

Rheopherese[®] bei Altersbedingter Makuladegeneration, Hörsturz & Tinnitus, Diabetesspätfolgen

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 12
ISSN online 1998-0469

Rheopherese[®]
bei Altersbedingter
Makuladegeneration,
Hörsturz & Tinnitus,
Diabetesspätfolgen

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2008

Institut für Health Technology Assessment
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

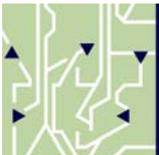
AutorInnen: Dr. phil. Claudia Wild
Dr. med. DI Stefan Mathis
Dr. med. Gerald Gartlehner
Literaturrecherche: Mag. Beate Guba, MSc

Wien, März 2008

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

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 Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 12
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2008 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Rheopherese	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Beschreibung der Leistung	6
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	7
Exkurs: Ergebnismessung Sehschärfe.....	7
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	8
2 Literatursuche und -auswahl	9
2.1 Fragestellung	9
2.2 Einschlusskriterien.....	9
2.3 Literatursuche.....	10
2.4 Literaturauswahl	11
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	13
4 Datenextraktion	15
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	15
4.2 Wirksamkeit.....	17
4.3 Sicherheit	17
5 Stärke der Evidenz nach GRADE.....	19
6 Empfehlung.....	23
7 Diskussion: Zulassungsstatus & Stellungnahmen	25
8 Literaturverzeichnis.....	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	9
Tabelle. 4.1-1: Darstellung der Studienergebnisse*.....	16
Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Rheopherese bei AMD	20
Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Rheopherese bei Diabetischer Retinopathie	21
Tabelle 5-3: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Rheopherese bei Diabetischem Fußsyndrom	21
Tabelle 5-4: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Rheopherese bei Hörsturz und Tinnitus	22
Tabelle.6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	23

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree).....	11
--	----

1 Rheopherese

1.1 Hintergrund

Bei Altersbedingter Makuladegeneration

Die AMD stellt weltweit eine der führenden Ursachen für Sehverlust dar und Prognosen besagen, dass ihre Prävalenz in den kommenden Jahren, nicht zuletzt aufgrund der demographischen Entwicklung, weiter ansteigen wird [1]. Das Fortschreiten der Erkrankung ist mit einer Einschränkung der Lebensqualität sowie mit einer erhöhten Sturzneigung verbunden. Man unterscheidet eine trockene AMD, die durch einen langsamen Verlauf und durch Atrophie/Schwund der Netzhautzellen gekennzeichnet ist, von der feuchten AMD, bei der durch ein pathologisches Wachstum von Blutgefäßen Sehverschlechterungen innerhalb von wenigen Wochen auftreten [2]. Die Mehrheit, 70-80% der PatientInnen, erkranken an der trockenen/nicht-exudativen Form der AMD.

Bei der "trockenen AMD" kommt es zu Veränderungen und Ablagerungen im Bereich der ernährenden Unterlage der Netzhaut. Diese Ablagerungen werden als "Drusen" bezeichnet. Im Rahmen der "trockenen" AMD kommt es in aller Regel nur zu einem langsamen Verlust von Sehkraft. Augen mit einer "trockenen AMD" haben abhängig vom Ausprägungsgrad der Netzhautveränderungen ein erhöhtes Risiko, die "feuchte" Form der AMD zu entwickeln. Für die Behandlung von nicht-exudativer (trockener) AMD liegt derzeit keine „golden standard“ Therapie vor. Ernährungsempfehlungen sprechen sich für den Konsum von „grünem Gemüse“ aus. Über eine hochdosierte Vitaminsupplementierung (Antioxidantien wie Ascorbinsäure/Vitamin C, Tocopherol/ Vitamin E und Beta-Karotin) wird diskutiert [3, 4], es wird aber derzeit empfohlen, diese Therapie nur bei PatientInnen mit fortgeschrittener trockener AMD und erhöhten C-reaktiven Proteinwerten, Fibrinogen- und Cholesterinwerten einzusetzen [5]. Die Empfehlungen orientieren sich an den Ergebnissen der AREDS/ „Age-Related Eye Disease Study“ [6]. Über den Einsatz von Statinen etc. zur Cholesterinkontrolle wird diskutiert.

Von der Verbesserung der Mikrozirkulation durch Rheopherese wird ein Aufhalten des Sehverlusts oder gar eine Verbesserung erhofft.

Bei Diabetes-Spätfolgen (Diabetische Retinopathie, Diabetisches Fußsyndrom), Hörsturz & Tinnitus

Weitere Indikationen werden als Einsatzbereiche für die Rheopherese genannt [7]:

Der Diabetes mellitus kann eine Retinopathie oder eine Makulopathie zur Folge haben. Beim Typ-1-Diabetiker entwickelt sich nach 5 Jahren bei ca. 25% eine diabetische Retinopathie, nach 15 Jahren sind 90 % der Typ-1-Diabetiker betroffen. Beim insulinpflichtigen Typ-2-Diabetiker entwickelt sich bei 30 % diese Folgeerkrankung, nach 15 Jahren sind etwa 80% betroffen [8]. Eine schlechte Diätführung bzw. Blutzuckereinstellung begünstigen die Entstehung des Krankheitsbildes. Die arterielle Hypertonie gilt als Risikofaktor.

AMD ist häufigste Ursache für Sehverlust im Alter: feuchte & trockene AMD

trockene, nicht-exudative Form: 70-80% der AMD

keine Therapie

Empfehlungen: gesunde Ernährung, ev. Vitaminsupplemente

Diabetische Retinopathie

**Diabetisches
Fußsyndrom**

Das diabetische Fußsyndrom/DFS ist eine verbreitete Komplikation des Diabetes mellitus und definiert sich durch das Risiko für Verletzungen, Infektionen und Gangrän (Gewebsnekrosen aufgrund von Blutunterversorgung). Ursachen sind Störungen der Mikrozirkulation unter Beteiligung einer Polyneuropathie (Sensibilitätsstörungen). Die lebenslange Inzidenz für diabetische Fußulzera (Typ-1 und 2) liegt bei 7,2% [8] für Erstulzera.

