

Anti-Vascular- Endothelial-Growth- Factor (anti-VEGF) bei diabetischem Makulaödem

Systematischer Review



Agencija za
kvalitetu i
akreditaciju
u zdravstvu



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: Nr. 43
ISSN-online: 1992-0496

Anti-Vascular- Endothelial-Growth- Factor (anti-VEGF) bei diabetischem Makulaödem

Systematischer Review



Agencija za
kvalitetu i
akreditaciju
u zdravstvu



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien und Zagreb, März 2011

Projektteam

Projektleitung: Dr. rer. soc. oec. Ingrid Zechmeister, MA; Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, Österreich

Projektbearbeitung:

Dr. rer. soc. oec. Ingrid Zechmeister, MA

Dr. med. Mirjana Huic, MSc; Agency for Quality and Accreditation in Health, Department for Development, Research and Health Technology, Zagreb, Kroatien

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Univ. Prof. Dr. med. Susanne Binder

Interne Begutachtung: Dr. med. Philipp Mad

Korrespondenz

Ingrid Zechmeister, ingrid.zechmeister@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Zechmeister I., Huic M., 2011. Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Inhibitoren (anti-VEGF) bei diabetischem Makulaödem. Decision Support Document Nr. 43. 2011.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

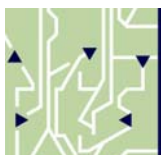
Diese Entscheidungshilfe wurde im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** erstellt.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstraße 64, 6. Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 43
ISSN-online: 1992-0496

© 2011 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	7
1 Anti-Vascular-Endothelial-Growth-Factor (anti-VEGF) bei diabetischem Makulaödem.....	9
1.1 Hintergrund	9
1.2 Beschreibung der Leistung	10
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	11
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	12
2 Literatursuche und -auswahl	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Einschlusskriterien.....	13
2.3 Literatursuche.....	14
2.4 Literatúrauswahl	15
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	17
4 Datenextraktion	17
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	17
4.2 Wirksamkeit.....	24
4.3 Sicherheit	26
5 Qualität der Evidenz.....	27
6 Diskussion	33
7 Schlussfolgerung	34
8 Literaturverzeichnis.....	35
Anhang	39
Literatursuche.....	39

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	15
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	13
Table 4.1-1: Results from RCTs on bevacizumab in diabetic macular oedema (significant results in bold).....	19
Table 4.1-2: Results from RCTs on ranibizumab and pegaptanib in diabetic macular oedema (significant results in bold).....	21
Table 5-1: Evidence profile: efficacy of anti-VEGF versus comparators	28
Table 5-2: Evidence profile: safety of anti-VEGF and comparators.....	30

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Die diabetische Makulopathie ist die Hauptursache für dauerhafte Sehinderung und Erblindung bei Menschen im erwerbsfähigen Alter in Industrieländern. Die bisherigen therapeutischen Ansätze sind die Laser-Photokoagulation (derzeitiger Goldstandard), die Verabreichung von Glukokortikoiden und die Vitrektomie. In diesem Bericht untersuchen wir, ob eine alternative Behandlungsmethode – die intravitreale Injektion von Anti-Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Inhibitoren (anti-VEGF) – bei PatientInnen mit klinisch manifestem Makulaödem zu besseren klinischen Ergebnissen (Sehschärfe) und zu weniger Nebenwirkungen führt als die derzeitigen Standardmethoden.

Methode: Es wurde eine systematische Literaturrecherche in gängigen medizinischen sowie in HTA-Datenbanken durchgeführt. Die Studienergebnisse wurden nach der GRADE-Methode zusammenfassend dargestellt.

Ergebnisse: Die Gesamtqualität der Evidenz für die Wirksamkeit von VEGF-Inhibitoren bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems ist moderat, während sie für die Sicherheit sehr niedrig ist. Mit VEGF-Inhibitoren kann bei einem größeren Anteil (im Durchschnitt 25%) von PatientInnen mit diabetischem Makulaödem eine für PatientInnen relevante Visusverbesserung erreicht werden als mit Glukokortikoid- oder Laserbehandlung. Allerdings sind die Anzahl notwendiger Dosen bzw. die langfristige Wirksamkeit unbekannt. Zwar traten in keiner der Studien ernsthafte Sicherheitsprobleme auf, die derzeitige Evidenz reicht aber nicht aus, um die Produkte als sicher für PatientInnen mit diabetischer Makulopathie anzuerkennen. Ein Produktvergleich zeigt etwas bessere Evidenz für die Wirksamkeit von Ranibizumab im Vergleich zu Bevacizumab, die Überlegenheit eines Produktes kann daraus aber nicht abgeleitet werden.

Schlussfolgerung: Für eine Gruppe von Personen mit diabetischer Makulopathie ist die Therapie mit VEGF-Inhibitoren laut den derzeit vorhandenen klinischen Studien kurzfristig effektiv. Bei keinem Produkt wurden bisher ernsthafte Sicherheitsprobleme registriert, die Sicherheit kann aufgrund der fehlenden Qualität der Evidenz damit aber nicht bestätigt werden. Bei einer Refundierungsentscheidung sollten die großen Preisunterschiede zwischen den Produkten und die Tatsache, dass zahlreiche Studien zu allen Produkten laufen, einbezogen werden.

bisher
Photokoagulation,
Glukokortikoide und
Vitrektomie bei
diabetischer
Makulopathie

Studie untersucht, ob
anti-VEGF besser u.
sicherer

systematische
Literatursuche und
GRADE-Methode

Evidenzqualität
moderat für
Wirksamkeit, sehr
niedrig für Sicherheit

kurzfristige
Verbesserung der
Sehschärfe bei gut $\frac{1}{4}$ der
PatientInnen

Sicherheit unklar,
Überlegenheit eines
Produktes nicht
erwiesen

für Refundierung
enorme
Preisunterschiede
beachten

Executive Summary

Background and research question: Diabetic macular oedema (DME) is the leading cause of vision loss in the working age population in developed countries. Therapeutic approaches so far have been laser photocoagulation (current gold standard), intravitreal steroid injections and vitrectomy. In this report we address the question whether an alternative treatment approach, namely vascular-endothelial-growth-factor-inhibitors (anti-VEGF), leads to better clinical outcomes and fewer adverse events than current treatments in patients with clinically manifest diabetic macular oedema.

Methods: We performed a systematic literature search in common medical and HTA-databases and synthesised the evidence according to the GRADE-methodology.

Results: Overall quality of evidence for efficacy of anti-VEGF in the management of DME is moderate, while quality of evidence for safety is very low. In a proportion of patients (on average 25%) VEGF-inhibitors result in better visual acuity than in patients treated with glucocorticoids or with laser photocoagulation. However, the number of injections required for long-term improvement as well as general long-term efficacy is unknown. While neither study demonstrated serious safety problems, evidence is not sufficient to regard the products as safe in patients with DME. Concerning the different products, there is slightly stronger evidence supporting ranibizumab compared to bevacizumab, however due to the lack of head-to-head trials, this does not suggest superiority of a single product.

Conclusion: For some patients with DME, VEGF-inhibitors seem to be a more effective short-term treatment than alternative therapies. Evidence is not of sufficient quality to confirm safety. A decision on financing should take into account the high price-difference between the products and the fact that many studies are still ongoing.

photocoagulation, glucocorticoids and vitrectomy are current treatments of DME

is anti-VEGF better and safer?

systematic literature search GRADE

quality of evidence moderate for efficacy and very low for safety

in $\frac{1}{4}$ of patients short term improvement of visual acuity; safety unclear; no superiority of single product

treatment is beneficial, enormous price differences to be considered

1 Anti-Vascular-Endothelial-Growth-Factor (anti-VEGF) bei diabetischem Makulaödem

1.1 Hintergrund

Das diabetische Makulaödem (DMO) ist eine häufige Manifestation der diabetischen Retinopathie, und es ist die Hauptursache für dauerhafte Sehminderung und Erblindung bei Menschen im erwerbsfähigen Alter in Industrieländern.

Innerhalb von 20 Jahren entwickeln beinahe alle PatientInnen mit Typ I Diabetes und 60% jener mit Typ II Diabetes eine diabetische Retinopathie [1]. Das Risiko für das Auftreten eines diabetischen Makulaödems im Rahmen der Retinopathie steigt mit der Erkrankungsdauer, Verwendung von Insulin, hohem glykosylierten Hämoglobin-Level (HbA1C), Proteinurie und Bluthochdruck. Männer haben ein etwas höheres Risiko als Frauen [2]. Ein länger bestehendes Makulaödem führt zu irreversiblen Schäden. Das bedeutet gleichzeitig, dass die Einschränkung des Sehens bei DiabetikerInnen mit dem Alter zunimmt. Der Prozess der Sehminderung ist jedoch sehr stark davon abhängig, wie gut der Diabetes eingestellt ist.

Laut WHO Schätzungen beträgt die Diabetes-Prävalenz unter Erwachsenen in Österreich 130.000 (2,1%). In einer europäischen Studie betrug die Prävalenz der diabetischen Retinopathie in der österreichischen Stichprobe 23%. Zur Prävalenz des diabetischen Makulaödems liegen keine genauen Zahlen vor. Internationale Studien gehen von 3% bis 6% aller über 18-jährigen PatientInnen mit Diabetes aus [3]. Das würde knapp 4.000 bis 7.800 Fällen mit Makulaödem in Österreich entsprechen. Eine große epidemiologische Studie identifizierte unter allen Personen mit diabetischer Retinopathie 26% mit Makulaödem [4].

Die Pathogenese des diabetischen Makulaödems ist multifaktoriell. Das Ödem wird primär durch eine Störung der Blut-Netzhautschanke verursacht, die zur Ansammlung von Flüssigkeit und Plasmabestandteilen (z.B. Lipoproteinen) in der Innenschicht der Makula führt. Eine wichtige Rolle spielt dabei die erhöhte Gefäßdurchlässigkeit aufgrund der Aktivierung eines Proteins, dem sogenannten vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) [5].

Die bisherigen therapeutischen Ansätze sind die Laser-Photokoagulation, die Verabreichung von Glukokortikoiden und die Vitrektomie (Entfernung des Glaskörpers) [6]. Die Lasertherapie konnte Erfolge in der Stabilisierung der Sehschärfe, nicht aber ihre Verbesserung erreichen [7]. In Übersichtsarbeiten zu Glukokortikoiden konnte eine temporäre Verbesserung der Sehschärfe gezeigt werden, die allerdings mit einem erhöhten Risiko eines verstärkten intraokulären Drucks und mit vermehrten Katarakten einhergeht [7]. Studien zur Vitrektomie haben bei PatientInnen mit diabetischem Makulaödem mit Ausnahme bestimmter Subgruppen wenig Erfolg bei der Visusverbesserung gezeigt [7].

