

# **Photodynamische Therapie (PDT)**

**mit Verteporfin bei  
altersabhängiger feuchter  
Makuladegeneration mit  
subfoveolären klassischen  
choriodalen Neovasku-  
larisationen**

Zusammenfassender Bericht  
des Arbeitsausschusses  
"Ärztliche Behandlung" des  
Bundesausschusses der  
Ärzte und Krankenkassen  
über die Beratungen gemäß  
§135 Abs.1 SGB V

22.01.2001

© Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“  
des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen  
Herbert-Lewin-Straße 3  
50931 Köln  
Tel.: 0221 / 4005 328  
Fax: 0221 / 4005 176

## Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	5
2.	Abkürzungsverzeichnis / Erläuterungen.....	6
3.	Aufgabenstellung .....	8
4.	Formaler Ablauf der Beratung.....	9
4.1.	Antragsstellung .....	9
4.2.	Antragsbegründung.....	9
4.3.	Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuss .....	10
4.4.	Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen .....	10
4.5.	Fragenkatalog .....	11
4.6.	Eingegangene Stellungnahmen .....	11
4.7.	Beratung im Arbeitsausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur .....	12
4.8.	Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung .....	13
5.	Informationsgewinnung und -bewertung .....	14
5.1.	Informationsgewinnung .....	14
5.2.	Informationsbewertung.....	15
6.	Hintergrund .....	16
6.1.	Anatomie des zentralen Augenhintergrundes .....	16
6.2.	Pathophysiologie der chorioidalen Neovaskularisationen (CNV) .....	17
6.3.	Fluoreszenzangiografische Diagnostik bei CNV .....	18
7.	Die Photodynamische Therapie (PDT).....	20
7.1.	Lasereinsatz bei der Photodynamischen Therapie .....	20
7.2.	Geeignete Substanzgruppen für die PDT .....	20
7.3.	Einsatzgebiete der PDT .....	21
7.4.	Verteporfin als Photosensitizer bei der PDT in der Augenheilkunde .....	22
8.	Indikationen.....	25
8.1.	Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) mit chorioidalen Neovaskularisationen.....	26
8.2.	Die pathologische Myopie (PM) mit chorioidalen Neovaskularisationen ....	33
8.3.	Das okuläre Histoplasmosesyndrom (OHS) mit chorioidalen Neovaskularisationen.....	36
8.4.	Chorioidale Neovaskularisationen anderer Genese.....	38
9.	Bewertung und Diskussion der wissenschaftlichen Unterlagen und Stellungnahmen .....	39
9.1.	Nutzen der Methode.....	41
9.2.	Risikoprofil der PDT mit Verteporfin .....	43
9.3.	Medizinische Notwendigkeit.....	44
9.4.	Wirtschaftlichkeit .....	46
9.4.1.	Demographischer Hintergrund .....	46
9.4.2.	Prävalenzen der Krankheitsbilder AMD und PM in Deutschland .....	47

9.4.3.	Gutachten und Kalkulationen zur Wirtschaftlichkeit der PDT .....	49
10.	Überlegungen zur Qualitätssicherung .....	51
11.	Zusammenfassende Bewertung.....	54
12.	Anhang.....	57
12.1.	Literatur.....	57
12.1.1.	Literaturrecherche .....	57
12.1.2.	Literaturverzeichnis, Stand 09.08.2000 .....	60
12.2.	Studienauswertungen im Einzelnen .....	76
12.2.1.	Therapiestudien zur PDT .....	76
12.2.2.	Studien zur Laserkoagulation.....	93
12.2.3.	Ökonomische Kalkulationen, Gutachten und Analysen.....	100
12.3.	Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Photodynamischen Therapie .....	109
12.4.	Ergänzende Recherche in Pharmadatenbanken - Neue Indikationen für Verteporfin .....	119
12.5.	Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien)...	122
12.6.	Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen).....	126
12.7.	Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Bundesanzeiger .....	129
12.8.	Fragenkatalog .....	130
12.9.	Beschlussbegründung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen .....	133
12.10.	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger.....	136

## 1. Zusammenfassung

Die Beratung der Photodynamischen Therapie (PDT) bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes vor dem Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen ist mit Datum vom 18.04.2000 durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung beantragt worden.

Die Veröffentlichung des Themas erfolgte im Bundesanzeiger Nr. 90 vom 12.05.2000 sowie im Deutschen Ärzteblatt Nr. 97, Heft 20. Nach Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses ist die Methode indikationsbezogen in mehreren Sitzungen des Arbeitsausschusses beraten worden.

In die Abwägung des möglichen Stellenwertes der PDT bei der Behandlung der Erkrankungen neovaskuläre altersbezogene Makuladegeneration (AMD) und neovaskuläre pathologische Myopie (PM), sowie gelegentlich benannter weiterer Indikationen (neovaskuläres Okuläres Histoplasmosesyndrom (OHS), idiopathische chorioidale Neovaskularisationen) hat der Ausschuss alle vorliegenden Stellungnahmen und die wissenschaftliche Literatur einbezogen.

Die Analyse und Bewertung aller Stellungnahmen, der aktuellen wissenschaftlichen Literatur und sonstigen Fundstellen ergab im Ergebnis, dass die Wirksamkeit und medizinische Notwendigkeit der PDT bei der Indikation der neovaskulären AMD mit subfoveolären klassischen Neovaskularisationen in soweit belegt ist, dass durch (ggf. wiederholte) Anwendung dieser Therapie die Progredienz einer drohenden Erblindung aufgehalten oder verzögert werden kann. Dieser Effekt ist durch eine Studie für den Zeitraum eines Jahres belegt, nach derzeit noch unveröffentlichten Studiendaten, die dem Ausschuss bereits vorliegen, ist die Wirksamkeit auch über eine Beobachtungszeitraum von zwei Jahren gegeben. Zu allen anderen derzeit diskutierten Indikationen liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine hinreichenden Hinweise für eine Wirksamkeit vor.

Die mit Einführung der Therapie in die ambulante Versorgung verbundenen Kosten werden unterschiedlich eingeschätzt, da keine verlässlichen Daten zur Anzahl der Betroffenen vorliegen, die Indikationsabgrenzung schwierig ist und die Wiederholungsrate und Gesamtdauer der Behandlung noch unklar ist.

Ablauf, Inhalt und Ergebnis seiner Beratungen hat der Arbeitsausschuss in dem hier vorliegenden, umfassenden Abschlussbericht zusammengefasst und einvernehmlich verabschiedet. Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen fasste in seiner Sitzung am 16.10.2000 den Beschluss, die Photodynamische Therapie mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer choroidaler Neovaskularisation für die Vertragsärztliche Versorgung anzuerkennen und damit der Anlage A (anerkannte Methoden) der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien) zuzuordnen.

**2. Abkürzungsverzeichnis / Erläuterungen**

AAO	American Academy of Ophthalmology
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AMA	American Medical Association
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
ARM	Age-Related Macula Degeneration
ARMD	Age-Related Macula Degeneration
ÄZQ	Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung
BCOHTA	British Columbia Office of Health Technology Assessment
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMA	Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung
BPD-MA	Benzoporphyrin Derivate Monoacid Ring A (Verteporfin)
BPI	Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.
BSHG	Bundessozialhilfegesetz
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
CNV	chorioidale Neovaskularisationen
CNVM	chorioidale Neovaskularisationsmembran
CNVPT	Chorioidal Neovascularization Prevention Trial
CPMP	Comittee for Proprietary Medicinal Products
DBSV	Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V.
DHE	Dihaematoporphyrinether
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
EUDRA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FAZ	foveoläre avaskuläre Zone
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GdB	Grad der Behinderung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPD	Hämatoporphyrinderivat
HRQOL	Health Related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
ICG	Indo-Cyanin-Grün
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ISTAHC	International Society of Technology Assessment in Health Care
LR	likelihood ratio
MDF	Membrandifferentialfiltration
MDK	Medizinischer Dienst der gesetzlichen Krankenversicherung
MPS	Macular Photocoagulation Study
NAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
NHS	National Health Service
NICHSR	National Information Center on Health Services Research and

	Health Care Technology
NVM	Neovascular Membrane
OHS	Ocular Histoplasmosis Syndrome
OTA	Office of Technology Assessment
PDT	photodynamische Therapie
PED	(fibrovascular) Pigment Epithelial Detachment
PM	pathologische Myopie
POHS	Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome
ppv	positive predictive value (positiver Vorhersagewert)
QUALY	Quality Adjusted Life Years
RADS	Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration Study
RCT	Randomized Clinical Trial
RG	Retinologische Gesellschaft
RPE	retinales Pigmentepithel
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	senile Makuladegeneration
SMDS	Senile Macular Degeneration Study
StaBa	Statistisches Bundesamt
TAP	Treatment of AMD with Photodynamic Therapy Study
VECAT	Vitamin E Intervention in Cataract and Age-Related Maculopathy Study
VFA	Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
VIP	Verteporfin in Photodynamic Therapy (Study)
Visudyne	Handelsname der Firma CIBAvision für die Wirksubstanz Verteporfin
WARMGS	Wisconsin Age Related Maculopathy Grading System
WHO	World Health Organisation

### 3. Aufgabenstellung

Die gesetzliche Regelung in § 135 Abs.1 SGB V sieht vor, dass „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur abgerechnet werden dürfen, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.5 SGB V Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der Methode,
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte sowie die apparativen Anforderungen, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztlichen Behandlungen.

Mit Inkrafttreten des 2. GKV-Neuordnungsgesetzes zum 01.07.1997 hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen durch die Neufassung des § 135 Abs.1 SGB V den erweiterten gesetzlichen Auftrag erhalten, auch bereits bisher anerkannte (vergütete) GKV-Leistungen dahingehend zu überprüfen, ob nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der medizinische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit anerkannt wird. In Reaktion auf diesen erweiterten gesetzlichen Auftrag hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen den bisherigen NUB-Arbeitsausschuss durch den Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ abgelöst und die für die Beratungen gem. § 135 Abs.1 SGB V am 01.10.1997 im Bundesanzeiger vom 31.12.1997, Seite 1532 veröffentlichten Richtlinien beschlossen, die am 01.01.1998 in Kraft getreten sind. Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen des Arbeitsausschusses fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Diese Verfahrensrichtlinien wurden entsprechend dem Auftrag des Bundesausschusses inzwischen überprüft, inhaltlich überarbeitet (redaktionelle Korrekturen, Ergänzungen) und sind in ihrer Neufassung als „Richtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien)“ durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 22.03.2000 in Kraft gesetzt worden (siehe Anhang 12.4.).

## 4. Formaler Ablauf der Beratung

### 4.1. Antragsstellung

Gemäß 2.2. der Verfahrensrichtlinie ist zur Beratung nach § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Arbeitsausschuss zu stellen.

Die Beratung der Photodynamische Therapie (PDT) bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes geht zurück auf einen Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Der ordnungsgemäße Beratungsantrag und die Begründung datiert vom 18.4.2000 und wurde in der 29. Sitzung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ am 27.04.2000 schriftlich eingebracht.

(Anhang 12.6: Beratungsantrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung 18.04.2000)

### 4.2. Antragsbegründung

Gemäß 2.3 der Verfahrensrichtlinie sind die Anträge schriftlich zu begründen. Die Begründung wurde zusammen mit der Antragstellung vom 18.04.2000 vorgelegt.