**Hörsturz &
Tinnitus**

Der Hörsturz ist eine ohne erkennbare Ursachen plötzlich auftretende, meist einseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit oder Ertaubung. Zusätzlich auftretende Beschwerden sind zu etwa 70% Tinnitus („das Klingeln der Ohren“, also Geräusche, die nur der Betroffene wahrnimmt), periaurale Dysästhesie (pelziges Gefühl um die Ohrmuschel), Schwindelbeschwerden und Hyper- oder Diplakusis (übermäßiges oder doppeltes Hören) [8]. Man geht von 10-20 Neuerkrankungen pro 100.000 EinwohnerInnen aus. Als Ursache wird u.a. auch eine Durchblutungsstörung angenommen. Die Spontanremissionsrate liegt zwischen 50-70%.

Eine gesicherte wirksame Behandlung des Hörsturzes ist derzeit nicht bekannt. Therapien, die alle an der gestörten Durchblutung des Innenohrs ansetzen, applizieren rheologisch wirksame Infusionen und vasoaktive Substanzen sowie die antiödematöse Therapie mit Kortikosteroiden. Von der Verbesserung der Mikrozirkulation durch verschiedene Apheresetechniken [9, 10] erwartet man sich eine Verbesserung des Hörvermögens.

1.2 Beschreibung der Leistung

Der Vorschlag für die Änderung- bzw. Ergänzung zum Leistungskatalog des BMGFJ (Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend) betrifft folgende Leistung: Rheopherese.

**Rheopherese ist ein
extrakorporales
Hämaphereseverfahren**

**Ziel ist die
Mikrozirkulation zur
besseren Durchblutung
zu fördern**

Bei der Rheopherese [11] handelt es sich um ein extrakorporales Hämaphereseverfahren, bei dem das Blut zunächst in zelluläre Bestandteile und Plasma aufgeteilt und das Plasma anschließend durch einen Filter mit definierter Porengröße filtriert wird: Dieser Membran-Differential-Filter/MDF [12, 13] (als Rheofilter®) von Vascular Sciences/USA und Diamed Medizintechnik/Deutschland unter Rheopherese® als Warenzeichen eingetragen) [3]. Mit dem Filter werden lösliche, hochmolekulare Plasmakomponenten mit einem Durchmesser ab 25 Nanometer (500kDa) entfernt. Dazu gehören Immunkomplexe, IgM, alpha2-Makroglobuline, Fibrinogen und andere [14]. Anschließend wird das gefilterte Plasma gemeinsam mit den zellulären Bestandteilen wieder in den Körperkreislauf zurückgeführt. Ziel der Rheopherese ist es, die Fließeigenschaften des Blutes und damit die Mikrozirkulation in erkrankten Geweben zu verbessern [8]. Die Rheopherese (Synonym auch „Hämorheotherapie“, Doppelmembran-Filtrations-Plasmapherese) ist eine Form von therapeutischer Hämapherese (Synonym „Apherese“): Insgesamt soll über die Veränderung der Plasmaviskosität in die Pathogenese der AMD eingegriffen werden und so die Durchblutung verbessert werden.

Für die technische Durchführung der Rheopherese wird ein Apherese-System (Zellseparator) wie bei der Plasmapherese eingesetzt. Zusätzlich wird ein Rheo-Filter benötigt.

Die Leistungseinheit besteht aus einem Blutwäsche-„Zyklus“. Zwei Zyklen bilden eine Behandlungseinheit, die tagesklinisch erfolgt. Mehrere Behandlungseinheiten im Zeitraum von wenigen Monaten sind für die Gesamttherapie nötig. Ausstattungsvoraussetzung ist neben dem Zellseparator und einem Therapieraum ein Transfusionsmediziner und eine diplomierte Phereschwester.

Blutreinigung mit Zellseparator zur Plasmaentfernung

Die Verbindung des Körperkreislaufes des/der Patienten/in mit dem Zellseparator erfolgt über zwei venöse Zugänge (linker Arm und rechter Arm) und dauert für den Behandelten ca. 1-4 Stunden.

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Bei der Indikation „trockene Makuladegeneration“ ist das Ziel der Therapie, das Sehvermögen des Betroffenen zu erhalten. Da die bereits eingetretenen Schäden an der Netzhaut irreparabel sind, ist das Ziel der Behandlung, das Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen oder zu verlangsamen. Die Verschlechterung des Sehvermögens schränkt die Lebensqualität massiv ein (Lesen der Zeitung, Autofahren, Fernsehschauen), und ist mit einem großen Risiko für Stürze verbunden.

**trockene AMD:
Fortschreiten der
Krankheit verlangsamen**

Die Rheopherese wird für Spätstadien der trockenen AMD diskutiert. Eine Konkretisierung „Spätstadium“ zur exakten Indikationsstellung liegt nicht vor. Zum Vorschlag kommt aber: beidseitige nicht-exudative AMD mit dem Befund weicher Drusen und/oder initialer Atrophie und pigmentäre Abnormalitäten, einem Visus von 20/32-20/200 (nach Snellen-Index, entspricht Sehschärfe von 0,625-0,1, vgl. 4.2 zur Ergebnismessung), Ausschluss von Neovaskularisation, fortgeschrittener Atrophie oder Fibrose mit Hämorrhagie [15].

**Rheopherese nur bei
Spätstadien der
trockenen AMD**

Bei den Indikationen „diabetische Spätfolgen (Retinopathie und DFS)“ sowie „Hörsturz und Tinnitus“ wird durch die Verbesserung der Mikrozirkulation durch Rheopherese ein Aufhalten oder eine Verbesserung des Sehverlusts, eine Verbesserung der Wundheilung oder eine Verbesserung des Hörvermögens erwartet.

**Andere Indikationen:
Mikrozirkulation soll
Verschlechterung
aufhalten & verbessern**

Exkurs: Ergebnismessung Sehschärfe

Die Sehschärfe (Visus) ist das Ausmaß der Fähigkeit eines Lebewesens, mit seinem Sehorgan Muster und Konturen in der Außenwelt als solche wahrzunehmen. Das Ergebnis einer Therapie der AMD wird in einer Veränderung der Sehschärfe erhoben. Die Sehschärfe ist der wichtigste messbare Parameter des Sehens. Der normale Visus ist altersabhängig und liegt bei einem 20-jährigen Menschen bei 1,0 bis 1,6, bei einem 80-jährigen bei 0,5-0,6 bis 1,0 [16]. Die Abstufung der Sehschärfe bewegt sich im Bereich zwischen 0,01 und 2,5. Bei einem Visus von 0,008 ist (nur) Licht-Perzeption möglich, bei 0,0100 bereits Handbewegungen, bei 0,0125 Fingerzählen. Da die Sehschärfe mit dem Alter abnimmt kann eine geringe Sehschärfe von 0,5 bei einem 80jährigen Probanden durchaus „normal“ sein.