DMO Hauptursache für Sehminderung in Industrieländern

mehrere Risikofaktoren

Sehminderung hängt stark von Zuckereinstellung ab

Ö: 130.000 erwachsene DiabetikerInnen, davon ~23% Retinopathie

Prävalenz Makulaödem geschätzt 3%-6% der DiabetikerInnen

Genese: erhöhte Gefäßdurchlässigkeit u. Störung der Blut-Netzhautschanke spielen wichtige Rolle

Behandlung bisher: Photokoagulation, Glukokortikoide, Vitrektomie

meistens nur Stabilisierung erreicht

1.2 Beschreibung der Leistung

<p>Behandlungsalternative: VEGF-Inhibitoren</p> <p>sollen Proliferation von Blutgefäßen und Gefäßdurchlässigkeit mindern</p>	<p>Als alternative Behandlungsmethode des diabetischen Makulaödems werden Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Inhibitoren (VEGF-Inhibitoren), die bereits in der Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) Anwendung finden, eingesetzt. Es existieren unterschiedliche Formen von VEGF-Inhibitoren. Sie haben gemeinsam, dass sie die Gefäßneubildung unterbinden, in dem sie an das VEGF Protein binden und so die Aktivierung dessen Rezeptors verhindern [8]. Damit soll die Proliferation von Blutgefäßen bzw. die Gefäßdurchlässigkeit unterdrückt und letztlich das Makulaödem reduziert werden.</p>
<p>3 Produkte: Pegaptanib (Macugen®),</p>	<p>Pegaptanib (Macugen®, Eyetech Pharmaceuticals Inc.) ist ein pegyliertes Aptamer, das nur auf die VEGF 165 Isoform ausgerichtet ist und derzeit für die Behandlung der AMD zugelassen ist [8, 9].</p>
<p>Bevacizumab (Avastin®),</p>	<p>Bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc.) ist ein humanisierter Antikörper der alle Formen von VEGF bindet. Es wird in der Tumorthherapie eingesetzt und ist dafür auch zugelassen [8, 9].</p>
<p>Ranibizumab (Lucentis®)</p>	<p>Ranibizumab (Lucentis®, Genentech Inc.; Vertrieb in Europa durch Novartis) stammt vom selben Stammolekül wie Bevacizumab, ist allerdings nur ein Antikörper-Fragment, das alle aktiven Formen des VEGF-A bindet und derzeit für AMD und DMO zugelassen ist [8].</p>
<p>nur Ranibizumab für DMO zugelassen, Bevacizumab wegen niedrigerem Preis off-label verwendet</p>	<p>Von den drei Produkten ist also in Europa nur Ranibizumab für die Behandlung des diabetischen Makulaödems zugelassen. Ranibizumab und Bevacizumab werden beide von Genentech (mittlerweile Teil von Roche) entwickelt, allerdings hat Roche-Genentech bisher keine Zulassung von Bevacizumab für Augenindikationen angestrebt [7]. Aufgrund des vielfach höheren Preises von Ranibizumab wird jedoch Bevacizumab häufig off-label eingesetzt, während klinische Studien noch laufen. Da Bevacizumab für die Tumorthherapie und demnach für eine wesentlich höhere Dosis zugelassen ist, muss es für die intravitreale Anwendung in kleinere Dosen aufgeteilt werden.</p>
<p>regelmäßige Behandlung im 1-Monats-Intervall bis Verbesserung stabil, ohne Verbesserung Abbruch</p>	<p>Die Behandlung mit anti-VEGF bei DMO erfolgt in regulären Intervallen bis die maximale Verbesserung der Sehschärfe erreicht wird (Stabilität in mehreren aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen). Wenn keine Verbesserung der Sehschärfe erreicht wird, wird ein Abbruch der Behandlung empfohlen. Eine Wiederaufnahme der Behandlung wird hingegen dann empfohlen, wenn sich nach bereits erfolgreicher Behandlung die Sehschärfe erneut verschlechtert [10]. Die optimalen Behandlungsintervalle sind nach wie vor Forschungsgegenstand und könnten aufgrund unterschiedlicher Molekülgrößen und Halbwertszeiten auch zwischen den verschiedenen Produkten variieren. Derzeit werden monatliche Behandlungsintervalle empfohlen [10].</p>
<p>Applikation unter sterilen Bedingungen</p>	<p>VEGF Inhibitoren müssen in den Glaskörper unter sterilen Bedingungen appliziert werden. Aufgrund der häufigen Injektionen ist langfristig das Infektionsrisiko erhöht.</p>

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Ein Makulaödem ist durch eine Verdickung der Netzhaut charakterisiert. In Anlehnung an die „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) group“ wird von einem klinisch signifikantem Makulaödem gesprochen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Netzhautverdickung innerhalb der zentralen 500 μm , Lipidablagerungen innerhalb der zentralen 500 μm mit einer Netzhautverdickung (weiter außerhalb), Netzhautverdickung innerhalb eines Papillendurchmessers zur Fovea mit einer Ausdehnung von mindestens einer Papillenfläche [10-12].

Zur Diagnostik ist eine Funduskopie erforderlich. Weitere diagnostische Methoden, die eine differenzierte Klassifikation ermöglichen sind die Fluoreszenzangiographie und die optische Kohärenztomographie [7, 8].

Das therapeutische Ziel einer Behandlung mit anti-VEGF bei diabetischem Makulaödem ist es, die Sehschärfe (visual acuity) zu verbessern oder zumindest zu stabilisieren und letztlich, die Lebensqualität zu verbessern, die durch die Sehbehinderung massiv eingeschränkt ist (z.B. bei täglichen Alltagsaktivitäten wie Lesen, Fernsehschauen, Autofahren, höheres Sturzrisiko). Die Sehschärfe drückt die Fähigkeit aus, kleine Symbole in starkem Kontrast bei einer definierten Distanz identifizieren zu können. Die Abstufung des Visus bewegt sich im Bereich zwischen 0,01 und 2,5 (logMAR).

Wie in einer früheren Evidenzanalyse bereits ausgeführt wurde [13], wird der therapeutischer Erfolg primär durch die beste korrigierte Sehschärfe (best corrected visual acuity/BCVA) vor und nach der Behandlung gemessen. Veränderungen werden üblicherweise in log-Visusstufen ausgedrückt. LogMAR (logarithmus of minimal angle of resolution) ist der Kehrwert der Sehschärfe, d.h. der Wert der Sehschärfe ausgedrückt in LogMAR nimmt bei Zunahme der Sehschärfe ab. Zur Definition der Sehschärfe werden häufig die ETDRS-Tafeln verwendet, wobei 1 ETDRS-Linie äquivalent zu 0,1 logMAR ist. Zur Anwendung kommt aber auch die sogenannte Snellen-Tafel.

Eine Verbesserung der Sehschärfe wird bei mindestens 2 bis 3 Zeilen oder 10 bis 15 Buchstaben erlebt [7]. Eine statistisch signifikante Verbesserung der Sehschärfe muss demnach nicht mit klinischer Relevanz korrelieren. Von den üblicherweise gemessenen Parametern hat der Anteil der PatientInnen mit klinisch relevanten Verbesserungen eine höhere Aussagekraft als die durchschnittliche Visusverbesserung [7, 8]. Generell hat die Sehschärfe nur eine limitierte Aussagekraft für die Qualität des Sehens insgesamt (z.B. für die Fähigkeit, Objekte mit geringem Kontrast zu erkennen, nötige Anstrengung für klares Sehen).

Für die Bewertung der mit dem Sehen verbundenen Lebensqualität stehen spezielle Fragebögen (z.B. VFQ-25) zur Verfügung. Beim VFQ-25 wurde erhoben, dass bei PatientInnen mit AMD eine Verbesserung zwischen 3,6 und 15 Punkten einer Verbesserung um 3 Linien entspricht. Für eine klinisch relevante Verbesserung ist daher zumindest ein mittlerer Anstieg um 3,6 Punkte notwendig [14].

Hinsichtlich Sicherheit sind lokale Nebenwirkungen, die durch die Injektion (z.B. Infektionen) oder das Präparat bedingt sind oder systemische Nebenwirkungen durch die Verbreitung des VEGF-Inhibitors über den Blutkreislauf relevant.

klinisch signifikantes DMO bei definierter Verdickung der Netzhaut

verschiedene diagnostische Methoden

therapeutisches Ziel: Verbesserung der Lebensqualität durch bessere Sehschärfe

Messung durch BCVA, in log-Visusstufen, Linien bzw. Buchstaben ausgedrückt

klinisch relevant: mindestens 2-3 Zeilen oder 10-15 Buchstaben

Qualität des Sehens damit nur limitiert dargestellt

zusätzlich: Lebensqualitätsfragebögen

lokale oder systemische Nebenwirkungen möglich

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Frequenz gemäß eingereichtem Vorschlag	Gemäß dem Einreichdokument wird für 2011 von etwa 12.000 intravitrealen Injektionen für die betroffene PatientInnenpopulation in Österreich ausgegangen.
Preis pro Injektion Ranibizumab 16x so hoch wie von Bevacizumab	Eine Ampulle Ranibizumab (10 mg/ml Injektionslösung) kostet laut Herstellerinformation ab März 2011 € 954,64 [15]. Bevacizumab (25 mg/ml) kostet 368 € [16]. Der Preis von Pegaptanib ist uns nicht bekannt. Aufgrund der Aufteilung in 18-20 Dosen bei Bevacizumab und maximal 3 Dosen bei Ranibizumab ist der Preis pro Bevacizumab-Injektion mit rund 20 € um ein Vielfaches niedriger als für eine Injektion Ranibizumab, die auf etwa 320 € kommt.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist bei PatientInnen mit diabetischem Makulaödem die intravitreale Applikation von Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Inhibitoren (anti-VEGF) im Hinblick auf verbesserte Sehschärfe wirksamer und sicherer als die Laser-Photokoagulation, die intravitreale Applikation von Glukokortikoiden oder die Vitrektomie?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit klinisch signifikantem Makulaödem
Intervention	Intravitreale Applikation von "Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Inhibitoren" (anti-VEGF) (+ Laser)
Kontrollintervention	<ul style="list-style-type: none"> a) Laser Photokoagulation b) Intravitreale Applikation von Glukokortikoiden c) Vitrektomie d) VEGF Inhibitoren in Kombination mit Laser e) VEGF Inhibitoren in Kombination mit Glukokortikoiden
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> a) Klinische Outcomes: Verbesserung der Sehschärfe, verbesserte Lebensqualität b) Sicherheit: Lokale prozedurbezogene (Endophthalmitis, Verletzungen,...) oder produktbezogene (entzündliche Prozesse, lokale Blutungen,...) und systemische Nebenwirkungen (kardiovaskuläre Ereignisse,...)
Studiendesign	<p>Für Wirksamkeit: randomisierte kontrollierte Studien (RCT)</p> <p>Für Sicherheit: Vergleichende Beobachtungsstudien oder große einarmige Studien (z.B. Register)</p> <p>Follow up: ≥24 Wochen</p>

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 25. und 26. 1. 2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ NHS EED-DARE-HTA (INAHTA)

Zusätzlich wurden folgende Webseiten am 27.1.2011 durchsucht:

- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ NIHR Health Technology Assessment programme
(<http://www.hta.ac.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://www.nice.org.uk/>)
- ✿ WHO Health Evidence Network
(<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/health-evidence-network-hen>)

englisch- und deutschsprachige Abstracts ausgewählt

974 Referenzen
vorhanden

Im ersten Stadium der Suche wurden keine Einschränkungen (z.B. hinsichtlich Publikationszeitraum oder -typ) vorgenommen. Bei der Auswahl der Abstracts erfolgte eine Einschränkung auf englisch- oder deutschsprachige Quellen, die zwischen 2000 und 01/2011 publiziert wurden. Nach Entfernung aller Duplikate standen über die systematische Suche 858 Zitate zur Verfügung. Eine weitere Quelle wurde über Hersteller bezogen. Eine zusätzliche Handsuche ergab 115 weitere Treffer, sodass insgesamt 974 Referenzen zur Verfügung standen. Die Suchstrategie befindet sich im Appendix.