In der Antragsbegründung hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung u.a. vorgetragen:

#### Zur Methode:

*Das Prinzip der PDT beruht auf einer in Ausdehnung und Stärke beeinflussbaren, lokalen nichtthermischen Gewebeschädigung. Voraussetzung ist die Gabe eines Photosensitizers (z.B. Verteprofin) und dessen Aktivierung mit Laserlicht einer spezifischen Wellenlänge. Seit etwa 4 Jahren wird die PDT in der Augenheilkunde als Alternative zum thermischen Verfahren der Laserkoagulation bei Gefäßneubildungen der Netzhaut und Aderhaut erprobt, hierbei besonders am zentralen Augenhintergrund (Macula) im Bereich des schärfsten Sehens.*

*Diese Behandlungsmethode ist derzeit nicht Gegenstand der vertragsärztlichen Versorgung, d.h. sie kann derzeit nicht als GKV-Leistung durchgeführt und abgerechnet werden.*

#### Indikationen:

*In der Augenheilkunde wird derzeit die feuchte altersabhängige Maculadegeneration als Hauptindikation der PDT angesehen. Zudem wird diese Therapie bei choroidalen Neovaskularisationen anderer Genese, bei der proliferativen Diabetischen Retinopathie, bei retinalen Neovaskularisationen nichtdiabetischer Genese und anderen Indikationen erprobt.*

#### Nutzen und medizinische Notwendigkeit:

*Nach Angaben des Berufsverbandes der Augenärzte leiden in Deutschland ca. 55.000 Personen an feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD). Die Zahl*

*der Neuerkrankungen wird auf 30.000 p.a. geschätzt. Die Erkrankung führt in der Regel zur Erblindung. Die Photodynamische Therapie soll die drohende Erblindung der Erkrankten verzögern oder möglicherweise vermeiden, wobei für beide Ausprägungen der AMD derzeit keine Standardtherapie etabliert ist. Für die aggressivere feuchte Form der AMD ist keine Therapieoption in Ihrer Wirkung belegt.*

#### Wirtschaftlichkeit:

*Nach einer Kostenschätzung des BV der Augenärzte sind allein für die Behandlung von 30.000 Patienten jährlich ca. 300 Mio. DM an Arzneimittelkosten und ca. 55 Mio. DM an Behandlungskosten zu erwarten. Demgegenüber stehen die volkswirtschaftlichen Kosten einer verfrühten Erblindung, die Pflegeaufwendungen verursachen.*

### **4.3. Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuss**

Gemäß Punkt 4 der Verfahrensrichtlinie legt der Arbeitsausschuss fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

In der Antragsbegründung hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung hierzu u.a. vorgetragen:

#### Angaben zur Priorisierung:

*Der hohe Leidensdruck der von Erblindung bedrohten Patienten führt dazu, dass die sofortige Kostenübernahme durch die GKV erwartet und eingeklagt wird, obwohl bisher erst kurzfristige Studienergebnisse vorliegen. Die schlechte Prognose der feuchten AMD im Bezug auf eine drohende Erblindung verbunden damit, dass bisher effektive Behandlungsmöglichkeiten fehlen, haben überdies zu einer gezielten Bewerbung und Verbreitung der Methode geführt.*

*Da nach derzeitigem Wissensstand die Dauer des Therapieeffektes begrenzt ist, so dass die Behandlung 3-4 mal im Jahr wiederholt werden muss, werden durch die Therapie sehr hohe Kosten verursacht. Gleichzeitig zeichnet sich eine erhebliche Indikationsausdehnung ab.*

*Die Kassenärztliche Bundesvereinigung sieht aus diesen Gründen und gestützt auf die Unterlagen des Berufsverbandes der Augenärzte eine so hohe Beratungspriorität, dass zugleich beantragt wird, dieses Thema sobald als möglich und an erster Stelle der Prioritätenliste zu behandeln.*

Die Prioritätenfestlegung hat in der Ausschusssitzung am 27.04.2000 stattgefunden. Der Ausschuss hat in dieser Sitzung die Photodynamische Therapie (PDT) bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes als Thema benannt, das prioritär beraten und deswegen sobald als möglich als Beratungsthema veröffentlicht werden soll.

### **4.4. Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen**

Gemäß Punkt 5 der Verfahrensrichtlinie veröffentlicht der Arbeitsausschuss diejenigen Methoden, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Mit der Veröffentlichung wird

den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaft der jeweiligen Therapie-richtung und ggf. sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Das heißt, mit der Veröffentlichung sind sie aufgerufen, sich hierzu zu äußern.

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, vor allem aber im Ärzteblatt, das allen Ärzten in der Bundesrepublik Deutschland zugeht und als amtliches Veröffentlichungsblatt für die Beschlüsse der Selbstverwaltung genutzt wird, sind die aktuell vom Bundesausschuss aufgerufenen Beratungsthemen allgemein bekannt. Damit obliegt es den Dachverbänden der Ärztesgesellschaften oder anderen Sachverständigengruppen, sich zu Wort zu melden und alle relevanten Unterlagen einzureichen, die den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der betreffenden Methode belegen können.

Die PDT wurde am 12.05.2000 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger und am 19.05.2000 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang 12.7: Veröffentlichung im Bundesanzeiger 52(90) vom 12.05.2000)

#### 4.5. Fragenkatalog

Der Arbeitsausschuss gibt zu jedem Beratungsthema einen speziellen Fragenkatalog vor, der zur Strukturierung der Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen des Ausschusses dient. Unabhängig davon steht es den Stellungnehmenden frei, über den Fragenkatalog hinaus in freier Form zusätzliche Aspekte darzustellen. Der Ausschuss weist jedoch generell darauf hin, dass die Sachverständigenaussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Der vom Arbeitsausschuss einvernehmlich abgestimmte Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang 12.8.: Fragenkatalog)

#### 4.6. Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung sind fünf Stellungnahmen eingegangen, zusätzlich lag eine Stellungnahme des Medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen vor.

<b>Stellungnahme</b>	<b>Datum</b>	<b>Bemerkungen</b>
einzelner Facharzt	23.07.00	Meldung über irreversible Schäden nach PDT, (Name liegt der Geschäftsführung vor)

Retinologische Gesellschaft Herr Prof. Gabel, Regensburg Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) Herr Dr. Kraffel, Berlin Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Herr Prof. Kampik, München	13.07.00	gemeinsame SN des Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Retinologische Gesellschaft
CIBA Vision Vertriebs GmbH Frau Dr. Frankenberger, Großostheim Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)	04.07.00	Gemeinsame Stellungnahme der CIBA Vision mit dem Bundesverband der pharmazeutischen Industrie und des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller sowie Unterlagen der Firmen Zeiss und Coherent
PDT-Anwendergruppe zur Qualitätssicherung Herr Dr. Wiemer, Herr Dr. Kaulen, Berlin	28.06.00	
Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV) Bundesgeschäftsstelle, Bonn	09.06.00	können keine Stellungnahme anhand des Fragenkataloges abgeben
Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS) Essen	31.03.00	freie SN

Eine Übersicht über die Aussagen der Stellungnahmen befindet sich in Anhang 12.3

#### **4.7. Beratung im Arbeitsausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur**

Alle Unterlagen unter Einbeziehung der Stellungnahmen und der maßgeblichen Literatur wurden an die Mitglieder des Arbeitsausschusses verschickt oder als Tischvorlage ausgehändigt.

Für die Bearbeitung des Themas wurde eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite zusammensetzte. In mehreren Sitzungen wurden die Stellungnahmen und die wesentliche Literatur ausgewertet und im Berichtstattersystem dem Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ vorgetragen. Dies er-

folgte zunächst in Form eines einführenden Vortrages und schließlich in der Darstellung der wesentlichen Einzelstudien und der zusammenfassenden Bewertung der publizierten Übersichtsarbeiten.

In der anschließenden Diskussion hat der Ausschuss nicht nur die Stellungnahmen, sondern insbesondere auch die maßgebliche wissenschaftliche Literatur analysiert, bewertet und abwägend in seine Entscheidung einbezogen.

Zur Anerkennung des Nutzens, das heißt insbesondere zur spezifischen Wirksamkeit einer Methode, wird in der Regel der Beleg durch eine Studie der Evidenzklasse 1 geführt. Wenn Studien dieser Qualität nicht vorliegen entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz. So kann bei einer drängenden Problematik („hohe medizinische Notwendigkeit“) eine niedrigere Evidenz unter Umständen als ausreichend angesehen werden, um den Nutzen einer Methode anzuerkennen (z.B. Viruslastbestimmung bei HIV-Infizierten, Methadonsubstitution). Umgekehrt kann jedoch auch eine Methode, deren therapeutischer oder diagnostischer Nutzen auf hohem Niveau belegt ist, z.B. aus wirtschaftlichen Gründen abgelehnt werden, wenn andere gleichwertige, bereits zu Lasten der GKV anzuwendende Methoden zur Verfügung stehen.

Die Anerkennung oder Nichtanerkennung einer Methode kann deshalb nicht allein aus dem Vorliegen- oder Nichtvorliegen einzelner Studien resultieren. Der Bundesausschuss entscheidet vielmehr über den Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer Methode in einem umfassenden Abwägungsprozess unter Einbeziehung der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnislage, der Stellungnahmen und aller weiteren relevanten Unterlagen.

Ablauf, Inhalt und Ergebnis seiner Beratungen hat der Arbeitsausschuss in dem hier vorliegenden, umfassenden Abschlussbericht zusammengefasst und einvernehmlich verabschiedet.

#### **4.8. Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung**

Die Beratungen zur Photodynamischen Therapie bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes fanden am 16.10.2000 im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen statt. Der von dem Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 18.01.2001 im Bundesanzeiger und am 26.01.2001 im Deutschen Ärzteblatt (Anhang 12.10) bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 19.01.2001 in Kraft.

## 5. Informationsgewinnung und -bewertung

### 5.1. Informationsgewinnung

Die Informationsrecherche des Ausschusses zielt bei der Vorbereitung jeden Beratungsthemas darauf ab, systematisch und umfassend den derzeit relevanten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zu einer Methode festzustellen und in die Beratung des Ausschusses miteinzubeziehen.

Dazu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die so gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Ausschuss eine umfassende eigene Literaturrecherche durch.

Ziel der Recherche zur Photodynamischen Therapie war insbesondere die Identifikation von kontrollierten Studien, sonstigen klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic reviews), sonstigen Übersichtsarbeiten, Leitlinien, Angemessenheitskriterien (Appropriateness Criteria) und Health Technology Assessments (HTA-Gutachten).

#### 1. Stellungnahmen

Sowohl die in den eingegangenen Stellungnahmen vertretenen Auffassungen als auch die in den Stellungnahmen benannte Literatur gingen in die Verfahrensbeurteilung ein. In den Stellungnahmen angeführte klinische Studien wurden im Einzelnen analysiert. Jede Mitteilung an den Arbeitsausschuss, auch solche, die nicht als Stellungnahme deklariert waren, wurden in die Auswertung einbezogen.

#### 2. Datenbanken

In folgenden Datenbanken wurde recherchiert: Medline, Embase, Cochrane Library. Über das Internet wurde in folgenden Projektdatenbanken und Datenbanken nationaler und internationaler Fachgesellschaften nach HTA-Gutachten und Leitlinien gesucht:

AHRQ	Agency for Health Care Research and Quality
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.
AOA	American Optometric Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
CAHTA	Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research
CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
CMA	Canadian Medical Association
DIHTA	The Danish Institute for Health Technology Assessment
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECRI	Healthcare Standards
FinOHTA	Finnish Office for Health Care Technology Assessment.
GSWGTAHC	German Scientific Working Group of Technology Assessment in Health Care
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
NCCHTA	NHS R&D Health Technology Assessment Programme

NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Clinical excellence
NZHTA	New Zealand Health Technology Assessment
SBU	The Swedish Council on Technology Assessment in Health care
SMM	The Norwegian Centre for Health Technology. Assessment

### 3. Referenzlisten, „Handsuche“, sog. graue Literatur

Die Literaturrecherche umfasste auch die Auswertung von Referenzlisten der identifizierten Veröffentlichungen, die Identifikation von Artikeln aus sog. Supplements, nicht in den durchsuchten Datenbanken berücksichtigten Zeitschriften, Anfrage bei Verlagen und freie Internetrecherchen u.a. über die Suchmaschine Altavista.