**Erhalt des Visus
Sehschärfe ist
altersabhängig**

Sehschärfe wird mit BCVA (Linien-Test) in logMAR-Stufen gemessen: erst ab Veränderung von 2 Linien wird von Verbesserung/ Verschlechterung gesprochen

Die beste korrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity - BCVA) nach der Therapie wird mit der BCVA vor der Therapie verglichen und in der Verbesserung von log-Visusstufen definiert. Die ETDRS-Tafeln (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group) werden international am häufigsten zur Bestimmung der Sehschärfe herangezogen. 1 ETDRS Linie entspricht 0,1 logMAR (=MAR/Minimum Angle of Resolution ist der Kehrwert der Sehschärfe, d.h. dass der Wert der Sehschärfe in logMAR bei Zunahme des Sehvermögens abnimmt). Eine Verbesserung wird bei mindestens 2 Zeilen erlebt. Eine statistisch signifikante Verbesserung (in logMAR) muss also nicht mit klinischer Relevanz korrelieren [8].

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Frequenz und Kosten

Die epidemiologischen Daten zur AMD sind sehr uneinheitlich. Nachdem die trockene Form der AMD etwa 70-80% aller AMDs ausmacht und keine exakte Eingrenzung nach Stadien vorliegt, ist von einer großen Anzahl an PatientInnen auszugehen.

ca 12.000.- p.a.

Die Kosten pro Einzelbehandlung werden mit 1.500.- € angegeben (, was bei 8 Einzelbehandlungen auf 12.000.- € kommt. **Man muss davon ausgehen, dass im weiteren Verlauf zusätzliche Behandlungen (ca 4 pro Jahr) notwendig werden [17].** In der MEL-Antragstellung wird 720.-/ Sitzung angegeben.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Die Fragestellungen lauten:

PIKO-Fragen

Ist die Blutreinigung mittels Rheopherese in PatientInnen mit

1. der trockenen, nicht-exudativen Form der Altersbedingten Makuladegeneration/AMD,
2. Diabetischer Retinopathie,
3. Diabetischem Fußsyndrom/DFS oder Kritischer Beinischämie,
4. Hörsturz und Tinnitus

eine wirksame und sichere Alternative zu keiner Therapie oder der Gold-Standard-Therapie?

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 <ul style="list-style-type: none">✿ der trockenen, nicht-exudativen Form der AMD,✿ Diabetischer Retinopathie,✿ Diabetischem Fußsyndrom oder Kritischer Beinischämie,✿ Hörsturz und Tinnitus
Intervention	Rheopherese
Kontrollintervention	AMD: keine Behandlung Andere Indikationen: Gold-Standard Therapie
Outcomes (Zielvariablen)	AMD: Sehschärfe-Stabilisierung, Lebensqualität Andere Indikationen: Verbesserung der Symptome, Lebensqualität
Studiendesign	für Wirksamkeit & Sicherheit: alle prospektiven kontrollierten Studien

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 28.01. und 29.01.2008 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase via Ovid
- ✿ Cochrane Central Register of Controlled Trials via Ovid
- ✿ Cochrane Database of Systematic Reviews via Ovid
- ✿ Database of Abstracts of Reviews of Effects
- ✿ HTA-Datenbank des CRD York
- ✿ NHS EED-Datenbank des CRD York
- ✿ INAHTA-Datenbank

Darüber hinaus wurde am 29.01.2008 auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
(<http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://guidance.nice.org.uk/>)

2002 – 2008, Handsuche auch frühere Jahre

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2002-2008 eingeschränkt und in Medline auch auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingegrenzt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 122 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

Hersteller- informationen brachten keine zusätzliche Erkenntnisse

Eine Anfrage an den Hersteller der Produkte (Fa. Diamed Medizintechnik) mit der Bitte um Informationen zu laufenden Studien wurde vom Kölner Apherese Forschungsinstitut beantwortet und brachte keine zusätzlichen Informationen. Ein Telefonat mit einer Wiener Augenklinik brachte die Information, dass derzeit mit einer klinischen Studie zur Rheophere bei AMD begonnen wird.

Insgesamt 139 Referenzen identifiziert

Durch Handsuche wurden zusätzliche 17 Referenzen (zum Teil Publikationen vor 2002) identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 139 erhöhte.

2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 139 Arbeiten für die Literatursuche 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:

Literatursuche

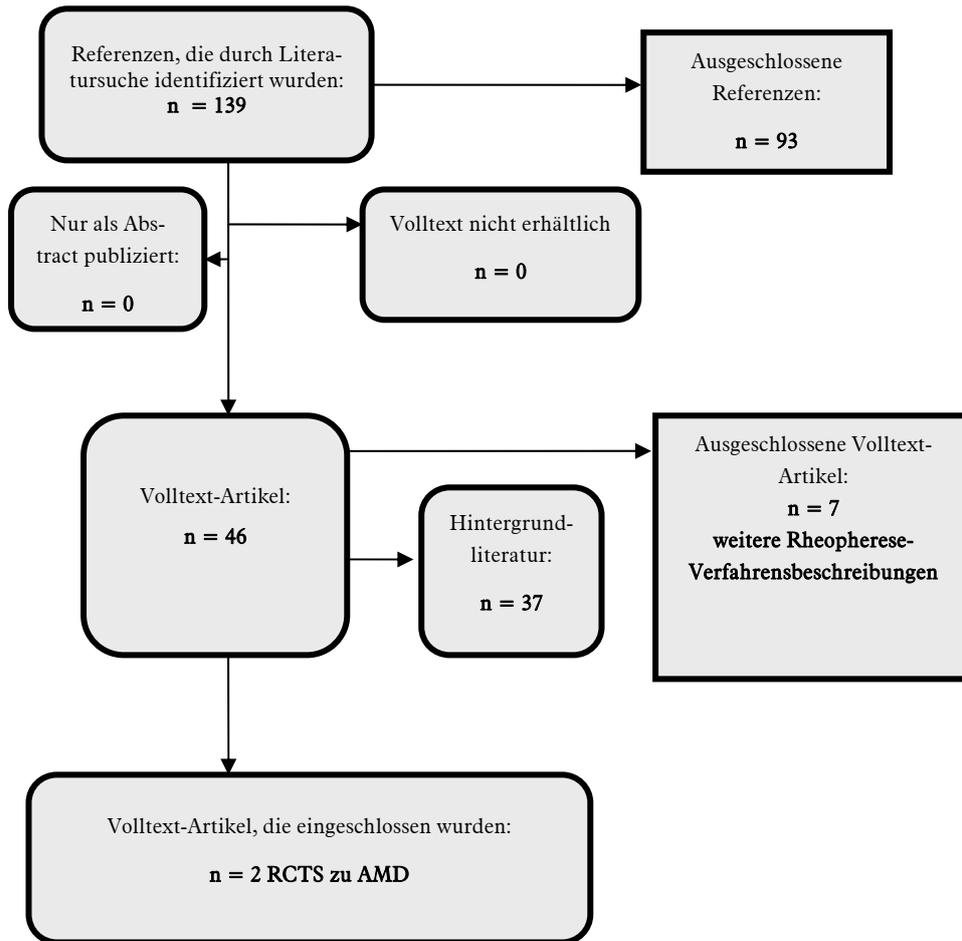


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree)

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 [18].

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) wurden nur prospektiv geplante, kontrollierte Studien herangezogen. Für die AMD liegen 2 RCTs vor [19, 20], die beide – in unterschiedlichem Ausmaß – große Mängel aufweisen.

Die MIRA-1 Studie zeigt durch Studiendesign und –durchführung (adäquate Randomisierung, Trennung der Behandler und Befunder, glaubwürdige Verblindung, prospektiv festgelegte Grenzwerte zur Ergebnisbeurteilung, Kategorisierung der Nebenwirkungen nach Schweregrad) eine gute interne Validität, in der Auswertung (unklare ITT-Analyse) und in der Patientenauswahl gibt es aber grobe Mängel, indem nachträglich 37% der PatientInnen aus der Interventionsgruppe – trotz detaillierter Einschluss- und Ausschlusskriterien - in einer sog MPP/ Modified-Per-Protocol Auswertung herausgerechnet wurden, was zu einem Verlust der Ausgewogenheit der Gruppen und zu Selektionsbias führt. Wenngleich Sehschärfe ein patientenrelevanter Ergebnisparameter ist, wurde Lebensqualität nicht gemessen. MIRA-1 besitzt nach Einschätzung beider ReviewerInnen eine nur eingeschränkte interne wie externe Validität.

Die MAC-1 Studie kann nur als orientierende Pilotstudie bezeichnet werden. Sie weist große Mängel (Studiengröße, Randomisierung und Durchführung, unverblindete Ergebnisbewertung, keine prospektiv festgelegten Grenzwerte zur Ergebnisbeurteilung, unklare Follow-up Zeiten) auf. Weder ist ein exakte Indikationsstellung noch eine exakte Ergebnisbeurteilung ableitbar. Eine hohe Wahrscheinlichkeit auf Reporting bias liegt vor. MAC-1 besitzt nach Einschätzung beider ReviewerInnen eine sehr geringe Validität.

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) der Wirksamkeit und Sicherheit der Rheopherese bei den weiteren Indikationen liegen keine Studien vor, die den Einschlusskriterien (prospektiv geplante, kontrollierte Studien) entsprechen.

Es liegen nur 2 Fallserien zur Anwendung der Rheopherese bei diabetischer Retinopathie mit 6-11 PatientInnen vor [13], [21], datiert zwischen 1999 und 2001 und durchgeführt durch die Kölner Gruppe rund um das Apherese Forschungsinstitut (vgl. 2.3. zu Literatursuche und Herstellerkontakte). Aufgrund der Größe und Studienqualität sind keine Aussagen zur Wirksamkeit möglich.

Es liegen nur Fallserien zur Anwendung der Rheopherese bei diabetischem Fußsyndrom/DFS [22], [23] oder bei kritischer Beinischämie [24] vor. Das Verfahren wurde an 8-12 PatientInnen mit Fußulzera und/oder schlechter Durchblutung der unteren Extremitäten als Zweit-/Drittlinientherapie nach erfolgloser konventioneller Therapie erprobt und je 7-10 Rheopherese-Sitzungen pro PatientIn durchgeführt; alle drei Studien stammen von der Kölner Gruppe rund um das Apherese Forschungsinstitut und datieren aus 2002, 2003 und 2005. Aufgrund der Größe und Studienqualität, aber auch

Qualitätsbeurteilung der Studien

Altersbedingte Makuladegeneration

MIRA-1/ Pulido 2006:

Mängel bei ITT & nachträglicher Patientenauswahl

MAC-1/Brunner 2000:

kleine Patientenzahl, keine Verblindung, große Mängel bei Patientenauswahl

keine kontrollierten Studien für andere Indikationen

Retinopathie: 2 Fallserien mit 6-11 PatientInnen

DFS: 3 Fallserien mit 8-12 PatientInnen

der Ergebnisbeurteilung anhand von diversen Surrogaten zur Messung der Mikrozirkulation sind keine Aussagen zur Wirksamkeit möglich.

**Hörsturz & Tinnitus:
3 unterschiedliche
Pheresetechniken**

Zur Anwendung bei Hörsturz und Tinnitus liegen nur wenige Studien vor, die auch mit unterschiedlichen Pheresetechniken durchgeführt wurden.