2.4 Literatursauswahl

Insgesamt standen 974 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursauswahl

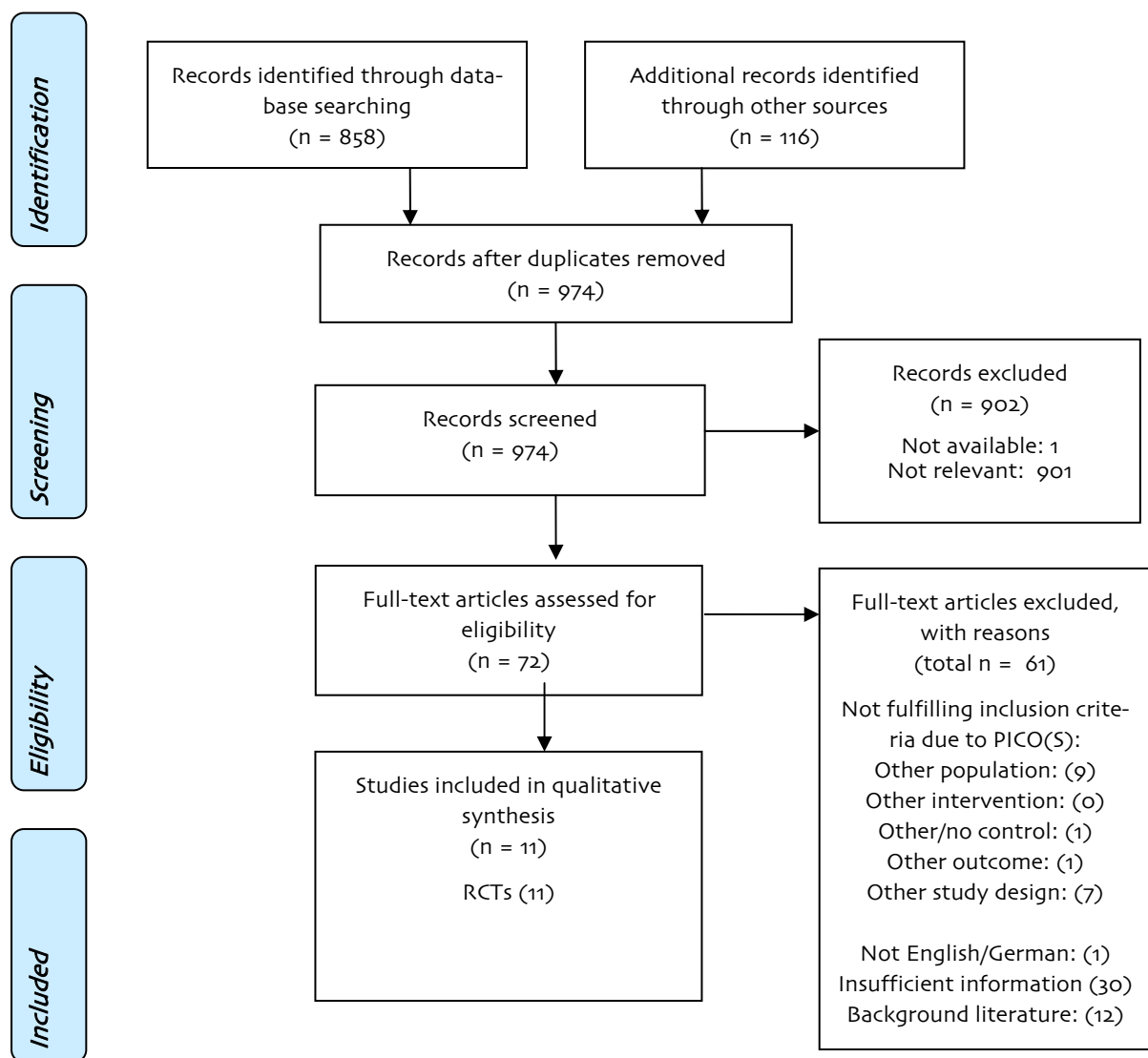


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im „Internen Manual“ des LBI-HTA zu finden [17].

Qualitätsbeurteilung der Studien nach HTA-Standards

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Für die Beantwortung der Fragestellung liegen elf randomisiert kontrollierte Studien (RCT) vor. Sechs RCTs [18-23] behandeln die intravitreale Injektion von Bevacizumab. Davon wurde eine Studie [21] nur für die Beurteilung der Sicherheit herangezogen, da sie zwei Dosen von Bevacizumab ohne weitere Kontrollgruppe untersucht. Vier RCTs [24-26] liegen zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab vor und eine Studie untersucht Pegaptanib [27]. Von den Beobachtungsstudien erfüllte keine unsere Einschlusskriterien.

**6 RCTs zu Bevacizumab,
4 RCTs zu Ranibizumab,
1 RCT zu Pegaptanib**

Die Studiencharakteristika und -ergebnisse für Bevacizumab (IVB) sind in Tabelle 4.1-1 dargestellt. In drei dieser Studien wurden PatientInnen mit therapieresistenter Makulopathie eingeschlossen und in der anderen Hälfte der Studien wurden unbehandelte oder behandelte und unbehandelte PatientInnengruppen untersucht. Das Durchschnittsalter der StudienteilnehmerInnen lag bei etwa 60 Jahren. Die Hälfte der Studien verglich IVB mit intravitrealer Steroidinjektion (Triamcinolon) oder mit einer Kombination aus IVB und Triamcinolon während in der anderen Hälfte die Laser-Photokoagulation oder eine Kombination von IVB mit Laser die Vergleichsintervention war. In einer Studie wurde IVB mit einer Scheinbehandlung verglichen. Keine Studie vergleicht IVB mit Vitrektomie. Die Studiengröße reicht von 28 bis 150 randomisierten Augen bei einer Laufzeit von sechs bis 12 Monaten. Keine der Bevacizumab-Studien war industriegesponsert.

IVB-Studien: teilw. therapieresistente PatientInnen
Vergleich mit Scheinbehandlung, Triamcinolon, Laser oder Kombination dieser mit IVB

28 bis 150 Augen

<p>RBZ-Studien: PatientInnen mit vorheriger Therapie ohne Hinweis auf Erfolg</p> <p>Vergleich mit Scheinbehandlung, Laser oder Kombination Laser + RBZ</p> <p>126 bis 854 Augen</p> <p>Pegaptanib: Vergleich mit Scheinbehandlung</p>	<p>Die Charakterista und Ergebnisse der RCTs zu Ranibizumab (RBZ) und Pegaptanib (PG) sind in Tabelle 4.1-2 nachzulesen. In die RBZ-Studien wurden PatientInnen eingeschlossen, deren letzte Therapie drei bis sechs Monate zurücklag. Die PG-Studie wurde hingegen mit bisher unbehandelten PatientInnen durchgeführt. Das Durchschnittsalter der StudienteilnehmerInnen lag bei gut 60 Jahren. Bei den Studien zu RBZ wurde der VEGF-Inhibitor mit einer Scheinbehandlung, mit der Laser-Photokoagulation oder mit einer Kombination aus RBZ und Laser verglichen. Eine Studie verglich RBZ plus sofortiger oder verzögerter Laserbehandlung mit Steroidinjektionen oder ausschließlich Laser. In der Pegaptanib-Studie waren Scheinbehandlungen die Kontrollintervention. Auch hier gab es keine Studie, die anti-VEGF mit Vitrektomie vergleicht. Die Studien waren im Durchschnitt größer als die IVB-Studien und reichten von 126 bis 854 randomisierten Augen bei einer Laufzeit von sechs bis 12 Monaten. Alle Ranibizumab-Studien und die Pegaptanib-Studie waren industrie-gesponsert.</p>
<p>extrahierte Outcomes: mittlere Sehschärfe vorher/nachher,</p>	<p>Wir extrahierten Daten zu den folgenden Outcomeparametern: Zunächst wurden aus den Studien Daten zur durchschnittlichen Sehschärfe – so wie sie in den Studien dargestellt wurden – entnommen. Zumeist wurden die durchschnittlichen <i>Veränderungen</i> der „best corrected visual acuity“ (BCVA) in logMAR oder die durchschnittlichen Veränderungen in ETDRS-Buchstaben präsentiert. Einige Studien gaben auch die durchschnittlichen Basis- und Follow-up Werte an.</p>
<p>% der PatientInnen, die Verbesserung von 10-15 Buchstaben bzw. 2-3 Linien erreichten, Lebensqualität</p>	<p>Des weiteren entnahmen wir Informationen zum Anteil der PatientInnen, deren Sehschärfe sich um zumindest 10 oder 15 Buchstaben bzw. 2 oder 3 Linien verbesserte oder verschlechterte. Außerdem wurden Daten zur sehbedingten Lebensqualität extrahiert, die allerdings nur in einer Studie gemessen wurde.</p>
<p>für Sicherheit: lokale und systemische Ereignisse</p>	<p>Für die Sicherheitsbeurteilung wurden einerseits die berichteten lokalen prozedurbezogenen Ereignisse (z.B. Infektionen) sowie die lokalen produktbezogenen Ereignisse (z.B. lokale Blutungen) extrahiert. Andererseits wurden Daten zu systemische Ereignissen (kardio-vaskuläre Ereignisse, Bluthochdruck etc.) entnommen.</p>
<p>anatomische Veränderung nicht patientInnenrelevant</p>	<p>Daten zu anatomischen Veränderungen (z.B. zentrale Makuladicke), die in allen Studien berichtet wurden, wurden als nicht unmittelbar patientInnenrelevant (vgl. PICO-Frage Kapitel 2.2) eingestuft und daher nicht extrahiert.</p>

Table 4.1-1: Results from RCTs on bevacizumab in diabetic macular oedema (significant results in bold)

Author, year, reference number	Paccola (2008) [16]	Ahmadiéh (2008) [17]	Soheilían (2009) [18]	Lam (2009) ([19]	Soláiman (2010) [20]	Michaelides (2010) [21]
Country	Brazil	Iran	Iran	Hong Kong	Egypt	UK
Sponsor	Non-industry	Non-industry	Non-industry	Non-industry	Non-industry	Non-industry
Product/Intervention	Arm 1: IVB (1.5mg) single dose	Arm 1: IVB (1.25mg) ≤3 doses	Arm 1: IVB (1.25mg) re-treatment at 12 ws if required	Arm 1: IVB (1.25mg) 3 doses	Arm 1: IVB (1.25mg) single dose	Arm 1: IVB (1.25mg) ≥3 to 9 doses
Comparator	Arm 2: IVT (4mg) single dose	Arm 2: IVB (1.25mg) followed by 2 doses + IVT (2mg) Arm 3: sham-injection	Arm 2: IVB (1.25 mg) +IVT (2 mg), re-treatment if required Arm 3: MPC (re-treatment as required)	Arm 2: IVB (2.5mg) 3 doses	Arm 2: MPC once Arm 3: MPC +IVB (1.25mg) single dose	Arm 2: MPC (re-treatment if required)
Study design	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
No. of eyes (patients) No. randomised per arm	28(28) 14/14	115 (101) 41/37/37	150 (129) 50/50/50	52 (52) 26/26	62 (48) 19/21/22	80 (80) 42/38
Inclusion criteria	Refractory DME ETDRS BCVA: 0.3 (20/40 Snell. equival.) or worse CMT: ≥300µm	Refractory DME VA: 20/40 or worse, CMT not stated	Untreated DME VA: 20/40-20/300	DME treated ≥6ms/untreated VA (logMAR): 1.3 and better CMT: ≥250µm	Untreated diffuse DME CMT: ≥350µm	Refractory DME VA: 6/12-6/60 CMT: ≥270µm
Age of patients per group	66/67	60 (mean age)	61/62/61	65/66	56/57/59	65/64
Follow up	24 ws (6 ms)	24 ws (6 ms)	24 ws/6 ms (prim. outcome) 36 ws (9 ms) (sec. outcome)	24 ws (6 ms)	24 ws (6 ms)	24 ms (this study = 12-ms results)
Drop-out rate	1/28 (IVB) 1/28 (IVT)	Not stated	6/50 (IVB) 12/50 (IVB/IVT) 7/50 (MPC)	3/26 (IVB 1.25mg) 1/26 (IVB 2.5mg)	Not stated	0/42 (IVB) 2/38 (MPC)
Efficacy						
LogMAR BCVA						
Within arm: mean at baseline/follow-up (mean difference, p-value)	24 ws ± 1) 0.9375/0.9125 (-0.025, n.s.) 2) 0.9366/0.9233 (-0.0133, n.s.)	24 ws ±± 1) -0.18 2) -0.21 3) -0.03	24ws; 36 ws ±± 1) 0.23;0.28 (p 0.001/0.001) 2) 0.07;0.04 (p 0.178/0.057) 3) 0.01;0.01 (p 0.858/0.865)	24 ws ± 1) 0.63/0.52 (-0.11; p 0.018) 2) 0.60/0.47 (-0.13; p 0.003)	24 ws 1) 0.84/0.82 (-0.02, n.s.) 2) 0.84/0.85 (+0.01, n.s.) 3) 0.83/0.74 (-0.09, n.s.)	1 yr* 1) 55.7/61.3 (+5.6/+8 # letters) 2) 54.6/50.0 (-4.6/-0.5 # letters)
Between arm: mean difference (p value)	IVB/IVT: -0.1 (n.s.)	Sham/IVB: 0.21 (p 0.010) Sham/IVB + IVT: 0.24 (p 0.006) IVB/IVB + IVT: 0.02 (p 0.999)	IVB/IVB+IVT: 0.16 (24 ws) 0.24 (36 ws) IVB/MPC: 0.22 (24 ws) 0.27 (36 ws) (P 24 ws: 0.012; 36 ws: 0.053)	IVB1/IVB2: -0.02 (p 0.79)	IVB/MPC: 0.03 (n.s.) MPC+IVB/IVB: -0.07 (n.s.)	IVB/MPC: +11.3 letters (p 0.006) median change: IVB/MPC: +8.5 letters (p 0.002)