Die identifizierte Literatur wurde in die Literaturdatenbank Reference Manager importiert und entsprechend der Problemstellung indiziert. Die eingesetzte Arbeitsgruppe benannte daraufhin die Studien, die dem Arbeitsausschuss in Kopie zur Verfügung gestellt wurden. Darüberhinaus konnte jeder in der Bibliographie aufgeführte Artikel angefordert und zusätzlich nicht gelistete, aber als relevant erachtete Artikel auf Anforderung über die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses bestellt werden.

Die angewendeten Suchroutinen und Ergebnisse sind im Anhang 12.1.1. abgebildet. Eine Beschränkung auf bestimmte Publikationstypen (z.B. kontrollierte Studien) war aufgrund der geringen Zahl an Veröffentlichungen nicht erforderlich.

## 5.2. Informationsbewertung

Die vorliegenden Stellungnahmen und Veröffentlichungen wurden nach ihrer Evidenz entsprechend der Verfahrensrichtlinie des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ geordnet und sowohl inhaltlich als auch hinsichtlich ihres methodisch-biometrischen Qualitätsniveaus bewertet. Der Arbeitsausschuss hat gemäß der Verfahrensrichtlinie in eingehender Beratung diese Unterlagen indikationsbezogen im Einzelnen beurteilt und in seine abwägende Entscheidung einbezogen.

Basis der Beurteilung bildete dabei die Fragestellung des Arbeitsausschusses, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 135 Abs. 1 des SGB V ergibt: „Erfüllt die Photodynamischen Therapie – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – die Kriterien des therapeutischen Nutzens, der Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit, so dass die Photodynamischen Therapie als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden sollte?“

## 6. Hintergrund

Als Voraussetzung für den Einsatz der Photodynamischen Therapie bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes gilt nach heutigem Erkenntnisstand das Vorhandensein von Gefäßneubildungen der Aderhaut oder Chorioidea [MPSgroup1991, MPSgroup1994C, TAPstudygroup1999, Sickenberg2000].

Dabei werden in der Literatur chorioidale Gefäßneubildungen als Zeichen fortgeschrittener Stadien dieser Erkrankungen gewertet [Kanski1998, Schmidt-Erfurth1998C, Fine1999, Bressler2000]. Der theoretische Nutzen des Behandlungsprinzips der Photodynamischen Therapie ist vom Vorhandensein dieser, unterhalb der Netzhaut gelegenen Gefäßneubildungen abhängig.

### 6.1. Anatomie des zentralen Augenhintergrundes

Die Makula oder 'gelber Fleck' bezeichnet die zentrale 5 mm-Region des Augenhintergrundes. Medial der Makula befindet sich die Papille ('blinder Fleck') als Eintrittsstelle des Sehnerven und der Retinagefäße. Die Makula liegt konzentrisch um die optische Achse. Die Fovea oder Sehgrube im Makulazentrum misst 1,5 mm (1500 µm Durchmesser). Die Fläche der Fovea entspricht etwa der Papillenfläche (disk area). Eine Disk Area hat 1,5mm Durchmesser (etwa 1,77 mm<sup>2</sup>).

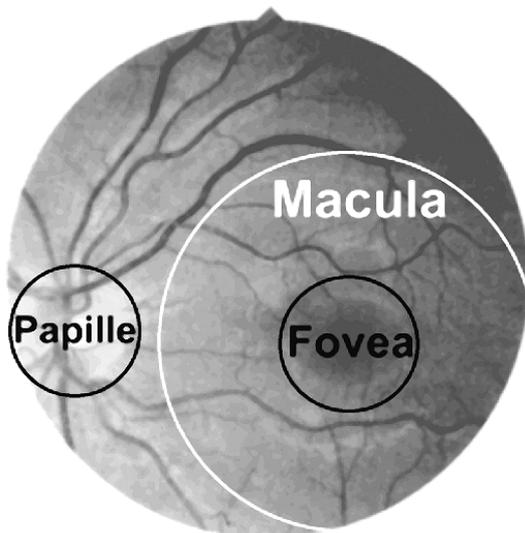


Abb. 1) Augenhintergrund, Aufsicht

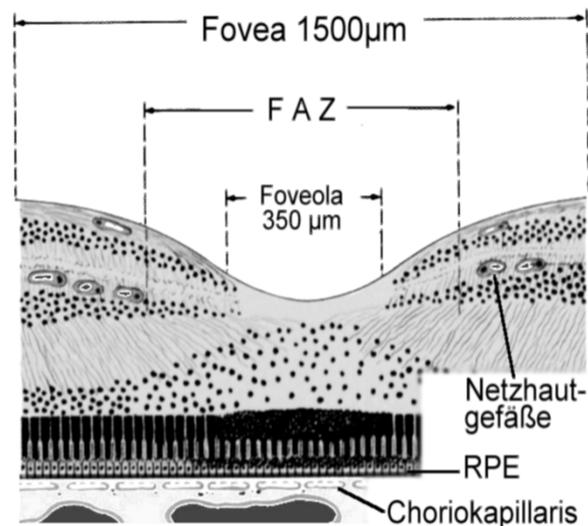


Abb. 2) Fovearegion, Querschnitt

Durchmesser		Disk Areas	Fläche	Bemerkung
1500 µm	1,5 mm	1	1,77 mm <sup>2</sup>	Größe der Fovea
2800 µm	2,8 mm	3,5	6,2 mm <sup>2</sup>	max.CNV-Größe für die Laserkoagulation am unvorbehandelten Auge
3700 µm	3,7 mm	6	10,6 mm <sup>2</sup>	max.CNV-Größe für die Laserkoagulation am vorgelaserten Auge
5400 µm	5,4 mm	13	22,9 mm <sup>2</sup>	max. CNV-Größe für PDT

Tabelle: Verschiedene relevante Messgrößen im Bereich der Makula

Als Foveola wird die 0,35 mm (350 µm Durchmesser) weite Region im zentralen Boden der Fovea bezeichnet. In diesem Bereich befindet sich keine Ganglienzelldeckung und nur Zapfen-Photorezeptoren. Angiografisch ist die Foveola nur über die foveoläre avaskuläre Zone (FAZ) zu bestimmen, wobei die FAZ etwas größer ist als die Foveola. Das Zentrum der FAZ ist Messpunkt bei der Lagebestimmung von chorioidalen Neovaskularisationen.

## **6.2. Pathophysiologie der chorioidalen Neovaskularisationen (CNV)**

Chorioidale Neovaskularisationen (CNV, Synonym SRNV: subretinale neovaskuläre Membranen) können als Komplikation bei einer Vielzahl von Augenerkrankungen auftreten. Die Genese ist letztlich ungeklärt. Es werden mehrere angiogenetische Faktoren diskutiert [Campochiaro1999, Damato1995, Amin1994, Young1988, Zarbin1998].

Nach der Literatur finden sich CNV beim Menschen am häufigsten über dem 60. Lebensjahr im Verlauf der feuchten Spätform der altersbezogenen Makuladegeneration (AMD) [Ferris1984, Klaver1998].

Bei Menschen unter dem 50. Lebensjahr können CNV im Verlauf einer pathologischen Myopie, eines okulären Histoplasmosesyndroms (OHS, POHS) in Gebieten endemischer Histoplasmosose sowie eines pseudo-POHS außerhalb solcher Endemiegebiete, sowie nach traumatischen Augenerkrankungen (Aderhautruptur) oder nach unangemessener Laserphotokoagulation entstehen [Kanski1996, Derosa1995, Cohen1996]. CNV ohne erkennbare ophthalmologische Grunderkrankung, sogenannte idiopathische Formen, sind beschrieben [Cleasby1976, Kanski1996]. Eine Assoziation zu HLA-B7 und DR2 soll bestehen [Cohen1996].

Zudem sind CNV-Fälle bei einer seltenen Veränderung des Augenhintergrundes, den 'Angioid Streaks' beschrieben, sowie bei weiteren Erkrankungen des Auges (Panuveitis, multifokale Chorioiditis, innere Chorioidopathie) [Kanski1996, Cohen1996].

In den letzten 20 Jahren wurden mehrere US-amerikanische klinische Therapiestudien zur Evaluation der Laserkoagulation von CNV bei den oben genannten Augenerkrankungen durch die 'Macular Photocoagulation Study Group' (MPS-Group) durchgeführt. Diese Gruppe stellte 1991 Richtlinien zur Angiografie-Diagnostik und zum Vorgehen bei der Lasertherapie auf. Diese 'MPS-Guidelines' sind in der internationalen wissenschaftlichen Literatur anerkannt [MPSgroup1991] und bildeten für die vorliegenden klinischen Studien zur PDT die Grundlage der angiografischen Diagnostik.

### **Klinische Einteilung von CNV**

Anhand fluoreszenzangiografischer Kriterien werden Läsionen mit chorioidalen Neovaskularisationen am zentralen Augenhintergrund unterteilt in [MPSgroup1991, Kanski1996] :

- rein klassische Form
- überwiegend klassische Form mit Anteil klassischer CNV über 50%
- gemischte Formen ohne sicheres Überwiegen der klassischen Form
- rein okkulte Formen

Bei den rein okkulten Formen werden von der MPS-Group zwei Muster beschrieben, das PED (fibrovascular pigment epithelial detachment) und die 'late phase leakage undetermined source' [MPSgroup1991].

Anhand der Entfernung chorioidaler Neovaskularisationsmembranen vom Zentrum der Foveola (angiografisch als Mittelpunkt der FAZ zu identifizieren) werden CNV unterschieden in [Kanski1996, MPSgroup1991] :

extrafoveale CNV	:	mehr als 200 µm von Zentrum der FAZ entfernt
juxtafoveale CNV	:	näher als 200 µm vom Zentrum der FAZ entfernt, aber ohne Beteiligung dieses Zentrums.
subfoveale CNV	:	das Zentrum der FAZ einbeziehend / unterminierend.

### 6.3. Fluoreszenzangiografische Diagnostik bei CNV

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die 'Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study' der MPS-Group (Macular Photocoagulation Study Group) [MPSgroup1991].

#### MPS-Richtlinien zum Ablauf der Fluoreszenzangiografie

- Nativaufnahme: stereoskopisches 'rotfreies' Bild der Macula.
- Während Fluoreszein-Injektion: nichtstereoskopische schnelle Bildfolge (Sekundentakt) der Makula des Indexauges, mindestens ein stereoskopisches Bild der Macula.
- Postinjektions-Aufnahmen: stereoskopische Macula-Bilder 30s, 40s, 60s, 90s, 120s, 180s nach Injektion (s = Sekunden).
- Spätphasen-Aufnahmen: nichtstereoskopische Bilder 5 min und 10 min nach Injektion.
- Farbbildaufnahme: stereoskopisches ophthalmoskopisches Farbbild der Macula.

#### MPS-Richtlinien zum Befundung der Fluoreszenzangiografie

##### Klassische CNV:

Als klassische CNV wird ein Bereich chorioidaler Hyperfluoreszenz mit problemlos festlegbarer Begrenzung in der Frühphase des Angiografiesequenz bezeichnet. Beim okulären Histoplasmosesyndrom ist die direkte Fluoreszeinfüllung des filigranen Kapillarnetzes regelhaft. In späteren Phasen verdecken zunehmend Fluoreszeinparasate die Begrenzungen der CNV. Langsamfüllende Formen sind erst nach 2 Minuten abgrenzbar mit Verzögerung der Spätphase-Leckage nach 5-10 Minuten.

##### Okkulte CNV:

Zur Erkennung zweier Fluoreszenzmuster, die der okkulten CNV zugeteilt werden, sind stereoskopische Bilder hilfreich [MPSgroup1991] :

- fibrovaskuläre Abhebung des Pigmentepithels (PED: fibrovascular pigment epithelial detachment) als Bereiche inhomogener Abhebung des RPE im stereoskopischen Bild mit persistierender Fluoreszenz nach 10 min. Von der PED

ist die seröse Abhebung des RPE mit homogener Oberfläche zu unterscheiden.