3 Techniken kamen zur Erprobung:

- ✿ Fibrinogen-Apherese
- ✿ HELP/Heparin-Induced-Extracorporeal-LDL-Precipitation
- ✿ Rheopherese (Cascade Filtration)

**Rheopherese:
2 Fallserien mit
6-60 PatientInnen**

Für die Rheopherese, also der doppelten Filterung, liegen nur 2 Fallserien mit 6 [25], bzw. 60 PatientInnen [26] vor. Für die Fibrinogen-Apherese liegt eine Fallserie mit 20 PatientInnen vor [27]. Für HELP, einem weiteren Phereseverfahren, liegt 1 randomisierte klinische Studie vor [28], [29], die zu neuen – in weiteren Studien nicht überprüften - Thesen für mögliche Subgruppen (bei PatientInnen mit erhöhten Fibrinogen-Werten) führte. Aufgrund der Größe und Studienqualität sind keine Aussagen zur Wirksamkeit der Rheopherese möglich [30].

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

Obwohl das Verfahren bereits seit mehr als 10 Jahren diskutiert wird und in Deutschland ein kommerzielles Forschungszentrum mit der Apherese bei AMD arbeitet, liegen bislang nur 2 randomisierte Studien vor [19, 20], zwei weitere Studien MIRA-1 long term efficacy [31] und RHEO-AMD [32] wurden bei CCT/Controlled Clinical Trials angemeldet, zweitens 2007 von OcucLogix aus finanziellen Gründen aber wieder eingestellt. Eine frühere (mehrmals zitierte) randomisierte Pilotstudie (Phase II, sog. Utah-Studie, ist nicht veröffentlicht) an 30 PatientInnen konnte weder als Volltext noch als Abstract gefunden werden.

2 kontrollierte Studien zur Rheopherese bei AMD

Die hier ausgewerteten Studien MIRA-1 [19] und MAC-1 [20] haben folgende Eckdaten: beide Studien sind firmenfinanzierte randomisierte Studien. MAC-1 rekrutierte in einem Zentrum 43 PatientInnen, von denen 40 die Studie vollendeten (drop-out von 7%). Die Laufzeit betrug durchschnittlich 11-12 Monate, allerdings mit großen Abweichungen (7-24 Monate in der Interventionsgruppe und 6-29 Monate in der Kontrollgruppe). Den PatientInnen aus der Kontrollgruppe wurde nach Ablauf der Studie angeboten, ebenfalls die Rheopherese zu erhalten. Die Interventionsgruppe bekam 5 Rheopherese-Zyklen à 2 Behandlungen innerhalb von 21 Wochen. Das Ergebnis wurde in Sehschärfe gemessen. Eine hohe Wahrscheinlichkeit auf Reporting bias liegt vor. MAC-1 besitzt nach Einschätzung beider ReviewerInnen eine sehr geringe Validität.

In MIRA-1 wurden 216 PatientInnen an 13 Augenkliniken rekrutiert, 173 beendeten die Studie (drop-out von 15,3%). Die Studie wurde doppelt-blind geführt, d.h. die Kontrollgruppe erhielt eine „Scheinintervention“, Behandler und Befunder waren unterschiedliche Personen. Die Laufzeit betrug durchschnittlich 12 für Interventions- wie Kontrollgruppe. Beide Gruppen bekamen 8 Behandlungen (= 4 Zyklen à 2 Behandlungen) in 10 Wochen, zusätzlich bei Verbesserung nach 3 M, aber Verschlechterung nach 9 M 2 zusätzliche Behandlungen. Das Ergebnis wurde in Sehschärfe gemessen. Da nachträglich 37% der PatientInnen aus der Interventionsgruppe und 29% aus der Kontrollgruppe für die Auswertung herausgerechnet wurden, besitzt die Studie nach Einschätzung beider ReviewerInnen eine nur eingeschränkte interne wie externe Validität.

Analyse der internen Validität

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse sind in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst.

Tabelle. 4.1-1: Darstellung der Studienergebnisse*

Autor, Jahr, Referenznummer	Brunner 2000 [20] (MAC-1)	Pulido 2006 [19] (MIRA-1)
Land	D	USA
Sponsor	Asahi Medical & Diamed Medizintechnik	OccuLogix
Studiendesign	RCT (mono-zentrisch)	RCT (multicenter/13, doppel-blind, placebo-kontrolliert)
Patientenanzahl	43 (20 Int: 20 K)	216 (ITT – 198: 129 Int: 69 K)
Einschlusskriterien	BCVA 20/32-20/160 NE-AMD/ARMD & subretinale Neovaskularisation Drusen, aerolare Atrophie, Pigment Epithel Detachment, Pigment Epithel Clumping,	AREDS 3-4 BCVA 20/32-20/125 NE-AMD/ARMD hoch-risiko (≥ 10 große weiche Drusen), erhöhte Konzentration 3 rheologischer Faktoren
Behandlung	5 Zyklen à 2 Behandlungen in 21 Wochen	8 Behandlungen (= 4 Zyklen à 2 Behandlungen) in 10 Wochen bei Verbesserung nach 3 M, aber Verschlechterung nach 9 M 2 zusätzliche Behandlungen
Behandlungszyklen/ Dauer	Behandlung in Woche 1, 6, 11, 16, 21 „paired“, d.h. 2 Behandlungen im Abstand von 2 Tagen	„paired“, d.h. 2 Behandlungen im Abstand von 2 Tagen, dann 16±2T Intervall, Dauer 2-4 Std.
Zusatz-Behandlung	NV	Zink/Vitamine/ Antioxidantien
Behandlung-Kontrollgruppe	keine Behandlung	Sham-treatment/ Scheinbehandlung
Alter PatientInnen	\bar{O} 72,0 (\pm 6) vs. 70,0 (\pm 8)	\bar{O} 75,0 (\pm 6,5) vs. 74,2 (\pm 5,8)
Gewicht Geschlecht	NV	\bar{O} 176 lb (104-418) vs. 173 (109-263) 48,2% M/ 51,9% F vs. 47,8 M/ 52,2 F
Beobachtungsdauer (Monate)	\bar{O} 11 Monate (7-24 M) vs. 12 Monate (6-29 M)*	12 Monate für alle
Primärer Endpunkt Sehschärfe Baseline ETDRS (logMAR) 3 Monate 6 & 9 M 12 Monate vor letztem Behandlungszyklus (5M) 24-Stunden nach dem letzten Behandlungszyklus Follow-up	ETDRS 0,47 (\pm 0,13) vs. 0,39 (\pm 0,24) +0,46 (\pm 1,9, P=0,30) vs -0,8(\pm 1,6, P=0,02) +0,63 (\pm1,8, P=0,14) vs. -0,94 (\pm1,7, P= 0,02) -0,21 (\pm2,4, 0,70) vs. -1,83 (\pm2,9, P=0,01)	ETDRS 0,4 \pm 0,16 vs. 0,4 \pm 0,16 (P=0,9533) 0,07 \pm 0,138 vs. 0,07 \pm 0,160 (P=0,8633) . (P= 0,69) 0,02 \pm0,213 vs. 0,02\pm0,20 (P=0,977)
Sekundärer Endpunkt „morphologische Veränderungen“	NV (ungenau)	NV (gar keine Information)
Sekundärer Endpunkt „Veränderungen im Blutprofil“	NV (ungenau)	NV
Sekundärer Endpunkt „Anatomische Veränderungen“	NV (ungenau)	NV
Dropout-Rate	3/43 (7%)	33/216 (15,3%)
Komplikationen (alle)**:	NV (ungenau): 12 (Blutdruckabfall) 5 (Hämolyse) 10 (Fließprobleme)	
<i>am Tag der Rheopherese/</i> <i>behandlungsbedürftig/ Behandlungsende</i> <i>während der Behandlung/</i> <i>behandlungsbedürftig/ Behandlungsende</i> <i>nach der Behandlung/ behandlungsbedürftig/ Behandlungsende</i>		59 (50 vs.9)/ 35 (31 vs. 4)/ 14 (12 vs. 2) 34 (15 vs. 19)/ 20 (9 vs. 11)/ 0 61 (42 vs. 19)/ 56 (37 vs. 19)/ 0
Komplikationen % (nur „serious“): <i>am Tag der Rheopherese</i> <i>während der Behandlung</i> <i>nach der Behandlung</i>		24% vs. 5,8% 7,1% vs. 15,9% 30% vs. 27,5%