Author, year, reference number	Paccola (2008) [16]	Ahmadiéh (2008) [17]	Soheilían (2009) [18]	Lam (2009) ([19]	Soláiman (2010) [20]	Michaelides (2010) [21]
% ≥ 2 lines gain±± % unchanged % ≥ 2 lines loss			24ws;36 ws 31/21/11; 37/25/15 69/64/66;59/54/68 0/15/23;4/21/19 (p 24 ws: 0.014 ; 36 ws 0.164)			
% ≥15 ETDRS letters gain % ≥10 ETDRS letters gain % <15 ETDRS letters loss % ≥30 ETDRS letters loss						11.9/5.3 (p 0.43) 31.0/7.9 (p 0.01) 97.6/73.7 (p 0.01) 0/5.3 (p 0.22)
Adverse events						
Local (yes/no) Systemic (yes/no) SAE (yes/no)	Yes No No	Yes No Yes	Yes No Yes	No No Yes	No Not stated Not stated	Yes: 20(42)/8(38) Yes: 4(42)/3(38) Yes: 3(42)/7(38)
Description of SAE per arm		Death 0(41)/0(37)/1(37) Vitreous haemorrhage: 0(41)/1(37)/0(37)	Death 0(50)/2(50)/2(50) Progress to high-risk PDR: 4(50)/3(50)/3(50)	Foot gangrene requiring amputation 1(26)/0(26)		Foot ulcer 1(42)/1(38) Cholecystectomy 1(42)/0(38) Fall 0(42)/1(38) Worsening angina 0(42)/1(38) CVI 0(42)/1(38) IOP ≥45mmHg 1(42)/0(38) Vitreous haemorrhage 0(42)/1(38)
Description of AE 1) Transient chamber reaction 2) Ocular hypertension 3) Lens opacity 4) Retinal neovasc. 5) Early PDR 6) Retinal detachment	2) significant increase of IOP in IVT-group at week 4	1) 1(41)/0(37)/0(37) 2) 0(41)/3(37)/0(37) 3) 0(41)/0(37)/0(37) 4) 0(41)/0(37)/0(37) 5) 1(41)/0(37)/0(37)	1) 10(50)/9(50)/0(50) 2) 0(50)/8(50)/0(50) 3) 0(50)/4(50)/1(50) 4) 4(50)/2(50)/3(50) 5) 1(50)/4(50)/3(50) 6) 0(50)/2(50)/2(50)			

AE: adverse events; BCVA: best corrected visual acuity; diff.: difference; CMT: central macular thickness; DME: diabetic macular edema; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVB: intravitreal bevacizumab; IVT: intravitreal triamcinolone; logMAR: logarithm of the minimal angle of resolution; MPC: macular laser photocoagulation; ms: months; n.s.: not significant; PDR: proliferative diabetic retinopathy; RCT: randomised controlled trial; SAE: serious adverse event; VA: visual acuity; ws: weeks; *ETDRS letters; ±ETDRS chart; ±±Snellen chart; # median change

Table 4.1-2: Results from RCTs on ranibizumab and pegaptanib in diabetic macular oedema (significant results in bold)

Author, year, reference number	Nguyen (2009) [22]	Massin (2010) [23]	DRCRN (2010) [24]	Novartis study (2011) [26]	MDRSG (2005) [25]
Country	USA (multicenter)	Europe (multicenter)	USA (multicenter)	Europe+Australia+Canada+NZ	International (multicenter)
Sponsor	Genentech	Novartis	Genentech+Allergan	Novartis	Eyetech Pharmaceuticals, Pfizer
Product/Intervention	Arm 1: RBZ (0.5mg) 4 doses	Arm 1: RBZ (0.3-0.6mg) Arm 2: RBZ (0.5-1.0mg) 3 monthly	Arm 1: RBZ (0.5mg) ≥3 doses + prompt MPC Arm 2: RBZ (0.5mg) ≥3 doses + deferred MPC	Arm 1: RBZ (0.5mg) ≥3 doses + sham MPC;	Arm 1: Pegaptanib (PG) (0.3mg) Arm 2:PG (1mg) Arm 3:PG (3mg) ≥3 doses
Comparator	Arm 2: MPC baseline + ms 3 Arm 3: RBZ (0.5mg) 2 doses + MPC	Arm 3: sham	Arm 3: IVT (4mg) every 4 ws + prompt MPC Arm 4: sham + prompt MPC	Arm 2: RBZ (0.5mg) ≥3 doses + MPC Arm 3: MPC + sham RBZ	Arm 4: sham
Study design	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
No. of eyes (patients) No. randomised per arm	126(126) 42/42/42	151 (151) 102/49	854 (691) 187/188/186/293	345 (345) 116/118/111	172 (172) 44/44/42/42
Inclusion criteria	DME treated >3ms/untreated VA: 20/40 to 20/320 CMT: ≥250 µm	DME treated >6ms/untreated VA: 20/40 to 20/160 CMT: ≥300 µm	DME treated >4ms/untreated VA: 20/32 to 20/320 CMT: 250 µm	Focal or diffuse DME >3 to 6ms treated/untreated VA: 20/32 to 20/160	DME untreated VA: 20/50 to 20/230 CMT: not stated
Age of patients per group	62/62/62	63/63/65	62/64/62/63	63/64/64	62/63/61/64
Follow up	24 ws (6 ms)	12 ms	Prim. outc: 12 ms (3 yrs planned)	12 ms	36 ws (9 ms)
Drop-out rate	5/42 (RBZ) 4/42 (MPC) 2/42 (RBZ + MPC)	10/102 (RBZ groups) 9/49 (sham)	16/187 (RBZ + MPC) 19/188 (RBZ + def. MPC) 10/178 (IVT + MPC) 19/293 (sham + MPC)	14/116 (RBZ + sham MPC) 15/118 (RBZ + MPC) 13/111 (MPC+ sham RBZ)	0/44 (PG 0.3mg) 0/42 (PG 1mg) 3/42 (PG 3mg) 6/41 (sham)
Efficacy					
BCVA (ETDRS letters)					
Within arm: mean at baseline/follow-up (mean difference)	6 ms 1) +7.24 letters 2) -0.43 letters 3) +3.8 letters	1 yr 1) 59.2/70.9 (+11.8 letters) 2) 61.2/70 (+8.8 letters) 3) 61.1/59.7 (-1.4 letters)	1 yr 1) +9 letters 2) +9 letters 3) +4 letters 4) +3 letters :	1 yr 1) 64.7/71.5 (+6.8 letters) 2) 63.4/69.7 (+6.4 letters) 3) 62.6/63.4 (+0.9 letters)	9 ms 1) +4.7 letters 2) +4.7 letters 3) +1.1 letters 4) +0.4 letters
Between arm: mean difference (p value)	RBZ/MPC: 6.81 (p 0.001) RBZ/RBZ + MPC: 3.44 (p 0.08) RBZ + MPC/MPC: 4.23 (n.s.)	RBZ1/sham: 13.4 (p <0.0001) RBZ2/sham: 10.6 (p <0.0001)	RBZ+prompt MPC/MPC: 5.8 (p 0.001) RBZ+defer. MPC/MPC: 6 (p 0.001) IVT+prompt MPC/MPC: 1.1 (p 0.31)	RBZ/MPC: 6.2 (p <0.001) RBZ+MPC/MPC: 5.4 (po.004)	0.3mg PG/sham:4.3 (p 0.04) 1mg PG/sham: 4.3 (p 0.05) 3mg PG/sham: 0.7 (po.55)

Author, year, reference number	Nguyen (2009) [22]	Massin (2010) [23]	DRCRN (2010) [24]	Novartis study (2011) [26]	MDRSG (2005) [25]
% ≥3 lines gain	22/0/8 RBZ/MPC: +22%-points (p 0.002) RBZ+MPC/MPC: +14%-points (p?)				18/14/7/7
% ≥2 lines gain	46/5/30 RBZ/MPC: +41%-points (p 0.00004) RBZ+MPC/MPC: +16%-points (p 0.007)				
% ≥10 letters gain		37/25/9	20/19/12/13 RR1*/MPC: 1.84 (p 0.001) RR2/ MPC: 1.68 (p 0.001) RR3/ MPC: 1.21 (p 0.16)	37/43/16 RBZ/MPC: (p<0.0001) RBZ+MPC/MPC: (p<0.001)	
% ≥10 letters loss		0/5/12 RBZ1/sham: (p <0.0001) RBZ2/sham: (p 0.001)	2/1/6/5 RR1/ MPC: 0.24 (p 0.001) RR2/ MPC: 0.24 (p 0.001) RR3/ MPC: 1.08 (p 0.75)	4/4/13	
% ≥15 letters gain		18/15/5	30/28/21/15 RR1/ MPC: 2.09 (p 0.001) RR2/ MPC: 1.89 (p 0.001) RR3/ MPC: 1.43 (p 0.07)	23/23/8 RBZ/MPC: (p 0.0032) RBZ+MPC/MPC: (p 0.0021)	
% ≥15 letters loss		0/3/10 RBZ1/sham (p 0.0001) RBZ2/2sham (p 0.0037)	2/2/8/8 RR1/ MPC: 0.21 (p 0.009) RR2/ MPC: 0.28 (p 0.01) RR3/ MPC: 1.02 (p 0.95)	1/3/8	
Visual functioning (VFQ-25) mean baseline/follow-up				1) 72.8/77.8 (5.0) 2) 74.1/79.5 (5.4) 3) 73.5/74.1 (0.6)	
Difference between groups				RBZ/MPC: 4.1 (p 0.0137) RBZ+MPC/MPC: 4.7 (p 0.0041)	
Adverse events					
Local (yes/no)	Yes	Yes 80(102)/28(49)	Yes	Yes 49(115)/51(120)/43(110)	Yes 38(44)/34(42)/37(42)/30(41)
Systemic (yes/no)	No	Yes 14(102)/6(49)	Yes	Yes 67(115)/55(120)/68(110)	No
SAE (yes/no)	Yes	Yes	Yes 6(187)/2(188)/13(178)/6(293)	Yes 33 (115)/24 (120)/22(110)	Yes 6(44)/2(42)/13(42)/6(41)