- Leakage unklarem Ursprungs der späten Phase (late-phase leakage of an undetermined source): Leakage-Fluoreszenz nach 2-5min ohne abgrenzbare Hyperfluoreszenz einer Quelle in früheren Phasen. Die Ausdehnung dieser CNV ist nicht zu bestimmen.

## 7. Die Photodynamische Therapie (PDT)

Ziel der Photodynamischen Therapie (PDT) in der Augenheilkunde ist die Zerstörung von fibrovaskulären chorioidalen Membranen ohne Schädigung der Photorezeptoren. Das Prinzip der PDT erfordert ein "binäres System" [Rosenthal1994] aus Photosensibilisator und Licht entsprechender Wellenlänge. Die biologisch wirksame Dosis (Photodynamische Dosis) ergibt sich aus dem Produkt von akkumulierter Photosensibilisatormenge und der Lichtbestrahlungs-Dosis ( $\text{J}/\text{cm}^2$ ) [Wolff1999].

Der durch Licht angeregte Photosensibilisator interagiert mit dem molekularem Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ) wobei zytotoxischer  $^3\text{O}_2$ , freie Radikale und Singulett-Sauerstoff ( $^1\text{O}_2$ ) entstehen [Rosenthal1994]. Zielstrukturen der zytotoxischen freien Radikale sind die biologischen Membranen der Zellen und Mitochondrien, sowie Lysosomen und Bestandteile des Zellkerns [Scott2000]. Neben der direkten zytotoxischen Endothelschädigung wird eine Thrombozytenaktivierung und eine Aktivierung der Gerinnungskaskade beschrieben [Henderson1992, Henderson1992A].

Es werden zwei Formen von photooxidativen Reaktionen unterschieden :

Als Typ 1 Reaktion wird die direkte Reaktion zwischen Photosensibilisator und Gewebe bezeichnet. Die Typ 2 Reaktion stellt dagegen die Wirkung des hochreaktiven Singulett-Sauerstoffs an den zellulären Zielstrukturen dar.

Als hauptverantwortlich für die biologische Wirkung, also der selektiven und lokalen Zellschädigung, gilt die Typ 2 Reaktion [Wolff1999].

### 7.1. Lasereinsatz bei der Photodynamischen Therapie

Die eingesetzten niedrigenergetischen Diodenlaser entwickeln 1000-fach geringere Lichtenergiedosisleistungen als Koagulationslaser. Erst die Anwesenheit eines mit Licht einer geeigneten Wellenlänge angeregten Photosensibilisators führt zur biologischen Wirkung. Im Gegensatz zu koagulierenden Lasern erfolgt durch die im Rahmen der PDT verwendeten niedrigenergetischen Diodenlaser keine thermische Zerstörung der Netzhaut [Scott2000, Wolf1999, Wu1999, Schmidt-Erfurth1998].

Für die PDT entwickelte niedrigenergetische Diodenlaser emittieren monochromatisches Licht für großflächige Bestrahlungen der Netzhaut im Minutenbereich. Die Größe des Bestrahlungsfeldes wird von den Geräten nach Eingabe des angiographisch bestimmten Durchmesser des Behandlungsareals (erweitert um einen Randbereich) sowie aus dem Vergrößerungsfaktor des Kontaktglases errechnet. Für die Therapie geeignet sind indirekte Kontaktgläser mit einer Entspiegelung für die Wellenlänge 689 nm [CarlZeiss2000]. Der Hersteller Zeiss gibt einen Preis für den Laser an, der in der Größenordnung konventioneller Photokoagulationslaser liege [CarlZeiss2000].

### 7.2. Geeignete Substanzgruppen für die PDT

Die therapeutische Wirkung von Hämatoporphyrinen wurde bereits 1911 von Haussmann beschrieben. Vertreter dieser Substanzgruppe haben eine ausgeprägte biologische Wirkung unter Lichtbestrahlung, werden als physiologische Substanzen

gut metabolisiert und haben eine gewisse Gewebespezifität durch eine hohe Serum-LDL-Affinität [Rosenthal1994, Scott2000, Levy1994, Wu1999].

Dem Hämatoporphyrinderivat (HPD, Lipson 1961) als Porphyringemisch mit dem Handelsnamen Photofrin I folgte die Entwicklung einer oligomeren Porphyrinfraktion, dem Dihaematoporphyrinether (DHE, Dougherty 1986). DHE (Photofrin II) wurde im onkologischem Bereich eingesetzt, spielte aber in der Therapie von nichtmalignen Augenerkrankungen keine Rolle.

Eine Weiterentwicklung aus dieser Substanzgruppe kam 1994 von der kanadische Firma Quadra Logic mit Benzoporphyrin-Derivat-Monosäure Ring A (BPD-MA), dem Verteporfin.

Weitere Substanzen sind als Photosensibilisatoren im nichtophthalmologischen Bereich im Einsatz (5-Aminolävulinat) [Kennedy1992, Wolff1999] oder befinden sich für ophthalmologische Indikationen in der klinischen Erprobung wie Ethyl-Etiopurpurin [Reese2000] oder Motexafin-Lutetium [Blumenkranz2000]. Das Ethyl-Etiopurpurin (SnET2 / Purlytin) ist ein synthetisches Chlorophyllderivat mit einer therapeutischen Lichtabsorption bei 664nm. Nach Aussage des Entwicklers Miravant (USA) und Pharmacia&Upjohn (USA) ist eine placebokontrollierte klinische Phase-III-Multicenterstudie zur Behandlung von chorioidalen Neovaskularisationen bei AMD in den Vereinigten Staaten angelaufen [Miravant2000]. Motexafin-Lutetium (Optrin / LuTex) ist nach Informationen der Firmen Pharmacyclics (USA) und Alcon (USA) ein synthetisches Porphyrinderivat aus der Klasse der Texaphyrine mit einer therapeutischen Absorption bei 732nm. Ergebnisse von Phase-I und Phase-II-Studien bei Patienten mit AMD sind verfügbar [Blumenkranz2000, Pharmacyclics2000]. Aussagen über Phase-III-Studien waren bis Juli 2000 nicht offiziell verfügbar.

#### Phototoxische Nebenwirkungen

Nach der Anwendung von Substanzen der ersten Generation bestand ein protrahierter phototoxischer Effekt nach Sonnenbestrahlung (nach HPD bis zu 10 Wochen, nach DHE bis zu 4 Wochen) [Rosenthal1994, Dougherty1998, Henderson1998, Henderson1998A]. Die Zeitdauer erhöhter Photosensibilisierung der Haut für Photosensibilizer der neuen Generation wird für Verteporfin mit 2 Tagen angegeben [CIBAvision1999].

### **7.3. Einsatzgebiete der PDT**

Im onkologischen Bereich wurden photodynamische Verfahren bei Harnblasen-Karzinomen (DHE), Bronchialkarzinomen und Ösophaguskarzinomen (DHE, ALA) besonders von japanischen Arbeitsgruppen untersucht [Levy1994]. Außer für die Augenheilkunde werden weitere Einsatzgebiete besonders für die neueren Photosensibilisatoren diskutiert [Levy1994].

Zur Frage der derzeit beforschten Indikationen zu Verteporfin erbrachte eine Recherche in den Datenbanken PHAR (Pharmaprojects), PHIN (Pharmaceutical & Healthcare Industry News Archives), PHIC (Pharmaceutical & Healthcare Industry News Current), und ADISINSIGHT (ADIS R & D Insight) 53 Treffer (Stand 17.07.2000). Dabei tauchte der Suchbegriff im Zusammenhang mit folgenden Diagnosen außerhalb der Makuladegeneration auf :

Aids, Arteriosklerose, chronische Leukämien, diabetische Retinopathie, Glaukom, Basalzellkarzinome der Haut, Histoplasmose, sekundärer Katarakt, koronare Restenosierung, Lymphome, multiple Sklerose, multiples Myelom, Myeloablation, Myo-

pie, Psoriasis, Psoriasisarthritis, rheumatoide Arthritis, Transplantatabstoßung, Tumor intraokulär, zervikale Dysplasie.

#### **7.4. Verteporfin als Photosensitizer bei der PDT in der Augenheilkunde**

##### **Pharmakologisches Profil des Verteporfin**

Verteporfin (BPD-MA) liegt laut Angaben von CIBA-Vision als 1:1-Mischung zweier gleich aktiver Isomere vor. Die Substanz besitzt durch Licht aktivierbare zytotoxische Eigenschaften. Die empfohlene therapeutische Dosis von Verteporfin ist selbst nicht zytotoxisch. Nach Injektion sind 90% des Verteporfins mit dem Plasma, 10% mit Blutzellen assoziiert. Im menschlichen Plasma sind 90% des Verteporfins an die Lipoprotein-Fractionen (vorwiegend durch Low Density Lipoproteine - LDL) und etwa 6% an Albumin gebunden [CIBAVision1999,CIBAVision2000]. Laut Hersteller beträgt die Plasmahalbwertszeit etwa 4-7 Stunden. Die Elimination erfolgt vorwiegend hepatisch mit der Galle [CIBAVision1999, CIBAVision2000, Sternberg1996].

##### **Zulassungsstatus von Verteporfin**

Für Verteporfin wurde von CIBA Vision Europe bei der Europäische Union ein Zulassungsantrag für die Indikation 'Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration bei Patienten mit überwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen' gestellt (EU-Verordnung 2309/93 im zentralen Verfahren [von-Herrath1998, EMEA2000]). Die offizielle Zulassung (Final Commission Decision) durch die EU-Kommission wurde am 28. August 2000 für die genannte Indikation erteilt. Eine in diesem Verfahren erteilte Zulassung gilt gleichzeitig für Deutschland. Ein Antrag auf Indikationserweiterung zur Behandlung der pathologischen Myopie mit Verteporfin wurde von CIBA Vision bis zum 11. August laut BFArM nicht gestellt.

Verteporfin wurde in der Schweiz am 15. Dezember 1999 zugelassen. Die Indikation ist mit der Zulassungsindikation der EMEA identisch. [Eidgenöss2000, CIBAVision2000F]. Die Zulassung in den USA erfolgte am 12. April 2000 [FDA2000, FDA2000A]. In Kanada wurde die Zulassung am 31. Mai 2000 nach Beratung durch das Therapeutic Products Programme of Health Canada erteilt [QLT2000, CIBAVision2000F]. Zudem sei das Medikament auf Malta (24. März 2000), in Brasilien (6. Juni 2000) und Argentinien (17. Mai 2000) zugelassen worden [CIBAVision2000F]. Die Zulassung sei beantragt für Australien, Neuseeland, Norwegen, Island und Indien [QLT2000].

Ein Antrag auf Indikationserweiterung (supplemental new drug application, sNDA) für die pathologische Myopie sowie für weitere Indikationen (okuläres Histoplasmose-syndrom, idiopathische CNV und weitere) wurde vom Hersteller am 14. August 2000 bei der FDA gestellt.

Eine ergänzende internationale Recherche des Arbeitsausschusses vom 17.07.2000 zeigte, dass Verteporfin derzeit bei einer Vielzahl weiterer Indikationen diskutiert oder experimentell erprobt wird, u.a. bei Aids, diabetischer Retinopathie, Hauttumoren, Psoriasis, Rheumatoider Arthritis und Multipler Sklerose. Die Ergebnisse der Recherche sind in Anhang 12.4 abgebildet.

## **Klinische Voraussetzungen zur PDT mit Verteporfin**

Vor einer Photodynamischen Therapie mit Verteporfin ist nach Angaben des Herstellers CIBA Vision und des TAP-Studienprotokolls eine ophthalmoskopische Untersuchung mit Bilddokumentation sowie eine Fluoreszenzangiographie zur Therapieplanung notwendig [TAPstudygroup1999, CIBAvision1999, CIBAvision2000C]. Die Gültigkeit des angiografischen Befundes zur Laserkoagulationsplanung liegt bei maximal 4 Tagen (96h) nach Richtlinien der MPS-Group [MPSgroup1991].