*Bei Vergleichen in der Tabelle bezieht sich die erste Zahl immer auf die Interventionsgruppe, die zweite auf die Kontrollgruppe

NV = keine Daten aus Studie ablesbar

4.2 Wirksamkeit

Es liegen 2 prospektive kontrollierte Studien vor (MAC-1 [20], MIRA-1 [19]), wobei MIRA-1 als FDA-Zulassungsstudie geplant war, aber aufgrund der Ergebnisse nicht zu einer Zulassung führte. Die Ergebnisse waren nach einer interimistischen Auswertung von 43 Augen zwar zunächst erfolgversprechend [14], [23], [33], und führten zu „optimistischen“ Publikationen dieser Zwischenresultate, die Endauswertung zeigte aber nicht-signifikante Unterschiede resp. signifikante Unterschiede erst in einer nachträglich modifizierten Auswertungsgruppe [19], bei der 37% der ursprünglichen eingeschlossenen PatientInnen herausgerechnet wurden. „Post-randomization exclusions“ kann zu Unausgewogenheit der Gruppen und Selektionsbias führen.

Es stellt sich allerdings die Frage nach der klinischen Relevanz der Unterschiede in der nachträglich modifizierten Auswertungsgruppe. Der zwar signifikante Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe von 1,6 auf der ETDRS-Skala nach 12 Monaten und 8 „Sitzungen“ ist auf seine Relevanz für den/die Patienten/in zu hinterfragen (vgl. Aussagen zur Sehschärfe 1.3.1).

In der vorangegangenen sehr mangelhaften Studie von Brunner [20] zeigt sich nach Endauswertung des Vergleichs der Interventions- mit der Kontrollgruppe ein Unterschied von 1,57 ETDRS Linien nach der letzten Behandlung, resp. ein Unterschied von 2,04 nach einem Follow-up, was auch in der Interventionsgruppe max. einer Verlangsamung einer fortschreitenden Verschlechterung entspricht. Auch hier ist die Frage nach der klinischen Relevanz der Unterschiede zu stellen [16], da die absoluten – für den/die Patientin erlebbaren - Werte weit darunter liegen [20]. Über langfristige Folgen (Morbidität und Mortalität) für die PatientInnen in bezug auf Infektanfälligkeit, etc. nach Ausfilterung von Plasma und Immunglobulinen, werden keine Aussagen gemacht.

Es liegt kein wissenschaftlicher Nachweis für eine Wirksamkeit vor. Auch über exakte Indikationsstellung können keine Aussagen gemacht werden.

MIRA-1: keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

signifikante Ergebnisse erst nach Modifikation der Auswertung

beobachtete Veränderungen klinisch relevant?

kein wissenschaftlicher Nachweis für eine Wirksamkeit

4.3 Sicherheit

In der Brunner Studie [20] wurden Kreislauf und „Blutfließprobleme“, aber keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. In der MIRA-1 [19] kam es bei 24 % (also jedem/r 5. Patienten/in vs. 5,8%) zu schwerwiegenden Komplikationen (definiert durch Bedarf nach Folgeintervention oder Hospitalisierung) am Tag der Rheopherese, und bei 30% zu schwerwiegenden Komplikationen nach der Behandlung. Es muss allerdings festgehalten werden, dass auch bei 27,5% der Patientinnen in der Kontrollgruppe „serious adverse events“ auftraten.

Der Großteil der „Adverse Events“ dürfte , wie die Daten aus dem ReoNet Register (mit 7.000 in Canada und Deutschland registrierten Rheopherese Behandlungen) anführen, venöse Zugangsprobleme sein und zu einem wesentlich geringeren Teil [34] Fließprobleme, Hypotension, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost und Fieber.

viele „Adverse Events“ auch in Kontrollgruppe durch Venenzugang

Rheonet: 7.000 Anwendungen, Registerinformationen

5 Stärke der Evidenz nach GRADE

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [18]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke 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 bis 5-4 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit der Rheopherese bei AMD sehr niedrig.