Author, year, reference number	Nguyen (2009) [22]	Massin (2010) [23]	DRCRN (2010) [24]	Novartis study (2011) [26]	MDRSG (2005) [25]
Description of SAE per arm	Death 0(42)/0(42)/1(42) Vitreous haemorrhage 1(42)/4(42)/3(42)	Vitreous haemorrhage 1(51)/0(51)/0(49) Retinal ischaemia 0(51)/1(51)/0(49) Retinal artery occlusion 0(51)/1(51)/0(49) Endophthalmitis 1(51)/1(51)/0(49) Retinal detachment 0(51)/0(51)/1(49) Metabolism/nutrition 2(51)/1(51)/1(49) Infections 1(51)/1(51)/3(49) Urinary bladder cancer 1(51)/0(51)/0(49) Arterial thromboembolic events 0(51)/3(51)/2(49) Non-ocular haemorrhage 1(51)/1(51)/0(49)	Ocular vascular event 1(187)/0(188)/2(186)/1(273) Endophthalmitis 1(187)/1(188)/0(186)/0(273) Retinal detachment 0(187)/1(188)/0(186)/0(273) Vitreotomy 0(187)/3(188)/0(186)/7(273) Vitreous haemorrhage 3(187)/4(188)/2(186)/15(273) Non-fatal MI 1(RBZ)/2(IVT)/3(sham) Non-fatal cerebrovasc. event 3(RBZ)/1(IVT)/5(sham) Vascular death 7(RBZ)/2(IVT)/4(sham) Any ATC event 11(RBZ)/5(IVT)/10(sham)	Death 2(115)/2(120)/2(110) Cardiac disorders 8(115)/4(120)/4(110) Gastrointestinal disorders 3(115)/3(120)/2(110) Infections 6(115)/3(120)/3(110) Metabolism and nutrition 4(115)/2(120)/3(110) Nervous system 5(115)/1(120)/2(110) Respiratory, thoracic 4(115)/2(120)/2(110) Vascular disorders 4(115)/2(120)/3(110) Ocular study eye 0(115)/2(120)/2(110) Ocular fellow eye 3(115)/1(120)/2(110)	Endophthalmitis 0.15% per injection or 0.8 % per subject
Description of AE 1) Ocular hypertension 2) Blood pressure increase 3) Non-ocular AE 4) Glaucoma surgery 5) Cardiac disorders		2) 4(51)/5(51)/5(49) 3) 64(102)/32(49)	1) 10(187)/5(188)/70(178)/16(293) 4) 0(187)/0(188)/0(178)/0(293) Number of events per injection 2) 16(710 RBZ)/6(369 IVT)/0(319 sham) 5) 17(710 RBZ)/13(369 IVT)/12(319 sham)		

AE: adverse event; BCVA: best corrected visual acuity; CMT: central macular thickness; DME: diabetic macular edema; ETDRS: early treatment of diabetic retinopathy study group; IVT: Intravitreal Triamcinolone; MPC: macular laser photocoagulation; ms: months; PG: Pegaptanib; Prim. outc.: Primary outcome; RCT: randomised controlled trial; RBZ: Ranibizumab; SAE: serious adverse event; ws: weeks; yrs.: years; *difference in proportion from sham /relative risk

4.2 Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der VEGF-Inhibitoren im Vergleich zu den alternativen Behandlungsmethoden ist in Tabelle 5-1 dargestellt.

Bevacizumab

<p>IVB vs. Scheininjektion: in 6 Monaten bessere mittlere Sehschärfe</p>	<p>Die derzeitige Evidenz zur Wirksamkeit von intravitrealen Bevacizumab-Injektionen (IVB) im Vergleich zu Scheininjektionen zeigt, dass Bevacizumab die mittlere Sehschärfe signifikant verbessert, allerdings gibt die einzige zu diesem Vergleich vorliegende Studie keine Auskunft über den Anteil an PatientInnen, die eine klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe erreichten und über Langzeiteffekte (Beobachtung sechs Monate).</p>
<p>IVB vs. Laser: teilw. signifikante und relevant bessere mittlere Sehschärfe</p> <p>max. 37% erreichten 2-3 Linien Verbesserung</p>	<p>Studien, die IVB mit Laserbehandlung verglichen, haben bei einer Beobachtungsdauer bis zu einem Jahr höhere und klinisch relevante Verbesserungen der mittleren Sehschärfe in der IVB-Gruppe als in der Lasergruppe festgestellt, wobei die Ergebnisse aber nur teilweise signifikant waren. Außerdem erreichte ein höherer Anteil an StudienteilnehmerInnen in den IVB-Gruppen eine klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe um 2 bis 3 Linien, allerdings sind die Ergebnisse unklar hinsichtlich statistischer Signifikanz. Insgesamt erreichten maximal 37% der PatientInnen die definierte Visusverbesserung.</p>
<p>IVB vs. Glukokort.: kein Unterschied</p>	<p>Die Studien zeigten keinen Unterschied beim Vergleich zwischen IVB und Glukokortikoid-Injektion, wobei hierzu nur eine Studie mit sehr kurzem follow-up vorliegt.</p>
<p>IVB vs. IVB+Glukokort.: kein signifikanter Unterschied</p>	<p>Ebensowenig konnte in Studien ein Unterschied zwischen einer alleinigen IVB-Injektion und einer Kombination von IVB und Steroiden festgestellt werden. Der Anteil an PatientInnen, die eine Verbesserung um zumindest 2 Snellen-Linien erreichten, ist zwar in den Kombinationsgruppen niedriger und mehr TeilnehmerInnen als in der „IVB-only-Gruppe“ verloren ≥ 2 Linien, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.</p>
<p>IVB vs. IVB + Laser: kein Unterschied, wichtige Outcomes nicht gemessen</p>	<p>Schlussendlich wurde auch kein Unterschied beim Vergleich zwischen IVB und einer Kombination von IVB und Laserbehandlung festgestellt, allerdings ist die Qualität der Evidenz in diesem Fall sehr niedrig und der zentrale Outcome-Parameter – der Anteil an PatientInnen, die ≥ 10 oder 15 Buchstaben gewannen oder verloren – wurde nicht angegeben.</p>
<p>Keine Daten zu sehbedingter LQ</p>	<p>Zur Sehqualität und der damit verbundenen Lebensqualität liegen aus den Bevacizumab-Studien keine Daten vor.</p>
<h3>Ranibizumab</h3>	
<p>RBZ vs. Scheinbehandlung: mehr PatientInnen (max. 18%) erreichen Verbesserung von 15 Buchstaben</p>	<p>Eine einzelne, jedoch qualitativ hochwertige Studie untersuchte die Wirksamkeit von Ranibizumab im Vergleich zu Scheinbehandlung. Es konnte gezeigt werden, dass nach einem Jahr die mittlere Sehschärfe in der Ranibizumab-Gruppe signifikant verbessert wurde und dass ein höherer Anteil an PatientInnen (jedoch maximal 18%) in der Interventionsgruppe eine klinisch signifikante Visusbesserung erreichte als in der Vergleichsgruppe. Umgekehrt war der Anteil derjenigen StudienteilnehmerInnen, die eine klinisch relevante Verschlechterung erlitten in der Interventionsgruppe niedriger als bei den TeilnehmerInnen, die eine Scheininjektion erhielten. Insgesamt waren die Ergebnisse bei PatientInnen, die eine niedrigere Dosis erhielten, besser als bei jenen mit höheren Dosen.</p>

Die Studien zeigten außerdem eine signifikante aber klinisch nicht relevante bessere mittlere Sehschärfe beim Vergleich der Ranibizumab-Behandlung mit Lasertherapie. Eine klinisch relevante Wirksamkeit wurde allerdings dadurch demonstriert, dass 23% der PatientInnen mit Ranibizumab-Injektion im Vergleich zu nur 8% in der Lasergruppe eine klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe um 15 Buchstaben erreichten. Der Unterschied war statistisch signifikant. Es wurde außerdem festgestellt, dass weniger TeilnehmerInnen in der RBZ-Gruppe als in der Lasergruppe mehr als 15 Buchstaben verloren, die statistische Signifikanz dieses Unterschieds ist aber unklar und der Outcome wurde nur in einer Studie gemessen. Schlussendlich erreichten PatientInnen in der RBZ-Gruppe eine größere Verbesserung bei der sehbedingten Lebensqualität als PatientInnen nach Laserbehandlung.

RBZ vs. Laser: mehr PatientInnen (max. 23%) erreichen Verbesserung von 15 Buchstaben

höhere LQ in RBZ-Gruppe

Zum Vergleich zwischen RBZ und intravitrealer Steroidapplikation oder zwischen RBZ und einer Kombination RBZ plus Steroid-Applikation liegen keine Studien vor.

RBZ vs. Glukokort.: keine Daten vorhanden

Eine Studie verglich die RBZ-Injektionen mit einer Kombination von RBZ und Laserbehandlung und stellte eine stärkere aber klinisch nicht relevante mittlere Verbesserung der Sehschärfe bei jenen PatientInnen, die ausschließlich RBZ-Injektionen erhielten, fest.

RBZ vs. RBZ + Laser: bessere Sehschärfe, aber klinisch nicht relevant

Es wurde außerdem untersucht, ob Ranibizumab in Kombination mit sofortiger oder verzögerter Laserbehandlung zu besserer Sehschärfe führt als seine alleinige Behandlung mit Laser. Eine signifikant höhere Gruppe (max. 30%) in der Kombinationsgruppe mit sofortiger Lasertherapie erreichte den klinisch relevanten Erfolg einer Verbesserung von ≥ 15 Buchstaben (relatives Risiko 2,09) und eine bessere sehbedingte Lebensqualität. Es erreichten zwar auch PatientInnen, die Ranibizumab und eine verzögerte Laserbehandlung erhielten, ein besseres Ergebnis als diejenigen, die ausschließlich mit Laser behandelt wurden, die Verbesserung fiel aber geringer aus, als bei der Kombination mit sofortiger Lasertherapie.

RBZ + prompt Laser mehr Verbesserung als „Laser only“

RBZ + verzögerter Laser auch erfolgreich, aber Verbesserung geringer

Pegaptanib

Ergebnisse des einzigen dazu vorhandenen RCT deuten auf eine verbesserte Sehschärfe in den Pegaptanib-Gruppen im Vergleich zur Scheinbehandlung hin, die Unterschiede waren aber entweder nicht klinisch relevant oder von unklarer statistischer Signifikanz.

Pegaptanib vs. Scheinbehandlung: Tendenz zu Verbesserung, aber Evidenz nicht eindeutig

Zur Verbesserung der sehbedingten Lebensqualität mit Pegaptanib liegen keine Daten vor.