Bezüglich der Eignung eines Patienten zur PDT verlangen die TAP-Kriterien eine bestkorrigierte Sehschärfe zwischen 0,5 bis 0,1, subfoveale Lokalisation der CNV auf dem Boden einer AMD, den Nachweis klassischer CNV-Anteile (okkulte Anteile und Blut dürfen vorhanden sein) sowie eine maximale CNV-Ausdehnung von 5400  $\mu\text{m}$ . Aus den Einjahresergebnissen wird die Indikationsbegrenzung auf vorwiegend klassische CNV bei AMD abgeleitet [Arens2000A, DOG2000]. Die Ergebnisse der ersten Studie zur klinischen Wirksamkeit (TAP-Studie) beziehen sich auf Patienten über 50 Jahre, wobei auch vorkoagulierte Patienten beteiligt wurden [TAPstudygroup1999]. Der Hersteller gibt als absolute Kontraindikationen eine bestehende Porphyrie und bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Verteporfin oder einen der Hilfsstoffe, sowie als relative Kontraindikationen mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen an [CIBAvision1999].

## **Behandlungsschema der PDT mit Verteporfin**

Als derzeitiges Behandlungsschema für chorioidale Neovaskularisationen bei AMD können nach Aussage der wissenschaftlichen Arbeitsgruppen und des Herstellers die Anwendungsbestimmungen der TAP-Studie herangezogen werden [Schmidt-Erfurth1998, TAPstudygroup1999, CIBAvision1999, CIBAvision2000C].

Am Behandlungstag wird Verteporfin mit einer Dosierung von 6  $\text{mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche, gelöst in 30 ml Infusionslösung in einer 10-minütigen intravenösen Infusion verabreicht.

Die Lichtaktivierung des Photosensitizers beginnt 15 Minuten nach Beginn der Infusion. Dazu wird mittels Niedrigenergielaser (Diodenlaser) erzeugtes Rotlicht der Wellenlänge 689 nm mit Hilfe einer auf die Spaltlampe montierten Glasfaseroptik und unter Verwendung eines geeigneten Kontaktglases (Entspiegelung für die Wellenlänge 689 nm) auf die chorioidale neovaskuläre Läsion gerichtet. Bei der empfohlenen Dosisleistung des Lasersystems von 600  $\text{mW}/\text{cm}^2$  dauert es 83 Sekunden, um die benötigte Herddosis von 50  $\text{J}/\text{cm}^2$  zu applizieren.

Die größte lineare Ausdehnung der chorioidalen neovaskulären Läsion wird durch das Ergebnis der Fluoreszenzangiographie und Fundusphotographien festgelegt. Alle Gefäßneubildungen, Blut und / oder blockierte Fluoreszenz sollten durch den Lichtstrahl erfasst werden. Um auch die Behandlung von schlecht abgrenzbaren Läsionen zu gewährleisten, sollte die sichtbare Läsion und ein zusätzlicher Randbereich von 500  $\mu\text{m}$  erfasst werden. Der nasale Eckpunkt des Behandlungsstrahls muss mindestens 200  $\mu\text{m}$  vom temporalen Eckpunkt der Papille entfernt sein. Für die Behandlung einer Läsion, die grösser ist als die bestrahlbare Fläche, sollte der Lichtstrahl den am meisten betroffenen Teil der Läsion abdecken [TAPstudygroup1999].

Wenn beide Augen behandelt werden sollen, darf die Lichtapplikation für das zweite Auge direkt nach der Lichtapplikation des ersten Auges erfolgen, jedoch nicht später als 20 Minuten nach Beginn der Infusion (ciba99). Die Patienten sollten alle drei Monate nachkontrolliert werden. Im Falle einer wiederauftretenden CNV-Leckage sollte die PDT-Behandlung wiederholt werden [TAPstudygroup1999, Sickenberg2000, Miller1999].

## 8. Indikationen

Die Therapiemethode der Photodynamischen Therapie (PDT) wurde bzw. wird bei ophthalmologischen Erkrankungen vor allem bei folgenden Indikationen in klinischen Studien erprobt:

- 1) Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)  
mit chorioidalen Neovaskularisationen
- 2) Pathologische Myopie (PM)  
mit chorioidalen Neovaskularisationen
- 3) Okuläres Histoplasmosesyndrom (OHS)  
mit chorioidalen Neovaskularisationen
- 4) Chorioidale Neovaskularisationen  
anderer Genese und idiopathische CNV

Die Beratungen des Ausschusses bezogen sich schwerpunktmäßig auf die Indikation altersabhängige Makuladegeneration (AMD) mit chorioidalen Neovaskularisationen, da zum Einsatz bei dieser Erkrankung eine arzneimittelrechtliche Zulassung des Verteporfins vorliegt. Da derzeit laufende Studien sich auch mit anderen möglichen Indikationen befassen, bei denen CNV auftreten können, sind diese Indikationen im Folgenden ebenfalls dargestellt. Bei der Darstellung dieser Indikationen werden gleichzeitig die Therapieoptionen beschrieben, die der Ausschuss in seine Diskussion einbezogen hat.

### **8.1. Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) mit chorioidalen Neovaskularisationen**

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) gilt in entwickelten Ländern als die Hauptursache des Visusverlustes bei Personen ab dem 60. Lebensjahr. Als Synonyme werden auch die Bezeichnungen altersabhängige oder senile Makuladegeneration, Age-Related Macular Degeneration (AMD, ARM, ARMD) oder Senile Macular Degeneration (SMD) verwendet [Fine2000, Kanski1996, Kirchhoff2000, Hansen1997, Klaver1998, Pauleikoff2000]. Im weiteren Verlauf wird der von den deutschen Fachgesellschaften in ihrer gemeinsamen Stellungnahme [Gabel2000] verwendete Begriff der *altersabhängigen* Makuladegeneration verwendet.

#### **Risikofaktoren der AMD**

Als gesicherte Risikofaktoren gelten ein Patientenalter über 60 Jahre, positive Familienanamnese, Rauchen, Antioxidantien / Zink-Mangel sowie Hellhäutigkeit. Als weitere Risikofaktoren werden diskutiert: weibliches Geschlecht, helle Farbe der Iris, KHK, hohe Sonnenlichtexposition [Bressler1995A, Das1999, Fine2000]. Als Kriterien für eine schlechte Prognose werden in der Literatur genannt: mehr als 5 Drusen, große (>63 µm) Drusen, Pigmentablagerungen und arterieller Hypertonus [Kanski1996]. Es besteht keine sichere Assoziation der AMD zum Alkoholkonsum [Klein1997, Kanski1996, Klein1992].

#### **Stadieneinteilung der AMD**

Es existieren mehrere Klassifikationsvorschläge, so von Bressler [Bressler1989], Klein [Klein1992] und der International ARM Epidemiological Study Group [Bird1995].

##### Frühe Stadien der AMD

Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition der frühen Stadien der AMD [Kanski 1996A]. Bei klinisch zumeist minimaler oder fehlender Visusbeeinträchtigung werden bei der Frühform der AMD allgemein großen Drusen (>63 µm), sog. weiche Drusen und Anomalitäten des retinalen Pigmentepithels mit Pigmentveränderungen beschrieben [Fine2000, Kanski1996A, Hansen1997, Bird1995]. Kleine Drusen unter 63 µm einseitig oder beidseits bei Personen über dem 50. Lebensjahr gelten dagegen als regelnsprechend.

##### Späte Stadien der AMD

Nach der International ARM Epidemiological Study Group sowie den Richtlinien der American Academy of Ophthalmology (AAO) [Bird1995, AAO1998] werden unterschieden :

1. Trockene oder atrophische Form (dry-AMD) ohne Leckagezeichen  
Geografische Atrophie als fortgeschrittenes Stadium
2. Exsudative oder feuchte Form (wet-AMD) mit Leckagezeichen
  - ohne chorioidealen Neovaskularisationen
  - mit chorioidealen Neovaskularisationen (CNV)

Als weitere Komplikation werden seröse Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPE) mit oder ohne Einblutung beschrieben. Die disciforme Narbe markiert das Endstadium der Erkrankung [Fine2000, Kanski1996A, Hansen1997].

Die chorioidalen Neovaskularisationen werden unterschieden in rein klassische CNV, überwiegend klassische CNV und rein okkulte Läsionen. Die Lage der CNV-Läsion wird unterschieden in extrafoveale, juxtafoveale und subfoveale CNV.

## Epidemiologie der AMD

Zur Häufigkeit des Krankheitsbildes der AMD bestehen in der Literatur unterschiedliche Angaben. Als Erklärung werden Unterschiede im diagnostischen Verfahren, in den Stadiendefinitionen und in den Altersprofilen der verschiedenen Studien angegeben [Mitchell1995].

Die Prävalenzangaben der drei in der Tabelle beschriebenen Studien können wegen vergleichbarer Altersgruppen, ethnischer Verteilung und diagnostischem Vorgehen (WARMGS-Kriterien) verglichen werden: die 'Blue Mountains Eye Study', die 'Rotterdam Eye Study' und die 'Beaver Dam Eye Study'. Die Ergebnisse der NHANES I Studie (1982) und die Daten der Framingham-Studie (1980) können wegen abweichender Stadiendefinitionen und Altersstraten nicht einbezogen werden.

Studiename, Autor	Ort, Land	Stichprobe	Teilnahmen
Blue Mountains Eye Study (Michell, 1995)	Blue Mountains Area West of Sydney, AU	4433	3654 (82,4%)
Rotterdam Eye Study (Vingerling, 1994)	Vorort von Rotterdam, NL	10191	6251 (61,3%)
Beaver Dam Eye Study (Klein, 1991)	City of Beaver Dam, Wisconsin, USA	5925	4926 (83,1%)

Tabelle : Epidemiologische Studien mit Prävalenzangaben zur AMD

### Häufigkeiten von AMD-Frühestadien

Die Häufigkeiten der Frühform der AMD sind im Folgenden dargestellt. Die Stadiendefinitionen werden für die drei Studien als vergleichbar angegeben [Michell1995].

AMD-Frühestadien	Alter:	43-49	49-54	55-64	65-74	75-84	>85
Blue Mountains			1,3%	2,6%	8,5%	15,5%	28%
Rotterdam				4,8%	6,5%	10,8%	17%
Beaver Dam		8,4%		13,8%	18%		29,7%

Tabelle: Prozentuale Häufigkeiten von AMD-Frühestadien

### Häufigkeiten von AMD-Spätstadien

Die Häufigkeiten der trockenen und feuchten Spätformen sind im Folgenden aufgelistet. Auch hier werden die Stadiendefinitionen als vergleichbar angegeben [Michell 1995]:

Beaver-Dam Studie : ( 43-84 Jährige ) 1,6 %  
 Blue-Mountains Studie : ( ab 49 Jährige ) 1,9 %  
 Rotterdam Studie : ( ab 55 Jährige ) 1,7 %

AMD-Spätstadien	Alter:	43-49	49-54	55-64	65-74	75-86	>85
Blue Mountains			0%	0,2%	0,7%	5,7%	18,5%
Rotterdam				0,2%	0,8%	3,7%	11%
Beaver Dam		0,1%		0,6%	1,4%		7,1%

Tabelle: Prozentuale Häufigkeiten von AMD-Spätstadien

### Häufigkeiten der feuchten AMD-Spätform

Die feuchte Form der Spät-AMD überwiegt etwa in einer 2:1 Relation gegenüber der atrophischen Form der Spät-AMD in allen drei Studienpopulationen [Mitchell1995].

Die Prävalenzangaben für die feuchten Spät-AMD in der Literatur schwanken zwischen 0,5% in der Chesapeake-Bay-Population [Bressler1989] und 1,5% in der Framingham-Population [Leibowitz1980]. Niedrigere Raten werden für Farbige und Hispanics vermutet [Cruickshanks1997].