**sehr niedrige
Evidenzstärke für
Intervention**

Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Rheopherese bei AMD

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: EDTRS/ Sehschärfe (12 Monate)							
2/ 238*	RCTs	Eingeschränkt	nein	nein	Kein Effekt bzw. kleiner Effekt mit fraglicher klinischer Relevanz	keine	sehr niedrig
Outcome: Lebensqualität							
Keine Evidenz							
Outcome: Sicherheit							
2/ 238*	RCTs	Eingeschränkt*	nein	nein	Komplikationen in ca 25% der behandelten PatientInnen	keine	Sehr niedrig

* Anzahl der Studien/PatientInnen: nur ausgewertete Fälle einbezogen

Erklärungen Methodische Qualität: in einer Studie wurden 37% der PatientInnen herausgerechnet, um überhaupt einen signifikanten Effekt zu zeigen, in der anderen Studie gibt es ein hohes Risiko von Reporting Bias; nur Firmenstudien

Konsistenz der Ergebnisse: konfligierende Ergebnisse

Direktheit: genaue Indikationsstellung ist nicht klar

Größe des Effektes: keiner, resp. von unklarer klinischer Relevanz

Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Rheopherese bei Diabetischer Retinopathie

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: EDTRS/ Sehschärfe (12 Monate)							
Keine Evidenz							
Outcome: Lebensqualität							
Keine Evidenz							
Outcome: Sicherheit							
Keine Evidenz							

Tabelle 5-3: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Rheopherese bei Diabetischem Fußsyndrom

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: verbesserte Wundheilung							
Keine Evidenz							
Outcome: Lebensqualität							
Keine Evidenz							
Outcome: Sicherheit							
Keine Evidenz							

Tabelle 5-4: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Rheopherese bei Hörsturz und Tinnitus

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: Verbesserung des Hörens							
Keine Evidenz							
Outcome: Lebensqualität							
Keine Evidenz							
Outcome: Sicherheit							
Keine Evidenz							

6 Empfehlung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *nicht* empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der Rheophorse beurteilen zu können. In Tab. 6-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

**derzeit keine Aufnahme
in den Leistungskatalog**

Tabelle.6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

7 Diskussion: Zulassungsstatus & Stellungnahmen

Das Verfahren wurde erstmals in Japan in den 70er Jahren entwickelt und wurde in Europa – allerdings unter Kontroversen [36] - basierend auf der ersten Interimsauswertung [14], [37] zugelassen. Einer der MIRA 1 Studienautoren rät heute nach der Endauswertung von MIRA-1: „At best this was a flawed study in that 37% of the treated cases did not meet inclusion criteria and at worst there was no evidence of effect. Even though the serious adverse events are small, because this study did not show an effect in the intention-to-treat group, rheopheresis should not be performed for AMD outside of an approved randomized controlled trial“ [19, 38].

Nach den MIRA-1 Ergebnissen wurde von OccuLogix bei der FDA ein neuerliche Zulassungsstudie initiiert/angemeldet [31, 32]. Diese Studie wurde inzwischen wieder eingestellt.

Der deutsche Arbeitskreis Pro Retina empfiehlt: Es ist ..” derzeit verfrüht, Patienten mit AMD die Rheopherese als Behandlung zu empfehlen” [17].

Die Amerikanische Apherese-Gesellschaft/ ASFA beurteilt den Status der Rheopherese bei AMD sowohl aufgrund der konfligierenden Ergebnisse als auch aufgrund der mangelnden Zulassung durch die FDA als „anhängig“ [39]. Die weiteren Indikationen (Hörsturz, diabetischer Fuß/ Beinischämie, diabetische Retinopathie) werden gar nicht erwähnt.

Auf der Firmenseite von OccuLogix ist (Jänner 2008) zu lesen: “To date, no definitive long term data is available to support the use of the RHEO™ procedure for the treatment of dry AMD. In early 2007 OccuLogix obtained Investigational Device Exemption clearance from the U.S. Food and Drug Administration ("FDA") to commence its pivotal (phase II) study of the RHEO™ procedure to treat the Dry form of AMD” [40].

Das Verfahren ist also von der FDA nicht zugelassen und wird in Canada und Deutschland (nur) in privaten, kommerziellen Instituten eingesetzt (Rheopherese-Zentrum Köln & RheoClinic Toronto). Die Kosten werden nicht rückerstattet und sind privat zu tragen.

**Zulassung in Europa,
Anwendung in BRD &
Canada in privaten
Instituten**

keine FDA-Zulassung

**keine Anerkennung
durch wissenschaftliche
Fachgesellschaften**

**keine Refundierung
anderswo**

8 Literaturverzeichnis

- [1] Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Munoz B, Friedman DS, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr;122(4):477-85.
- [2] Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2000 Feb 17;342(7):483-92.
- [3] Comer GM, Ciulla TA, Criswell MH, Tolentino M. Current and future treatment options for nonexudative and exudative age-related macular degeneration. *Drugs Aging*. 2004;21(15):967-92.
- [4] Donaldson MJ, Pulido JS. Treatment of nonexudative (dry) age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Jun;17(3):267-74.
- [5] Evans J. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *The Cochrane Collaboration* [cited Feb 11 2008]; Available from: <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab000254.html>
- [6] Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL, 3rd. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005;112(4):533-9.
- [7] Bundesverband Medizintechnologie. Die Therapeutische Apherese - der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren. 2001 [cited Feb 6 2008]; Available from: <http://www.bvmed.de/stepone/data/downloads/33/a4/00/AphereseBrochure2001.pdf>
- [8] Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapheresen (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Köln 2003.
- [9] Bosch T. Therapeutic apheresis--state of the art in the year 2005. *Therap Apher Dial*. 2005 Dec;9(6):459-68.
- [10] Bosch T. Recent advances in therapeutic apheresis. *J Artif Organs*. 2003;6(1):1-8.
- [11] Klingel R, Fassbender C, Fischer I, Hattenbach L, Gumbel H, Pulido J, et al. Rheopheresis for age-related macular degeneration: a novel indication for therapeutic apheresis in ophthalmology. *Ther Apher*. 2002 Aug;6(4):271-81.
- [12] Lüke C, Widder RA, Walter P, Brunner R, Kirchhof B, Borberg H. The effect of membrane differential filtration on the colloid osmotic pressure in patients with age-related macular degeneration: significance to visual function? *Therap Apher Dial*. 2003 Apr;7(2):263-8.
- [13] Lüke C, Widder R, Soudavar F, Walter P, Brunner R, H B. Improvement of macular function by membrane differential filtration in diabetic retinopathy. *J Clin Apher* 2001;16(1):23-8.
- [14] Pulido JS, Multicenter Investigation of Rheopheresis for AMDSG. Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of Rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002;100:85-106; discussion -7.
- [15] Klingel R, Wong D, Fassbender C, Siegel I, Erdtracht B, Int Rheopheresis Competence Ctrs. Safety and Efficacy of Rheopheresis for Age-Related Macular Degeneration (AMD)- Reference Controlled RheoNet-Registry Analysis. *IOVS Vol*. 2005;46(2368).