Head-to-head Vergleich

Zur vergleichenden Wirksamkeit der beschriebenen Produkte (head-to-head trials) liegen keine Studien vor.

keine head-to-head Vergleiche vorliegend

4.3 Sicherheit

<p>häufigste Nebenwirkungen in allen Gruppen: lokale okulare Ereignisse,</p>	<p>Die Daten zu den Nebenwirkungen in den Studien zeigen (Tabelle 5-2), dass lokale okulare Ereignisse am häufigsten berichtet wurden. In bis zu 50% der Augen, die mit Bevacizumab behandelt wurden, in bis zu 80% der Augen, die mit Ranibizumab behandelt wurden, in bis zu 53% der Augen nach Laserbehandlung und in bis zu 70% der Augen nach Scheinbehandlung traten lokale Nebenwirkungen auf. Außerdem wurden in 43% der PatientInnen, die Ranibizumab in Kombination mit Laser erhielten, solche Nebenwirkungen festgestellt. Allerdings handelte es sich dabei hauptsächlich um leichte Nebenwirkungen (z.B. Augenschmerzen, rote Augen, vorübergehende Erhöhung des okularen Drucks).</p>
<p>größtenteils leichte Nebenwirkungen</p>	<p>Die am häufigsten berichteten schweren okularen Nebenwirkungen waren schwerwiegende Erhöhung des Augendrucks (< 1% nach Bevacizumabbehandlung; 5% nach Laserbehandlung; 8-16% nach Kombinationstherapie Bevacizumab plus Triamcinolon), Glaskörperblutungen (1% der Augen nach Ranibizumabbehandlung; bis zu 9% der Augen nach Laserbehandlung) und Endophthalmitis (2% nach Ranibizumabbehandlung; < 1% nach Pegaptanibbehandlung).</p>
<p>schwere okulare Nebenwirkungen: Augendruck, Glaskörpereinblutung, Endophthalmitis</p>	<p>Außerdem wurden in einer Bevacizumab-Studie (4% der Augen), in maximal jeweils 60% der Augen nach Ranibizumab oder Laserbehandlung, in 12% der Augen nach einer Scheinbehandlung und in 46% der Augen, die mit Ranibizumab und Laser behandelt wurden unerwünschte systemische Ereignisse berichtet. In einigen Fällen ist der Zusammenhang mit der Behandlung sehr unwahrscheinlich (z.B. im Fall einer Gallenblasenentfernung). Kardio-vaskuläre Ereignisse wurden in 7% der PatientInnen nach Ranibizumabbehandlung und in 1%-4% der PatientInnen nach Laserbehandlung berichtet. 2% (2) der PatientInnen, die Ranibizumab-Injektionen erhielten, 4% (2) derjenigen, die einer Laserbehandlung unterzogen wurden, 2% (1-2) der PatientInnen nach Kombinationstherapie Ranibizumab + Laser und 3% (1) der PatientInnen nach einer Scheinbehandlung verstarben.</p>
<p>Bis zu 60% systemische Nebenwirkungen in allen Gruppen, kardiovaskuläre Ereignisse max. 7% in anti-VEGF Gruppen;</p> <p>Zuordnung zu Behandlung oft schwierig</p>	<p>Insgesamt wurden schwere unerwünschte Nebenwirkungen in 29% der PatientInnen nach Ranibizumab-Behandlung, in 22% der StudienteilnehmerInnen nach Laserbehandlung und 15% in PatientInnen nach Scheininjektionen angegeben.</p>
<p>SAEs gesamt: 20% RBZ, 22% Laser, 15% Scheinbehandlung</p>	

5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet [29]. GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ✿ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✿ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Die Gesamtqualität der Evidenz für die Wirksamkeit von VEGF-Inhibitoren bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems ist mittel. Die Qualität der Evidenz ist für die Wirksamkeit von Ranibizumab etwas höher als für die Wirksamkeit von Bevacizumab. Die Qualität der Evidenz für die Sicherheit von VEGF-Inhibitoren im Zusammenhang mit diabetischem Makulaödem ist sehr niedrig.

Qualität der Evidenz nach GRADE

**Qualität der Evidenz
Wirksamkeit: moderat**

**RBZ höhere Qualität als
IVB**

Sicherheit: sehr niedrig

Table 5-1: Evidence profile: efficacy of anti-VEGF versus comparators

No of studies/eyes/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Outcome: mean change visual acuity (logMAR) Bevacizumab (IVB); between groups difference							
IVB/IVT: 1/28/28	RCT	No ser. limit.	Only 1 trial	Some uncertainty#	-0.017 better; not significant	Sparse data/low prec.	Low
IVB/IVT+IVB: 2/265/230	RCT	Ser. limit. ##	Consistent	Direct	IVB+IVT -0.02 to -0.24 better; not significant	-	Moderate
IVB/MPC: 2/212/177	RCT	Ser. limit. ±	No import. inconsist.	Some uncertainty#	-0.03 to -0.27 better; one study significant, one not	-	Low
IVB/MPC+IVB: 1/62/48	RCT	Ser. limit. ±	Only 1 trial	Some uncertainty#	IVB+MPC: -0.07 better; not significant	-	Low
IVB/sham: 1/114/101	RCT	No ser. limit.	Only 1 trial	Some uncertainty	-0.21 better; significant, clinically relevant	-	Low
Outcome: mean change visual acuity (logMAR) Ranibizumab (RBZ) and Pegaptanib (PG); between groups difference							
Not measured							
Outcome: visual acuity (mean change ETDRS-letters) Bevacizumab (IVB); between groups difference							
IVB/MPC: 1/80/80	RCT	No limit.	Only 1 trial	Direct	+11.3 significant, clinically relevant	-	High
Outcome: visual acuity (mean change ETDRS-letters) Ranibizumab (RBZ); between groups difference							
RBZ/MPC: 2/471/471	RCT	Ser. limit. ±±	Consistent	Direct	+6.2 to +6.8; significant, not clinic. relevant	-	Moderate
RBZ/MPC+RBZ: 1/126/126	RCT	Ser. limit. ±±	Only 1 trial	Direct	+3.4; not significant	-	Low
RBZ/sham: 1/151/151	RCT	No ser. limit.	Only 1 trial	Some uncertainty	+10.6 (h. dose) to +13.4 (l. dose); sign., clinic. relev.	-	Moderate
RBZ+MPC/MPC: 3/1325/1162	RCT	Ser. limit. ±±	consistent	Direct	+3.8 to +5.8; 2 sign., 1 not; not clinic. relevant	-	Moderate
RBZ+def. MPC/MPC: 1/854/691	RCT	Ser. limit. ‡	Only 1 trial	Direct	+6; significant, not clinic. relevant	-	Moderate
Outcome: visual acuity (mean change ETDRS-letters) Pegaptanib (PG); between groups difference							
PG/sham: 1/172/172	RCT	Serious limit. ‡‡	Only 1 trial	Direct	0.7 (high dose; not sign.) to 4.3 (sign.); not clinic. rel.	-	Moderate
Outcome: proportion of ≥15 ETDRS letters or ≥2 Snellen-lines gain Bevacizumab (IVB)							
IVB/IVT: 1/28/28	RCT	-	Only 1 trial	Direct	Not measured	-	-
IVB/IVT+IVB: 1/150/129	RCT	Ser. limit. ##	Only 1 trial	Direct	Range: 31%-37%/21%-25%; significance unclear	-	Moderate
IVB/MPC: 2/230/209	RCT	Ser. limit. ##	Consistent	Some uncertainty#	Range: 12%-37%/5%-15%; significance unclear	-	Low
IVB/MPC+IVB: 1/62/48	RCT	-			Not measured	-	-
IVB/sham: 1/115/101	RCT	-			Not measured	-	-
Outcome: proportion of ≥15 ETDRS letters or ≥3 Snellen-lines gain Ranibizumab (RBZ)							
RBZ/MPC: 2/471/471	RCT	Ser. limit. ±±	Consistent	Direct	Range: 22%-23%/0%-8%; significant	-	Moderate
RBZ/MPC+RBZ: 1/126/126	RCT	Ser. limit. ±±	Only 1 trial	Direct	22%/8%; significance unclear	-	Low
RBZ/sham: 1/151/151	RCT	No ser. limit.	Only 1 trial	Some uncertainty	15% (higher dose) -18% (lower dose)/5%; significant	-	High
RBZ+MPC/MPC: 3/1325/1162	RCT	Ser. limit. ±±	Consistent	Direct	Range: 8% to 30%/0% to 15%; RR 2.09; significant	-	Moderate
RBZ+def. MPC/MPC: 1/854/691	RCT	Ser. limit. ‡	Only 1 trial	Direct	28%/15%; RR 1.89; significant	-	Moderate
Outcome: proportion of ≥15 ETDRS letters or ≥3 Snellen-lines gain Pegaptanib (PG)							
PG/sham: 1/172/172	RCT	Serious limit. ‡‡	Only 1 trial	Some uncertainty	7% (h. dose) -18% (l. dose) to 7% (sham); significance unclear	-	Moderate
Outcome: proportion of ≥15 ETDRS letters or ≥2 Snellen-lines loss Bevacizumab (IVB)							
IVB/IVT: 1/26/26	RCT	-	Only 1 trial	Direct	Not measured	-	-
IVB/IVT+IVB: 1/150/129	RCT	Ser. limit. ##	Only 1 trial	Direct	Range: 0%-4%/15%-21%, not significant	-	Moderate
IVB/MPC: 2/230/209	RCT	Ser. limit. ##	Consistent	Some uncertainty#	Range: 0%*-4%/5%*-23%; not significant	-	Low
IVB/MPC+IVB: 1/62/48	RCT	-			Not measured	-	-
IVB/sham: 1/115/101	RCT	-			Not measured	-	-

Outcome: proportion of ≥ 15 ETDRS letters or ≥ 2 Snellen-lines loss Ranibizumab (RBZ)							
RBZ/MPC: 1/345/345	RCT	Ser. limit. α	Only 1 trial	Direct	1%/8%; significance unknown	-	Low
RBZ/MPC+RBZ: 1/126/126	RCT	-			Not measured	-	-
RBZ/sham: 1/151/151	RCT	No ser. limit.	Only 1 trial	Some uncertainty	Range: 0%-3%/10%; significant	-	Moderate
RBZ+MPC/MPC: 2/1199/1036	RCT	Ser. limit. \ddagger , α	Consistent	Direct	Range: 2% to 3%/8%; RR0.21; significant	-	Moderate
RBZ+def. MPC/MPC: 1/854/691	RCT	Ser. limit. \ddagger	Only 1 trial	Direct	2%/8%; RR 0.28; significant	-	Moderate
Outcome: proportion of ≥ 15 ETDRS letters or ≥ 3 Snellen-lines gain or loss Pegaptanib (PG)							
Not measured							
Outcome: vision related quality of life (VFQ 25) Bevacizumab (IVB) and Pegaptanib (PG); between groups difference							
Not measured							
Outcome: vision related quality of life (VFQ 25) Ranibizumab (RBZ); between groups difference							
RBZ/MPC: 1/345/345	RCT	Ser. limit. α	Only 1 trial	Direct	5.3; significant, clinic. relevant	-	Moderate
RBZ+MPC/MPC: 1/345/345	RCT	Ser. limit. α	Only 1 trial	Direct	4.8; significant, clinic. relevant	-	Moderate

