patient care? *Am J Ophthalmol* 2007;143:853-5.
51. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982;100:912-8.
52. Voelker M, Gelissen F, Ziemssen F, Wachtlin J, Grisanti S. Verteporfin photodynamic therapy for extrafoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1241-1246.
53. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH, Jr., Mittra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:988-93.
54. Axer-Siegel R, Ehrlich R, Rosenblatt I, et al. Photodynamic therapy for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:453-9.
55. Axer-Siegel R, Ehrlich R, Avisar I, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetonide injection for neovascular age-related macular degeneration with pigment epithelium detachment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:455-61.
56. Sutter FK, Kurz-Levin MM, Fleischhauer J, Bosch MM, Barthelmes D, Helbig H. Macular atrophy after combined intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) and photodynamic therapy (PDT) for retinal angiomatous proliferation (RAP). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006;223:376-8.
57. Nicolo M, Ghigliione D, Lai S, Calabria G. Retinal angiomatous proliferation treated by intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1336-8.
58. Bolz M, Michels S, Geitzenauer W, Prager F, Schmidt-Erfurth U. Effect of systemic bevacizumab therapy on retinal pigment epithelial detachment. *Br J Ophthalmol* 2006.
59. Gamulescu MA, Framme C, Sachs H. RPE-rip after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment for vascularised PED secondary to AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007.

60. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24:S3-19.
61. Scott IU, Flynn HW, Jr. Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 2007;27:10-2.