- [16] Bach M, Kommerell G. Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klin Monatsblätter Augenheilkunde*. 1998;212:190-5.
- [17] Pro Retina. Rheopherese zur Behandlung der Altersabhängigen Makuladegeneration, Stellungnahme des Arbeitskreises Klinische Fragen der Pro Retina. 2008 [cited Feb 6 2008]; Available from: http://www.pro-retina.de/deu/forschung/wissenschaftliche_beratungsgremien/empfehlungen/rheopherese.html
- [18] Methodenhandbuch. Internes Manual. [cited; Available from: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/713/>
- [19] Pulido JS, Winters JL, Boyer D. Preliminary analysis of the final multicenter investigation of rheopheresis for age related macular degeneration (AMD) trial (MIRA-1) results. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:221-31.
- [20] Brunner R, Randolph A, Widder R, Walter P, Lüke C, Godehardt E, et al. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration. a randomized trial. *Retina - J Retinal & Vitreous Diseases*. 2000;20(5):483-91.
- [21] Widder R, Brunner R, Walter P, Lüke C, Bartz-Schmidt K, Heimann K, et al. Improvement of visual acuity in patients suffering from diabetic retinopathy after membrane differential filtration: a pilot study. *Transfus Sci*. 1999 Dec;21 (3):201-6.
- [22] Richter WO, Schneidewind J-M, Ramlow W, Jahn P, Jung N, Nielebock E, et al. Extracorporeal fibrinogen adsorption--efficacy, selectivity and safety in healthy subjects and patients with foot ulcers. *Transfus Apheresis Sci*. 2002 Feb;26(1):15-27.
- [23] Klingel R, Mumme C, Fassbender T, Himmelsbach F, Altes U, Lotz J, et al. Rheopheresis in patients with ischemic diabetic foot syndrome: results of an open label prospective pilot trial. *Therap Apher Dial*. 2003 Aug;7(4):444-55.
- [24] Klingel R, Erdtracht B, Gauss V, Piazzolo A, Mausfeld-Lafdhiya P, Diehm C. Rheopheresis in patients with critical limb ischemia - Results of an open label prospective pilot trial. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2005 Dec;9(6):473-81.
- [25] Balletshofer BM, Stock J, Rittig K, Lehn-Stefan A, Braun N, Burkart F, et al. Acute effect of rheopheresis on peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from sudden hearing loss. *Therap Apher Dial*. 2005 Oct;9(5):385-90.
- [26] Valbonesi M, Mora F, Mora R, Carlier P. Rheopheresis for sudden hearing loss (SHL). *Int J Artif Organs*. 2004 Sep;27(9):806-9.
- [27] Ullrich H, Kleinjung T, Steffens T, Jacob P, Schmitz G, Strutz J. Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen aphaeresis. *J Clin Apheresis*. 2004;19(2):71-8.
- [28] Suckfull M, Hearing Loss Study G. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial.[erratum appears in *Lancet*. 2003 May 31;361(9372):1916]. *Lancet*. 2002 Dec 7;360(9348):1811-7.
- [29] Suckfull M, Seidel D, Thiery J, Mazurek B, Jaehne M, Gronemeyer J, et al. [Treatment of sudden hearing loss through Fibrinogen/LDL-apheresis. A prospective, randomized multicenter trial]. *Z Kardiol*. 2003;92(Suppl 3):III59-63.
- [30] Finger RP, Gostian AO. Apheresis for idiopathic sudden hearing loss: reviewing the evidence. *J Clin Apheresis*. 2006 Dec;21(4):241-5.

- [31] ClinicalTrials.gov. Safety and Effectiveness Investigation for Dry, Non-Exudative Age Related Macular Degeneration (AMD) Using Rheopheresis (RHEO-AMD). NCT00460967 [cited Feb 6 2008]; Available from: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00460967?spons=%22OccuLogix%22&spons_ex=Y&rank=2
- [32] ClinicalTrials.gov. Long-Term Efficacy in AMD of Rheopheresis in North America. NCT00380172 [cited Feb 6 2008]; Available from: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00380172?spons=%22OccuLogix%22&spons_ex=Y&rank=3
- [33] Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Gohlen B. Clinical studies to implement Rheopheresis for age-related macular degeneration guided by evidence-based-medicine. *Transfus Apheresis Sci.* 2003 Aug;29(1):71-84.
- [34] Klingel R, Wong D, Fassbender C, Siegel I, Erdtracht B, Ctrs IRE. Rheopheresis for dry Age-Related Macular Degeneration (AMD) - Reference Controlled RheoNet-Registry Analysis of Safety and Efficacy In: Presentation, ed. *ASFA 26th Annual Meeting* 2005.
- [35] Vuylsteke P, Knockaert DC, Blockmans D, Arnout J, Vanderschueren S. Abdominal pain, hypertension, and thrombocytopenia. *Lancet.* 2003 22 Nov;362(9397):1720.
- [36] Klingel R. Rheopheresis for dry AMD: controversy requiring mutual respect. *J Clin Apher.* 2005;20(3):169-70.
- [37] Pulido JS, Sanders D, Klingel R. Rheopheresis for age-related macular degeneration: clinical results and putative mechanism of action. *Can J Ophthalmol.* 2005 Jun;40(3):332-40.
- [38] Pulido JS, Winters J. Rheopheresis for macular degeneration: the data is not there yet to justify it. *J Clin Apheresis.* 2005 Oct;20(3):168.
- [39] Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Haewon CK, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, et al. *J Clin Apheresis.* 22. 2007:106-75.
- [40] RheoTM. An Overview of the Rheo Procedure. [cited Feb 6 2008]; Available from: <http://www.rheo.com/page.cfm?id=494974C6-7B48-4087-8FA8-4BB40E2154B5&path=MD>