*clinic. relev.: clinically relevant; def. MPC: deferred laser photocoagulation; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; h. dose: high dose; IVB: intravitreal bevacizumab; IVT: intravitreal triamcinolone; l. dose: low dose; limit.: limitations; logMAR: logarithm of the minimal angle of resolution; MPC: macular laser photocoagulation; n.a.: not applicable; no ser. limit.: no serious limitations; ser.: serious; sign.: significant; *low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible; ** ≥ 30 letters loss; #uncertain whether effect of single dose is sustained for 24 ws; ## allocation concealment unclear, incomplete outcome data not addressed, imbalance of baseline VA; \pm sequence generation and allocation concealment unclear, blinding of outcome assessment unclear, incomplete outcome data not addressed, imbalance of disease severity at baseline; $\pm\pm$ allocation concealment unclear, no blinding of outcome assessment, incomplete outcome data not addressed; incomplete data; incomplete outcome data handled with 'last observation carried forward'; α incomplete data; incomplete outcome data handled with 'last observation carried forward'; \ddagger incomplete outcome data handled with 'last observation carried forward'; $\ddagger\ddagger$ imbalance of baseline VA, incomplete outcome data; $\alpha\alpha$ allocation concealment unclear, no blinding of outcome assessment, incomplete outcome data not addressed; incomplete data;*

Table 5-2: Evidence profile: safety of anti-VEGF and comparators

No of studies/eyes	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
Outcome: adverse events bevacizumab							
6/218	RCT	Serious limit.#	Consistent	Direct	Ocular: any event: 19%-48%; transient chamber reaction: 2%-20%; IOP: 0.2%; PDR: 2%-8%; Systemic: 0%-4% SAE: IOP: 0.2%; Foot ulcer: 2%; cholecystectomy: 2%; no death	Very low incidence	Very low
Outcome: adverse events ranibizumab							
3/260	RCT	Serious limit.‡	Important inconsistencies	Direct	Ocular: Any: 40%-80%; VH: 1%; endophthalmitis: 2%; retinal ischaemia/artery occlusion: 1% Systemic: Any: 14%-58%; cardiac: 7%; metabolism: 2%-4%; vascular: 4%; infections: 2% SAE: Any: 29%; death: 2%(2); VH: 1%-2%; cardiac: 7%; metabol.: 2%-4%; vasc.: 4%; infect.: 2%; endophthalmitis: 2%; retinal ischaemia/artery occlusion: 1%	Very low incidence	Very low
Outcome: adverse events pegaptanib							
1/128	RCT	Serious limit.±	Only 1 trial	Direct	Ocular: Endophthalmitis: 0.15% per injection; 0.8 per subject; any event: 85% Systemic: No systemic AE SAE: Endophthalmitis: 0.15% per injection; 0.8 per subject; any event: 16%	Very low incidence	Very low
Outcome: adverse events triamcinolone							
1/14	RCT	No serious limit.	Only 1 trial	Some uncert.	Ocular: Increase of IOP Systemic: No systemic AE SAE: No SAE	Very low incidence, sparse data	Very low
Outcome: adverse events laser photocoagulation							
5/555	RCT	Serious limit. #,‡	Consistent	Direct	Ocular: Any: 2%-53%; PDR: 3%-6%; neovasc.:3%; lens opacity: 2%; VH: 2%-9%; ocular vascular events: 0.4%; IOP:5% Systemic: Any: 4%-61%; fall: 3%; cardiac: 1%-4%; CVI: 3%; metabolism: 3%; vascular: 3%; infections: 3% SAE: Any: 2%-22%; VH: 3%-9%; death: 4%(2); ocular vascular events: 0.4%; IOP:5%; cardiac: 1%-4%; worsening angina: 3%; CVI: 3%; foot ulcer: 3%; metabolism: 3%; vascular: 3%; infections: 3%	Very low incidence	Very low
Outcome: adverse events sham injection							
3/127	RCT	Serious limit.±	Some inconsistencies	Direct	Ocular: Any: 60%-70%; No injection related complication; retinal detachment: 2% Systemic: Any: 0%-12%; metabolism: 2%; vascular: 2%; infections: 3% SAE: Any: 15%; Death: 3% (1); IOP: 57%; retinal detachment: 2%; metabolism: 2%; vascular: 2%; infections: 3%	Very low incidence	Very low
Outcome: adverse events bevacizumab + triamcinolone							
2/87	RCT	Serious limit.±	Consistent	Direct	Ocular: IOP: 8%-16%; lens opacity: 0%-8%; VH:3%; PDR: 0%-8%; neovasc.: 8% Systemic: Not stated SAE: Death: 0% to 4% (2); VH: 1%; high risk PDR: 1%	Very low incidence	Very low
Outcome: adverse events bevacizumab + photocoagulation							
1/22	RCT	Serious limit.##	Only 1 trial	Some uncert.	Ocular: No injection related complications Systemic: Not stated SAE: Not stated	Very low incidence, sparse data	Very low
Outcome: adverse events ranibizumab + laser							
3/535	RCT	Serious limit.‡‡	Consistent	Direct	Ocular: Any: 43%; VH: 2%-7%; endophthalmitis: 0.5%; ocular vascular events: 0.2%; IOP: 4% Systemic: Any: 46%; cardiac: 3%; metabolism: 2%; vascular: 1%-2%; infections: 3% SAE: Any: 1%-20%; VH: 2%; endophthalmitis: 0.5%; ocular vascular events: 0.2%; IOP: 4%; cardiac: 3%; metabolism: 2%; vascular: 1%-2%; infections: 3%; death: 2% (1-2)	Very low incidence	Very low

*AE: adverse event; CVI: cerebrovascular incidence; imp. inc.: important inconsistency; IOP: intraocular pressure; limit.: limitations; no imp. inc.: no important inconsistency; PDR: proliferative diabetic retinopathy; SAE: serious adverse event; uncert.: uncertainty; VH: vitreous haemorrhage; *low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible; #sequence generation and allocation concealment unclear, incomplete outcome data not addressed, blinding of outcome assessment unclear, imbalance of disease severity across groups at baseline; ‡allocation concealment unclear, no blinding of outcome assessment, incomplete outcome data not addressed; incomplete data; incomplete outcome data handled with 'last observation carried forward'; €imbalance baseline VA, incomplete outcome data; ±allocation concealment unclear, incomplete outcome data not addressed, imbalance of VA across groups at baseline; ##sequence generation and allocation concealment unclear, blinding of outcome assessment unclear, incomplete outcome data not addressed, imbalance of disease severity at baseline; †‡allocation concealment unclear, no blinding of outcome assessment, incomplete outcome data not addressed; incomplete data;*

6 Diskussion

Nach der derzeit vorhandenen Evidenz kann mit VEGF-Inhibitoren bei einem größeren Anteil (im Durchschnitt 25%) von PatientInnen mit diabetischem Makulaödem eine für PatientInnen relevante Visusverbesserung erreicht werden, als mit Glukokortikoid- oder Laserbehandlung. Allerdings wurde die Wirksamkeit für maximal ein Jahr untersucht und die Anzahl notwendiger Dosen bzw. die langfristige Wirksamkeit sind unbekannt.

Obwohl VEGF-Inhibitoren bessere Effekte gezeigt haben, als alternative Behandlungsmethoden, ist darauf hinzuweisen, dass die Mehrzahl der PatientInnen (je nach Studie zwischen 60% und 85%) das Ziel einer klinisch relevanten Verbesserung *nicht* erreicht haben. Dies ist aber vor dem Hintergrund zu betrachten, dass die bisherigen Alternativen primär eine Stabilisierung, aber kaum Verbesserungen erzielen konnten.

Betrachtet man die unterschiedlichen Produkte separat, so ist punktuelle Evidenz vorhanden, die für den Einsatz von Bevacizumab bei PatientInnen mit DMO spricht. Allerdings ist die Qualität der Evidenz insgesamt niedriger und die Beobachtungsdauer insgesamt kürzer als in den Ranibizumab-Studien. Die Evidenz für den Einsatz von Ranibizumab ist etwas deutlicher, allerdings weisen auch die meisten Ranibizumab Mängel auf, sodass neue Studien einen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben können. Für Pegaptanib reicht die vorhandene Evidenz nicht aus, um eine Anwendung bei DMO aus klinischer Sicht befürworten zu können.

Bei einem solchen Produktvergleich ist allerdings zu beachten, dass sich die Studien wesentlich hinsichtlich ihrer Ein- und Ausschlusskriterien was die vorherige Behandlung der PatientInnen anbelangt, hinsichtlich Anzahl der injizierten anti-VEGF-Dosen und hinsichtlich Beobachtungszeiträume unterscheiden. Diese Tatsache ist auch bei einer Übertragung der Ergebnisse in die Alltagspraxis zu berücksichtigen.

Während die qualitativ hochwertigen Bevacizumab-Studien therapierefraktäre StudienteilnehmerInnen einschlossen, war das Einschlusskriterium in den Ranibizumabstudien nicht Therapieversagen einer alternativen Behandlung, sondern der Zeitpunkt einer vorangegangenen Therapie.

In den Bevacizumab-Studien erhielten die TeilnehmerInnen eine limitierte Anzahl an Injektionen (teilweise nur eine einzige), während in der Mehrzahl der Ranibizumab-Studien eine unlimitierte Anzahl an Dosen (je nach Bedarf) verabreicht werden konnte. Dadurch ist eine Verzerrung zugunsten von Ranibizumab wahrscheinlich.

In den Ranibizumab-Studien war hingegen die durchschnittliche Beobachtungsdauer länger (ein Jahr) als bei den Bevacizumab-Studien (sechs Monate). Die 1-Jahres Wirksamkeit von Bevacizumab muss daher erst bestätigt werden. Insgesamt ist ein Beobachtungszeitraum von einem Jahr für eine chronische Erkrankung wie die diabetische Retinopathie kurz und die langfristigen Vor- oder Nachteile der Therapie sind unbekannt.

Hinsichtlich Sicherheit lassen sich mit den vorgefundenen Studiendesigns und der Anzahl der untersuchten PatientInnen keine seltenen Komplikationen feststellen. Während daher in keiner der Studien ernsthafte Sicherheitsprobleme auftraten, reicht die derzeitige Evidenz nicht aus, um die Produkte als sicher für PatientInnen mit diabetischer Makulopathie anzuer-

mehr PatientInnen (Ø 1/4) erreichen Visusverbesserung mit anti-VEGF als bei Alternativbehandlung

bisher nur Stabilisierung, daher Fortschritt, wenn auch nur bei kleiner Gruppe

Evidenz für Wirksamkeit bei RBZ deutlicher als bei IVB

Evidenz bei Pegaptanib unklar

bei Produktvergleich unterschiedliche Studiendesigns beachten

IVB-Studien: häufig therapierefraktäre PatientInnen, nicht so RBZ-Studien

IVB-Studien: limitierte Injektionen, RBZ je nach Bedarf -> bias für RBZ

längere Beobachtungsdauer bei RBZ-Studien, aber dennoch zu kurz für Krankheitsbild

Sicherheit: andere Studien nötig

kennen. Das betrifft alle der untersuchten Produkte und verdeutlicht die Notwendigkeit von Beobachtungsstudien mit langer Beobachtungsdauer und großer PatientInnenzahl. Große Datenbestände zu anti-VEGF-Behandlung bei AMD-PatientInnen bestärken zwar die Sicherheit von Ranibizumab [7] und Bevacizumab [30, 31], allerdings unterscheiden sich die PatientInnen erheblich von jenen mit DMO (z.B. hinsichtlich Alter), sodass die Ergebnisse nicht automatisch übertragbar sind.