Die Inzidenzaussagen in der Literatur sind ebenfalls uneinheitlich. Die 5-Jahresinzidenz der exsudativen Spät-AMD wird in der Beaver Dam Studie mit 0,6% angegeben [Klein1992]. Die Erblindungsinzidenzen in Deutschland wurden für Bayern aus Blindengeldakten des Jahres 1986 auf 5 / 100.000 geschätzt [Krumpatzki1992]. Für Hessen wurde aus Blindengeldakten des Jahres 1996 ebenfalls eine Erblindungsinzidenz von 5 / 100.000 geschätzt [Gräf1999].

### Häufigkeit der klassischen CNV bei AMD

Die Angaben zu den Häufigkeiten von klassischen Neovaskularisationen bei der feuchten Form der AMD schwanken in der Literatur von etwa 10% bis 40%. Moissejev publizierte eine Fallserie von 100 Augen mit exsudativer AMD. Es hatten 37 Augen klassische CNV, 18 Augen okkulte CNV und 7 Augen kombinierte CNV-Läsionen. Von den 37 klassischen CNV-Läsionen waren 22 subfoveal lokalisiert (60%)[Moissejev1995].

In einer anderen Fallserie an 67 weißen US-Amerikanern betrug der Anteil klassischer CNV 13%, klassische und okkulte CNV 3% sowie okkulte CNV 81%. Die klassischen CNV waren in 3% subfoveal gelegen [Freund1993].

Grey beschrieb einen Anteil von von 20% gut abgrenzbarer klassischer CNV-Läsionen bei feuchter AMD bei 455 Augen [Grey1979].

Eine zusammenfassende Übersicht mit einer Kalkulation der Erkrankungsraten der AMD für Deutschland wird in Kapitel 9.4.1 dargestellt.

## Pathophysiologie der AMD

Bei der AMD kommt es bereits in frühen Stadien in der Bruch-Membran zur diffusen Akkumulation von azellulärer Lipofuscingranula aus dem retinalen Pigmentepithel (RPE). Die lokale Ansammlung wird als Druse erkennbar. Es wird hierfür eine alterierte Clearancefunktion unbekannter Ursache postuliert. Der Lipidgehalt der Druse scheint mit der Progredienz der Grunderkrankung zu korrelieren, lipidreiche Drusen neigen dazu zu konfluieren. Durch Defekte der Bruch-Membran wachsen Neovaskularisationen chorioidalen Ursprungs in den subretinalen Raum zwischen Bruch-Membran und RPE [Kanski1996, Oshinski1996, Pauleikhoff2000].

## Spontanverlauf der AMD

Die AMD ist im Frühstadium symptomlos [Kanski1996, Fine2000]. Die Gestalt der im Frühstadium ophthalmologisch erkennbaren Drusen ist prognoserelevant. Harte Drusen haben ein erhöhtes Risiko einer geografischen Atrophie, weiche Drusen mit unscharfer Begrenzung gehen mit der Gefahr der Progression in eine feuchte AMD einher.

Im Spätstadium der AMD kann sowohl die trockene als auch die feuchte Verlaufsform zum Visusverlust führen. Bei der trockenen Form kommt es zur langsamen progredienten Atrophie des retinalen Pigmentepithels und dadurch zur Schädigung der Photorezeptoren, wobei der zentrale Visus bei der atrophischen Form länger erhalten bleibt. Bei der feuchten AMD ist das Risiko eines raschen Visusverlustes am größten. Wenn im Verlauf der feuchten Spät-AMD subfoveoläre CNV auftreten, ist die Gefahr einer Erblindung innerhalb der nächsten 2 Jahren sehr hoch. 80% der Erblindungen von AMD Patienten werden in dieser Gruppe beschrieben [Bressler1982]. Der Befall eines Auges mit CNV stellt eine Prädisposition für das andere Auge dar [Kanski1996, Fine2000].

## Klinik der AMD

Für die Klinik der AMD wurde der Begriff der 'sozialen Erblindung' geprägt.

Bei immer stärker verminderter Sehschärfe mit Problemen beim Lesen, Orientieren in fremder Umgebung, Geldzählen und sonstigen Verrichtungen des Alltags, bleibt der periphere Visus erhalten. Das zentrale Sehen wirkt verdeckt (positives Skotom) im Gegensatz zum negativen Skotom (Loch) bei Verletzung des Sehnerven [Kanski1996, Fine2000]. Der rasche Visusverlust kann sich mit plötzlichem zentralen Verzerrtsehen, den sog. Metamorphopsien, abkündigen. Weiterhin können visuelle Phänomene im Sinne einer Mikropsie (Bildgrößenabnahme) oder Makropsie (Bildvergrößerung) auftreten.

## Diagnostik der AMD

Die prätherapeutische Diagnostik vor einer Laserkoagulation wird in den MPS-Richtlinien beschrieben [MPSgroup1991]. Zur regelmäßigen Selbstkontrolle von Risikopatienten (neuaufretende Metamorphopsien) sowie als Screeninguntersuchung wird das Amsler-Netz eingesetzt [Kanski1996].

Zur standardisierten Bestimmung der Sehschärfe und der Kontrastsensitivität werden Sehtafeln eingesetzt, die in fest vorgegebenen Abständen gelesen werden müssen. Die ETDRS-Tafeln (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group) dienen der Bestimmung der Sehschärfe. Jeweils fünf Buchstaben gleicher Größe bilden eine Zeile. Der Visusverlust von 3 Zeilen bedeutet eine Halbierung der Sehschärfe.

Mit der Pelli-Robson-Tafel kann die Kontrastsensitivität bestimmt werden. Auf dieser Tafel befinden sich gleichgroße Buchstabengruppen mit abnehmendem Kontrast. Zur regelmäßigen Selbstkontrolle von Risikopatienten (neu auftretende Metamorphopsien) und auch zur Screening-Untersuchung wird das Amsler-Netz eingesetzt [Kanski1996].

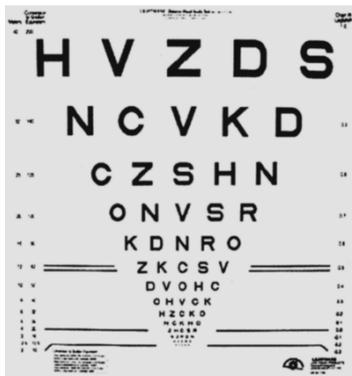


Abb. 3) ETDRS-Tafel

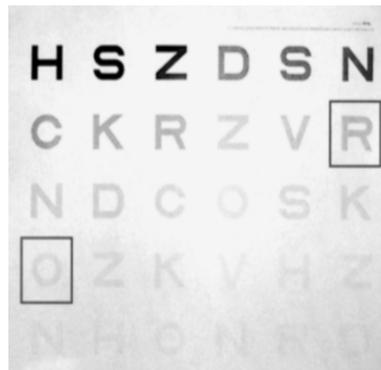


Abb. 4) Pelli-Robson-Tafel

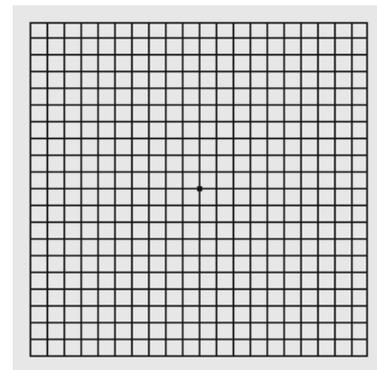


Abb. 5) Amsler Netz

Die Fluoreszenzangiografie wird in der Literatur als Standardverfahren zur Entdeckung und genauen Lokalisation von CNV angegeben. Laut BVA-Leitlinie 12/98 besteht die Indikation zur Fluoreszenzangiografie bei der AMD [BVA1998]:

- bei Visusminderung mit Metamorphopsien und / oder
- klinischen Anhaltspunkten für exsudative Veränderungen der Macula und/oder
- zur Kontrolle nach Laserkoagulation.

Die Indozyanin grün-(ICG)-Angiografie dient der Ergänzung der konventionellen Fluoreszenzangiografie bei okkulten und schlecht umschriebenen Membranen. Die Indikation laut BVA-Leitlinie 12/98 besteht unter Umständen bei Verdacht auf eine vaskularisierte Pigmentepithelabhebung oder beim okkulten Typ einer CNV.

## **Therapieansätze bei AMD**

### Laserkoagulationstherapie der AMD

Die Laserkoagulation beruht auf einem lokalisierten thermischen Effekt. Es werden Argon- und Kryptonlaser eingesetzt [Gloor1989A]. Haupteinsatzgebiet im Bereich der Netzhaut ist die Zerstörung retinaler mikrovaskulärer Anomalien bei der diabetischen Retinopathie und die Koagulation chorioidaler Gefäßneubildungen bei der AMD.

Die Dauer pro Bestrahlung variiert zwischen 0,1 und 0,05 Sekunden, wobei die applizierte Lichtdosis zu einem sichtbaren Koagulationsnekroseherd führt [Kanski1996].

Die Laserkoagulation von Gefäßveränderungen der Netzhaut und Aderhaut geht mit der obligaten Zerstörung der retinalen Photorezeptoren, der Ganglienzellschicht und des retinalen Pigmentepithels einher [Wu1999].

Bereits 1982 zeigte eine prospektive randomisierte Studie, dass die einmalige Laserung extrafovealer CNV bei AMD nach 18 Monaten einen schweren Visusverlust bei 45% mehr Patienten als in der unbehandelten Kontrollgruppe verhindern konnte [MPSgroup1982].

Bei AMD mit juxtafovealen CNV verhinderte die Laserkoagulation bei 9% mehr Patienten als in der unbehandelten Kontrollgruppe über 3 Jahre hinweg einen schweren Sehschärfeverlust. Hypertensive Patienten profitierten nicht von der Laserung [MPSgroup1990]. Die Aussagekraft der Studie wurde durch ein Follow-Up von lediglich 69% gemindert.

Bei subfovealen CNV am lasernaiven Auge führte die Laserkoagulation in einer prospektiven randomisierten Studie nach 2 Jahren zu 17% und nach 4 Jahren zu 25% weniger schweren Sehschärfeverlusten als in der unbehandelten Kontrollgruppe. Auch die Aussagekraft dieser Ergebnisse war durch ein 2-Jahres Follow-Up von 62% und ein 4-Jahres Follow-Up von 44% gemindert [MPSgroup1993].

Kurzfristig kam es nach Laserkoagulation von subfovealen CNV häufiger zum schweren Sehschärfeverlust nach 3 Monaten (in 20% der Behandlungsfälle verglichen mit 11% der Nichtbehandelten) [MPSgroup1991A, MPSgroup1993].

Erst nach etwa 9 bis 12 Monaten waren rechnerisch in der Lasertherapiegruppe und in der Kontrollgruppe gleich viele schwere Sehschärfeverluste vorhanden.

Die Laserung nahm einen Sehschärfeverlust vorweg, der innerhalb der nächsten Monate mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgetreten wäre, konnte diesen Status aber über mindestens 4 Jahre halten, während sich der Visus bei den Nichtgelaserten weiter verschlechterte.

Bei subfovealen CNV-Rezidiven nach Laserung konnte eine erneute Laserkoagulation in einer prospektiven randomisierten Studie über 3 Jahre 24% schwere Sehschärfeverluste verhindern. Das Studien-Follow-Up von 53% beeinträchtigte die Aussagekraft dieser Ergebnisse [MPSgroup1982, MPSgroup1991B, MPSgroup1993].

Es kann jedoch nur ein geringer Teil der Patienten laserkoaguliert werden. In einer Fallserie mit 100 Augen durften bei Befolgung der MPS-Richtlinien nur 26% der Patienten mit feuchter AMD gelasert werden [Moisseiev95]. In einer weiteren Fallserie mit 67 weißen US-Bürgern mit feuchter AMD waren nach MPS-Kriterien nur 12% laserkoagulierbar [Freund1993]. Mehrere Studien zeigen, dass hypertensive Patienten von einer Laserung kaum profitieren [MPSgroup1994, Jampol1993].