**gesundheits-
ökonomische Relevanz:
durch Preisunterschied
wesentlich mehr
PatientInnen mit IVB
bei gleichem Geld
behandelbar**

Während die Problematik der Off-Label Anwendung uneingeschränkt besteht, rechtfertigt der hohe Preisunterschied zwischen Ranibizumab und Bevacizumab eine gesundheitsökonomische Diskussion. Ein früherer Bericht [32] zeigte, dass in einer einzigen Augenklinik aufgrund der Anwendung von beiden Produkten mit den eingesetzten Ressourcen 1.800 mehr Injektionen pro Jahr verabreicht werden konnten, als wenn ausschließlich Ranibizumab zur Anwendung gekommen wäre. Umgekehrt wären bei alleinigem Einsatz des teureren Ranibizumab Mehrkosten von € 700.000 pro Jahr entstanden. Es können also mit Bevacizumab viel mehr PatientInnen bei gleichem Ressourcenbedarf behandelt werden.

**NICE: Ablehnung von
RBZ aus
Kosteneffektivitäts-
gründen**

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen anderer Übersichtsarbeiten überein [5, 7, 8, 33, 34]. Erwähnt sei eine eben erschienene Analyse des National Instituts für Health and Clinical Excellence (NICE) zu Ranibizumab, die die Wirksamkeit des Produktes bestätigt, dessen Einsatz aber aus Gründen der Kosteneffektivität ablehnt [7].

**zahlreiche Studien
laufen**

Derzeit laufen zahlreiche weitere Studien. Der eben erwähnte NICE-Report identifizierte 22 Studien zu Ranibizumab, wovon eine (nicht industriegesponsierte) Ranibizumab mit Bevacizumab vergleicht [7]. Außerdem sind zumindest acht laufende Studien zu Bevacizumab und fünf zu Pegaptanib registriert. Eine Re-Evaluierung zu einem späteren Zeitpunkt wird daher empfohlen.

7 Schlussfolgerung

**Anti-VEGF für Gruppe
von DMO-PatientInnen
kurzfristig effektiv**

**keine Überlegenheit
eines Produktes
ableitbar**

Sicherheit ist zu prüfen

**Preisunterschiede und
laufende Studien für
Refundierung beachten**

Für eine Gruppe von Personen mit diabetischer Makulopathie ist die Therapie mit VEGF-Inhibitoren laut den derzeit vorhandenen klinischen Studien kurzfristig effektiv. Ungeachtet des Zulassungsstatus ist das Wirksamkeitsprofil der VEGF-Inhibitoren geringfügig zugunsten von Ranibizumab ausgerichtet. Allerdings gibt es bisher keinen head-to-head Vergleich, sodass auf Basis der derzeitigen Evidenz keine Überlegenheit eines Produktes abgeleitet werden kann, zumal die Studien auch große Unterschiede zwischen verabreichten Dosen und vorherige Behandlungsverläufe aufweisen. Hinsichtlich der Sicherheit zeigt die dafür eingeschränkt vorhandene Evidenz zwar keine gravierenden Sicherheitsprobleme bei allen untersuchten Produkten auf, allerdings ist die Qualität der Evidenz zu niedrig um die Sicherheit damit bestätigen zu können. Bei einer Refundierungsentscheidung sollten die großen Preisunterschiede zwischen den Produkten und die Tatsache, dass zahlreiche Studien zu allen Produkten laufen, einbezogen werden.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Rieder A, Rathmanner T, Kiefer I, Dorner T, Kunze M, Schwarz F. Österreichischer Diabetesbericht. 2004.
- [2] Klein R, Klein BEK, Moss SE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-74.
- [3] Abrahamian H, Hornlein B, Gurdet C, Willinger C, Zarbua E, Irsigler K. Insulin-dependent diabetes mellitus. "EURODIAB IDDM Complication study". Results from the Vienna Center. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1994;106:136-40.
- [4] Klein R, Klein B, Moss S, Cruickshanks K. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105(1801-1815).
- [5] Goyal S, LaValley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011;249(1):15-27.
- [6] Fraser C, D'Amico DJ. Prevention and treatment of diabetic retinopathy. *UpToDate*. 2010.
- [7] Royle P, Cummins E, Henderson R, Lois N, Shyangdan D, Waugh N. Evidence Review: Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema. (NICE report). 2011.
- [8] Parravano M, Menchini F, Virgili G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(4).
- [9] Micromedex Drugdex ® Database. Thompson Reuters; 2011.
- [10] Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie. 2010.
- [11] ETDRS. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment. Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Ophthalmology* 1985;103(12):1796-801.
- [12] Fraser C, D'Amico DJ. Classification and clinical features of diabetic retinopathy. *UpToDate*. 2010.
- [13] Wild C, Mathis S, Gartlehner G. Rheopherese® bei Altersbedingter Makuladegeneration, Hörsturz & Tinnitus, Diabetesspätfolgen. 2008.
- [14] Sharma S, Oliver-Fernandez A. Age-related macular degeneration and quality of life: how to interpret a research paper in health-related quality of life. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2004;15:227--31.
- [15] Novartis Pharma GmbH. Personal Communication. 2011.
- [16] Schumacher I, Zechmeister I. Auswirkungen der HTA-Forschung auf das Gesundheitswesen in Österreich. 1.Teil Methodenübersicht – Update. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2010.
- [17] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. In: LBI-HTA, ed. Vienna: LBI-HTA 2007.
- [18] Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory

- diabetic macular oedema (IBEME study). *British Journal of Ophthalmology*. 2008 Jan;92(1):76-80.
- [19] Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N, Bijanzadeh B, Tabatabaei A, Azarmina M, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2008 Apr;246(4):483-9.
- [20] Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009 Jun;116(6):1142-50.
- [21] Lam DS, Lai TY, Lee VY, Chan CK, Liu DT, Mohamed S, et al. Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina*. 2009 Mar;29(3):292-9.
- [22] Solaiman KA, Diab MM, Abo-Elenin M, Solaiman KAM, Diab MM, Abo-Elenin M. Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2010 Nov-Dec;30(10):1638-45.
- [23] Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1078-86.e2.
- [24] Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2175-81.e1.
- [25] Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2399-405.
- [26] Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-77.e35.
- [27] Macugen Diabetic Retinopathy Study Group, Cunningham ET, Jr., Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1747-57.
- [28] Novartis. A randomized, double-masked, multicenter, lasercontrolled Phase III study assessing the efficacy and safety of ranibizumab (intravitreal injections) as adjunctive and mono-therapy in patients with visual impairment due to diabetic macular edema. Internal document 2011.
- [29] Wroblewski JJ, Wells JA, 3rd, Gonzales CR, Wroblewski JJ, Wells JA, 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *American Journal of Ophthalmology*. 2010 Jan;149(1):147-54.
- [30] Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Ret-

- ina Study Group (PACORES). *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2008 Jan;246(1):81-7.
- [31] Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ, Regillo CD, Pollack J, Heier JS, et al. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*. 2008;28(10):1395-9.
- [32] Schumacher I, Zechmeister I. Auswirkungen der HTA-Forschung auf das Gesundheitswesen in Österreich. Teil 2: Ergebnisse der empirischen Erhebung. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2011.
- [33] Karim R, Tang B, Karim R, Tang B. Use of antivascular endothelial growth factor for diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology*. 2010;4:493-517.
- [34] Nicholson BP, Schachat AP, Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2010 Jul;248(7):915-30.

Anhang

Literatursuche

Medline via Ovid:

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to January Week 2 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 24, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <January 24, 2011>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>

Search Strategy:

-
- 1 exp Diabetic Retinopathy/ (15692)
 - 2 Diabetic Retinopathy.mp. (18713)
 - 3 Diabetic macular oedema*.mp. (189)
 - 4 Diabetic macular edema*.mp. (927)
 - 5 *Macular Edema/ (2118)
 - 6 (diabetic adj Macular Edema).mp. (925)
 - 7 (diabetic adj Macular Oedema).mp. (189)
 - 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (19993)
 - 9 Anti-VEGF*.mp. (1665)
 - 10 Anti vascular endothelial growth factor*.mp. (471)
 - 11 VEGF-inhibitor*.mp. (248)
 - 12 Bevacizumab.mp. (4422)
 - 13 Avastin.mp. (684)
 - 14 Ranibizumab.mp. (681)
 - 15 Lucentis.mp. (124)
 - 16 Pegaptanib.mp. (360)
 - 17 vascular endothelial growth factor inhibitor*.mp. (63)
 - 18 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 (6508)
 - 19 8 and 18 (540)

25.01.2011: Embase Session Results

No. Query Results	Results	Date
#24. #8 AND #23	594	26 Jan 2011
#23. #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	4,372	26 Jan 2011
#22. 'vascular endothelial growth factor inhibitors'	51	26 Jan 2011
#21. 'vascular endothelial growth factor inhibitor'	37	26 Jan 2011

#20. 'pegaptanib'/exp/dd_vi	436	26 Jan 2011
#19. 'lucentis'/exp/dd_vi	661	26 Jan 2011
#18. 'ranibizumab'/exp/dd_vi	661	26 Jan 2011
#17. 'avastin'/exp/dd_vi	1,366	26 Jan 2011
#16. 'bevacizumab'/exp/dd_vi	1,366	26 Jan 2011
#15. 'vegf-inhibitors'	233	26 Jan 2011
#14. 'vegf-inhibitor'	145	26 Jan 2011
#13. 'vasculotropin inhibitor'/exp/dd_vi	127	26 Jan 2011
#12. 'anti vascular endothelial growth factors'	4	26 Jan 2011
#11. 'anti vascular endothelial growth factor'	529	26 Jan 2011
#10. 'anti vegfs'	7	26 Jan 2011
#9. 'anti vegf'	2,034	26 Jan 2011
#8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	25,791	26 Jan 2011
#7. 'diabetic macular oedemas'		26 Jan 2011
#6. 'diabetic macular edemas'	3	26 Jan 2011
#5. 'diabetic macular edema'	1,590	26 Jan 2011
#4. 'diabetic macular oedema'	218	26 Jan 2011
#3. 'diabetic macular edema'/exp	942	26 Jan 2011
#2. 'diabetic retinopathy'	25,130	26 Jan 2011
#1. 'diabetic retinopathy'/exp	22,447	26 Jan 2011

.....

26.01.2011: CRD (DARE-NHS EED-HTA):

MeSH Diabetic Retinopathy EXPLODE 1 2 3

"Diabetic Retinopathy"

"Diabetic macular oedema"

"Diabetic macular edema"

MeSH Macular Edema EXPLODE 1

diabet* NEAR "Macular Oedema"

diabet* NEAR "Macular Edema"

#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

Anti-VEGF*

"Anti vascular endothelial growth factor"

"Anti vascular endothelial growth factors"

VEGF-inhibitor*

Bevacizumab

Avastin
Ranibizumab
Lucentis
Pegaptanib
"vascular endothelial growth factor inhibitor"
"vascular endothelial growth factor inhibitors"
#9 OR #10 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#8 AND #20
13 Hits

The Cochrane Library:

Search Name: Anti-VEGF bei diabetischem Makularödem
Comments: MEL 2011
Save Date: 2011-01-26 06:28:26.92

ID	Search
#1	MeSH descriptor Diabetic Retinopathy explode all trees
#2	"Diabetic Retinopathy"
#3	"Diabetic macular oedema"
#4	"Diabetic macular edema"
#5	MeSH descriptor Macular Edema explode all trees
#6	diabetic NEAR "Macular Edema"
#7	diabetic NEAR "Macular Oedema"
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
#9	Anti-VEGF*
#10	"Anti vascular endothelial growth factor"
#11	"Anti vascular endothelial growth factors"
#12	VEGF-inhibitor*
#13	Bevacizumab
#14	Avastin
#15	Ranibizumab
#16	Lucentis
#17	Pegaptanib
#18	"vascular endothelial growth factor inhibitor"
#19	"vascular endothelial growth factor inhibitors"
#20	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19)
#21	(#8 AND #20)

115 Hits