Zusammenfassend scheint die Laserkoagulation bei AMD mit subfovealen CNV wirksam zu sein. Höchstens ein Viertel aller AMD-Patienten mit subfovealen CNV sind nach MPS-Kriterien lasergeeignet. In einer Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften für Augenheilkunde [Gabel2000] wird bezüglich der Laserkoagulationstherapie ausgeführt, 'dass diese Methode für die Behandlung der zentral unter der Netzhautmitte gelegenen Gefäßwucherungen weltweit keine klinische Akzeptanz gefunden (hat)'.

### Strahlentherapie bei AMD

Eine aktuelle randomisierte maskierte Multicenterstudie zeigt ein Jahr nach Radiatio mit 8 x 2 Gray keinen Unterschied bezüglich der Restsehschärfe [RADStudy1999].

Die Ergebnisse kontrollierter Studien bezüglich des Visusverlustes [RADStudy1999, Anders1998, Tholen1998] werden in wissenschaftlichen Reviews als uneinheitlich und unzureichend bewertet. Es seien weder die optimale Bestrahlungsart (Einzeldosis-Protonen-Bestrahlung oder fraktionierte Gammabestrahlung) noch die optimale Strahlendosis bekannt. In den Reviews besteht größtenteils Konsens bezüglich der Notwendigkeit weiterer randomisierter kontrollierter Studien [Archambeau1998, Berson1999].

Die Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften für Augenheilkunde [Gabel2000] erklärt diesbezüglich, die Strahlentherapie der AMD 'hat inzwischen in kontrollierten klinischen Studien keinen Erfolg erzielen können'.

### Medikamentöse Therapieansätze bei AMD

Bisher konnte für keinen medikamentösen Therapieansatz die Langzeit-Wirksamkeit in kontrollierten klinischen Studien belegt werden. Interferon alfa-2a führte zu beschleunigtem Visusverlust [PTMDSgroup1997, Thomas1993]. Für Steroide ist ebenfalls keine gesicherte Wirkung nachgewiesen [Challa1998, Teichmann1997]. Weitere Substanzen wurden zur Behandlung der AMD eingesetzt, wie Ginkgo biloba [Clostre1996] und Pentoxifyllin [Kruger1998].

### Weitere experimentelle Therapieansätze bei AMD

Für die retinale Translokations-OP, Retinatransplantation, submakuläre Chirurgie [Ciulla1998, Loffe1996] sowie für die Laserung von Drusen [Abdelsalam1999, Little1997] im AMD-Frühstadium und für die extrakorporale Hämorheotherapie [Brunner1999, Brunner1996, Luke2000] liegen keine Langzeitergebnisse aus kontrollierten Studien vor.

Außerdem werden mehrere kombinierte konservative Therapieverfahren propagiert, für die ebenfalls keine Langzeitergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien vorliegen [Sradj1992, Teichmann1993].

### Die Photodynamische Therapie bei der AMD

Für die als Beratungsthema beantragte Photodynamische Therapie (PDT) liegen derzeit die publizierten Einjahresergebnisse sowie die noch unveröffentlichten Zweijahresergebnisse aus einer Phase-III-Studie (TAP-Studie [TAPstudy1999, TAPstudy2000]) vor. Eine ausführliche Analyse dieser Studie findet sich in Kapitel 12.2.1.

HTA-Berichte oder Leitlinien, welche die PDT bei dieser Indikation belegen oder empfehlen, liegen z.Zt. noch nicht vor. Die an den Bundesausschuss gerichteten Stellungnahmen sprechen sich für die Anwendung der PDT bei der eingeschränkten Indikation aus, die in der TAP-Studie belegt wurde.

## 8.2. Die pathologische Myopie (PM) mit chorioidalen Neovaskularisationen

Die PM ist eine der Hauptursachen von Sehschwäche und Erblindung bei jungen Menschen in entwickelten Ländern und die siebthäufigste Ursache für Blindheit weltweit. Sie ist definiert als starke Kurzsichtigkeit (mehr als -6 Dioptrien). Synonym werden folgende Bezeichnungen verwendet: degenerative Myopie, progressive Myopie, perniciose Myopie, maligne Myopie, komplizierte Myopie [Curtin1988].

### Epidemiologie der PM

Die Prävalenz der Kurzsichtigkeit (Myopie) wird in verschiedenen Populationen mit etwa 20% angegeben [Kanski1996, Grossniklaus1992]. Etwa 6 - 18% aller Myopien haben mehr als -6 Dioptrien und zählen damit zu den pathologischen Myopien (PM).

Die Prävalenz der pathologischen Myopie in der amerikanischen Bevölkerung wird von [Curtin1988, Curtin1988A] auf etwa 2% geschätzt. Die PM wird für Frauen häufiger beschrieben als für Männer.

Von allen Patienten, die an einer pathologischen Myopie leiden, entwickeln nach Angaben der Literatur nur etwa 5,2% (4-11%) chorioidale Neovaskularisationen (CNV) im Sinne einer neovaskulären PM. Von diesen CNV sind etwa 75% bei der Erstdiagnose subfoveal gelegen [Grossniklaus1992A].

62% aller CNV treten bei Patienten unter dem 50. Lebensjahr auf, wobei das mittlere Alter mit 38 Jahren angegeben wird [Cohen1996]. Von den Komplikationen einer neovaskulären pathologischen Myopie sind somit fast ausschließlich die erwerbstätigen Altersgruppen in der Bevölkerung betroffen. Das Krankheitsbild tendiert zum bilateralen Auftreten.

Bezüglich der Inzidenz der PM liegen für Deutschland nur Erblindungs-Inzidenzen infolge einer PM vor. Für Bayern ermittelte [Krumpatzki1992] in 1986 aus Blindengeldakten eine Erblindungs-Inzidenz bei PM von 1,6 / 100.000, für Hessen ermittelte [Gräf1999] in 1996 aus Blindengeldakten eine Erblindungs-Inzidenz bei PM von 0,7 / 100.000.

### Klinik der PM

Mit dem übernormalen Längenwachstum des Augapfels im jungen Erwachsenenalter geht die Gefahr des sukzessiven Visusverlustes einher [Cohen1996, Avila1984].

Zum Spontanverlauf der pathologischen Myopie sind in der Literatur unterschiedliche Angaben zu finden. Bei der neovaskulären PM ist im Zeitraum von 10 Jahren in 52% mit einer Visusreduktion und in 44% mit einer Erblindung zu rechnen [Hotchkiss1981]. Die Daten von Fried [Fried1981] mit Visusstabilisierungen ohne Erblindung in 63% haben wegen zu geringer Follow-Up Raten deutlich weniger Gewicht. Der Verlauf der neovaskulären PM ist selbstlimitierend [Avila1984]. Nach dem Auftreten von CNV kommt es zu einer raschen initialen Visusreduktion. Nach einer Visusstabilisierung für etwa 2 Jahre kann jedoch eine weitere Visusreduktion auftreten [Secretan1997].

## Pathophysiologie der PM

Die pathologische Myopie (PM) geht mit einer excessiven axialen Länge des Augapfels (>26mm) und mit den klinischen Zeichen der starken Kurzsichtigkeit einher. Das okuläre Volumen bei PM ist um mehr als 50% erhöht [Avila1984, Secretain1994]. Es entsteht eine Dysproportion zwischen skleraler Hülle und der chorioidalen und retinalen Häute durch eine progrediente Distension mit Atrophie der hinteren Augenabschnitte [Curtin1988]. Eine Blutflussverlangsamung in den Chorioidalgefäßen wurde beschrieben [Avila1984]. Als Fuchs'scher Fleck werden hyperpigmentierte subretinale Läsionen am zentralen Augenhintergrund bei Augen mit pathologischer Myopie bezeichnet. Der Fuchs'sche Fleck wird als CNV-Endstadium gedeutet [Curtin1988]. Die Pathogenese chorioidaler Neovaskularisationen bei der PM ist ungeklärt, genetische sowie Umweltfaktoren sollen eine Rolle spielen [Curtin1988]. Lineare Brüche der Bruch-Membran werden als Lacksprünge (lacquer cracks) bezeichnet. Bei diesen Brüchen wird eine Prädisposition zu CNV in über 80% beschrieben [Avila1984]. Avila postulierte [Avila1984] als Ursache für den Visusverlust bei PM eher die retino-chorioidale Degeneration als die Progression der CNV-Membranen.

## Diagnostik der PM

Ophthalmoskopisch sind im Frühstadium der PM Inseln chorioidaler Atrophie am hinteren Augenpol nachzuweisen. Im Verlauf werden Lacksprünge als Prädilektionsstellen für Blutungen und CNV beschrieben [Kanski1996]. Als Nachweis von CNV-Läsionen dient die Fluoreszenzangiografie. Die ICG-Angiografie soll retrobulbäre Arterien besser identifizieren und die CNV-Identifikation in Hämorrhagien erleichtern [Quaranta1996].

## Therapieansätze der PM

### Lasertherapie:

Die Laserkoagulation ist für die Therapie juxtafovealer und extrafovealer chorioidaler Neovaskularisationen eingehend beschrieben [Secretain1997]. Eine Laserkoagulation von CNV bei PM scheint danach mittelfristig sinnvoll, wobei Spätergebnisse nach 8 Jahren keinen Vorteil mehr zeigen. Die Laserkoagulation führte auch in einer weiteren Studie in den ersten 2 - 3 Jahren zur Stabilisierung eines progredienten Visusverlustes [Pece1994].

Narbenausdehnung nach Laserung wurden wiederholt beschrieben [Pece1994, Oshima1998]. In einer Fallserie über 5 Jahre bei 128 Patienten mit PM trat eine Narbenvergrößerung nach Laserung in 96% der Fälle auf. Thermische Schäden durch Laserkoagulation werden als Grund für diese Narbenausdehnung nach Lasertherapie vermutet [Avila1984].

Rezidive nach Laserkoagulation sind häufig. In einer retrospektiven Untersuchung im Zeitraum von 10 Jahren bei 100 Patienten mit PM kam es zu 72% CNV-Rezidiven [Sekretain1997]. In einer über ein Jahr beobachteten Fallserie zur Argonlaserung von 100 Augen mit CNV bei PM wurde eine Rate von 44% Rezidiven ermittelt [Branca1989].

### Die Photodynamische Therapie:

Die Photodynamische Therapie (PDT) befindet sich für die neovaskuläre PM in der Erprobung, Verteporfin oder andere Photosensitizer sind arzneimittelrechtlich für diese Indikation noch nicht zugelassen. Die Einjahresergebnisse einer Phase III Studie, der VIP-Studie [VIPStudy2000] liegen nur als unveröffentlichte Studiendaten vor. Die Studiendauer beträgt 2 Jahre mit Einjahres-Zwischenauswertung. Eine Analyse dieser Studie findet sich in Kapitel 9.

HTA-Berichte oder Leitlinien, welche die PDT bei dieser Indikation belegen oder empfehlen, liegen z.Zt. noch nicht vor. Die an den Bundesausschuss gerichteten Stellungnahmen sprechen sich für die Anwendung der PDT auch bei dieser Indikation aus und beziehen sich auf die bisher unveröffentlichten Daten der VIP-Studie.

Weitere Therapieansätze wie operative Membranexzision, Interferontherapie oder Röntgenbestrahlung sind in ihrer Wirksamkeit nicht evaluiert.

### **8.3. Das okuläre Histoplasmosesyndrom (OHS) mit chorioidalen Neovaskularisationen**

Das Krankheitsbild des Okulären Histoplasmosesyndroms (OHS) hat nach der Literatur in Deutschland keine Relevanz. Das typische Krankheitsbild wird in den Endemiegebieten der USA als Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome (POHS) bezeichnet und in Europa Pseudo-Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome (pseudo-POHS) genannt [Kanski1996].

#### **Epidemiologie des OHS**

OHS hat erhöhte Prävalenz in Gebieten mit endemischer Histoplasrose durch *Histoplasma capsulatum* in den USA (Mississippi-Ohio-Missouri-Flusstal). Ein OHS-identisches Krankheitsbild ist in England bekannt. In Europa ist *Histoplasma capsulatum* nicht endemisch [Cohen1996].

#### **Pathophysiologie des OHS**

Die Kochschen Postulate wurden bezüglich *Histoplasma capsulatum* für dieses Krankheitsbild auch in den Endemiegebieten der USA nicht zweifelsfrei belegt. In den USA gilt praktisch jedes entsprechende Krankheitsbild als Presumed-OHS (POHS).

Eine erhöhte Prävalenz von HLA-B7 bei betroffenen Personen wurde festgestellt. *Histoplasma capsulatum* ist in Europa nicht endemisch, serologische Tests bei Pseudo-POHS-Patienten sind negativ [Derosa1995, Kanski1996].

#### **Spontanverlauf und Klinik des OHS**

Das Krankheitsbild verläuft asymptomatisch bis zum Stadium der Makulopathie. Metamorphopsien treten bei RPE-Abhebung infolge CNV-Leckage oder Einblutungen im Spätstadium auf. Es kommt laut Literatur nur selten zu Rückbildungen [Kanski1996, Gutman1979]. Das relative Risiko eines schweren Sehschärfeverlustes im Spontanverlauf ohne Behandlung beträgt 3,6 innerhalb von 5 Jahren [MPSgroup1991C, MPSgroup1986].

#### **Diagnostik des OHS**

Ophthalmoskopisch werden typische Fundusveränderungen beschrieben [Kanski1996]:

- atrophische Histospots mit ausgestanzten chorioretinalen Narben,
- peripapilläre Atrophie,
- lineare Streifen chorioretinaler Atrophie,
- chorioidale Neovaskularisationen als Spätmanifestation.

Bei RPE-Abhebungen durch seriöse Leckage oder Einblutungen [Kanski1996] ist eine weiterführende Diagnostik einschließlich Angiografie indiziert.

## **Therapieansätze des OHS**

### Laserkoagulation:

Für die frühe Laserkoagulation des OHS / POHS ist keine Wirksamkeit belegt [Derosa1995].

In einer prospektiven randomisierten Studie bei Patienten mit neovaskulärem OHS reduzierte die Laserkoagulation extrafovealer CNV das Risiko eines schweren Visusverlustes. Nach fünf Jahren haben die nichtbehandelten Patienten in der Kontrollgruppe ein 3,6-fach erhöhtes Risiko für einen schweren Visusverlust. Rezidiv-CNV wurden bei 26% der Patienten innerhalb von fünf Jahren berichtet [MPSgroup1986, MPSgroup1991C]. Die Vollständigkeit der Laserung juxtafoveolärer CNV ist nach [MPSgroup1995] besonders bei diesem Krankheitsbild wichtig, um weiteren Sehschärfeverlust zu verhindern.

Die Richtlinien der MPS-Group empfehlen die Laserkoagulation für das neovaskuläre Stadium dieses Krankheitsbildes [MPSgroup1991].

### Die Photodynamische Therapie:

Die Photodynamische Therapie (PDT) befindet sich bei diesem Krankheitsbild in der klinischen Evaluation und ist hier als experimentell anzusehen [Sickenberg2000, CIBAvision2000G].

HTA-Berichte oder Leitlinien, welche die PDT bei dieser Indikation belegen oder empfehlen liegen z.Zt. noch nicht vor. Die an den Bundesausschuss gerichtete Stellungnahme der Arzneimittelhersteller spricht sich für die Anwendung der PDT bei dieser Indikation aus, die Stellungnahmen der DOG/BVA/RG benennt diese Indikation nicht.

## 8.4. Chorioidale Neovaskularisationen anderer Genese

Das Auftreten chorioidaler Neovaskularisationen (CNV) ist in der Literatur außer bei AMD oder PM in selteneren Fällen auch nach Augenverletzungen (posttraumatisch), bei 'Angioid streaks' und als idiopathische CNV beschrieben [Kanski1996, Cohen1996, Wood1990]. Betroffen seien zumeist Menschen unter 50 Jahren.

Beim Diabetes mellitus treten Gefäßveränderungen im Bereich der retinalen Gefäße auf. Chorioidale Gefäßneubildungen werden bei Diabetikern nicht beschrieben [Kanski1996, Hansen1997, Cohen1996].

### Epidemiologie

Epidemiologische Aussagen bezüglich der Prävalenz und der Inzidenz dieser Krankheitsbilder mit CNV waren in der Literatur nicht zu finden. Für die USA bestätigt [Cohen1996] deren Seltenheit. Für Deutschland fanden sich keine entsprechenden Angaben.

### Spontanverlauf und Klinik

Ein selbstlimitierender Krankheitsverlauf ist bei idiopathischen CNV beschrieben [Cleasby1976]. Inwieweit der Visusverlust bei Augenverletzungen auf das Vorhandensein posttraumatischer CNV zurückzuführen ist, geht aus der vorliegenden Literatur nicht hervor.

### Therapieansätze

#### Laserkoagulation:

Zur Laserkoagulationstherapie idiopathischer CNV liegen von der MPS-Group Untersuchungsergebnisse vor. In einer prospektiven randomisierten Studie bei 67 Patienten mit idiopathischen CNV reduzierte eine Laserkoagulation das Risiko eines schweren Visusverlustes innerhalb von fünf Jahren signifikant um das 2,3-fache gegenüber dem Spontanverlauf der Erkrankung [MPSgroup1986].

#### Die Photodynamische Therapie:

Die Photodynamische Therapie (PDT) befindet sich für die Indikationen 'Angioid streaks' und idiopathische CNV in der klinischen Evaluation und ist hier als experimentell anzusehen [Sickenberg2000, CIBAvision2000G].

HTA-Berichte oder Leitlinien, welche die PDT bei dieser Indikation belegen oder empfehlen, liegen z.Zt. noch nicht vor. Die an den Bundesausschuss gerichtete Stellungnahme der Arzneimittelhersteller spricht sich für die Anwendung der PDT bei den Indikationen 'Angioid streaks' und idiopathischer CNV aus, die Stellungnahmen der DOG/BVA/RG benennen diese Indikationen nicht.

## 9. Bewertung und Diskussion der wissenschaftlichen Unterlagen und Stellungnahmen

Sämtliche publizierte und verfügbare Literatur, die durch die Stellungnahmen benannt oder durch Eigenrecherchen des Arbeitsausschusses gefunden wurde, ist im Arbeitsausschuss diskutiert und bewertet worden. Über die in den Stellungnahmen benannte Literatur hinaus hat der Arbeitsausschuss eine eigene, zusätzliche Literaturrecherche durchgeführt, um eine möglichst vollständige Berücksichtigung der relevanten Literatur sicherzustellen.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und der ergänzenden eigenen Literaturrecherche hat der Ausschuss insgesamt folgende Unterlagen als maßgeblich angesehen, wobei auf tierexperimentelle Untersuchungen verzichtet wurde, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen als limitiert angesehen wird:

a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen	
<p>zugesandt zur 32. Sitzung</p>	<p><b><u>Therapiestudien zur PDT</u></b></p> <p>TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials -TAP report #1. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol 1999; 117(10):1329-1345.</p> <p>TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials - TAP Report #2. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol vorgelegt (Aussage Frau Prof.Schmidt-Erfurth).</p> <p>VIP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in pathologic myopia with verteporfin: one-year results of a randomized clinical trial - VIP Report #1. Ophthalmology vorgelegt (Aussage Frau Prof.Schmidt-Erfurth)</p> <p>Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Pournaras CJ, Zografos L, Piguët B et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic causes. Arch Ophthalmol 2000; 118(3):327-336.</p> <p>Miller JW, Schmidt EU, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua- H, Barbazetto I et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study [comment] [see comments]. Arch Ophthalmol 1999; 117(9):1161-1173.</p> <p>Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto- I, Gragoudas ES et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol 1999; 117(9):1177-1187.</p> <p>Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1998; 236(5):365-374.</p>
<p>zugesandt zur 32. Sitzung</p> <p>zugesandt zur 32. Sitzung</p>	<p><b><u>Verteporfin</u></b></p> <p>Ciba vision. Visudyne Produktinformation CIBA Vision AG. 2-12-1999.</p> <p>Ciba vision. NDA 21-119 Visudyne™ (verteporfin for injection). 2000.</p>
<p>zugesandt zur 32. Sitzung</p> <p>zugesandt zur 32. Sitzung</p>	<p><b><u>AMD-Übersichtsartikel</u></b></p> <p>Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2000; 342(7):483-492.</p> <p>Kirchhof B. Die altersabhängige Makuladegeneration. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97(21):A-1458-A-1462.</p> <p>Wormald R, Evans J, Smeeth L. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Library 2000; 2000(2).</p>
<p>zugesandt zur 32. Sitzung</p>	<p><b><u>Fluoreszenzangiografie</u></b></p> <p>Burk A, Burk R. Fluoreszenzangiographie. In: Checkliste Augenheilkunde, Anonymous Stuttgart, New York: Thieme, 1999, p. 77.</p>

9. Bewertung und Diskussion der wissenschaftlichen Unterlagen und Stellungnahmen

<p>zugesandt zur 32. Sitzung</p> <p>zugesandt zur 32. Sitzung</p>	<p>MPS-Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1991;(9):1242-1257.</p> <p>FDA. Meeting of the Ophthalmic Drugs Subcommittee of the Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee. 17-11-2000. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. (Auszug, Seiten 107-110)</p>
<p>zugesandt zur 32. Sitzung</p>	<p><b><u>Laserkoagulation und weitere Therapieverfahren der AMD</u></b></p> <p>MPS-Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1991;(9):1242-1257. (siehe unter Fluoreszenzangiografie (b))</p> <p>MPS-Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group [see comments]. Arch Ophthalmol 1991; 109(9):1220-1231.</p> <p>MPS-Group. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group [see comments]. Arch Ophthalmol 1991; 109(9):1232-1241.</p> <p>MPS-Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1993;(9):1200-1209.</p> <p>Bressler NM, Maguire MG, Murphy PL, Alexander J, Margherio R, Schachat AP et al. Macular scatter ('grid') laser treatment of poorly demarcated subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Results of a randomized pilot trial. Arch Ophthalmol 1996;(12):1456-1464.</p> <p>Guymer RH, Gross JM, Owens SL, Bird AC, Fitzke FW. Laser treatment in subjects with high-risk clinical features of age-related macular degeneration. Posterior pole appearance and retinal function. Arch Ophthalmol 1997; 115(5):595-603.</p> <p>RAD-Study. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology 1999;(12):2239-2247</p> <p>Ciulla TA, Danis RP, Harris A. Age-related macular degeneration: a review of experimental treatments. Surv Ophthalmol 1998; 43(2):134-146.</p>
<p>zugesandt zur 32. Sitzung</p>	<p><b><u>Pathologische Myopie</u></b></p> <p>Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. Am J Ophthalmol 1971; 1(1 Part 1):42-53</p> <p>Pece A, Brancato R, Avanza P, Camesasca F, Galli L. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in pathologic myopia: long-term results. Int Ophthalmol 1994; 18(6):339-344.</p> <p>Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, Coscas G. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. Eur J Ophthalmol 1997; 7(4):307-316.</p> <p>Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Pournaras CJ, Zografos L, Piguet B et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic causes. Arch Ophthalmol 2000; 118(3):327-336. (siehe unter Studien (d))</p> <p>Soubrane G, Coscas G. Chorioideale Neovaskularisationen bei degenerativer Myopie. Aktuelle Augenheilkunde 1994; 19:190-196.</p>
<p>zugesandt zur 32. Sitzung</p> <p>zugesandt zur 32. Sitzung</p> <p>zugesandt zur 32. Sitzung</p>	<p><b><u>Sozialökonomische Aspekte</u></b></p> <p>Pfau N, Kupsch S, Kern AO, Beske F. Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung von Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung in Deutschland.. IGSF - Institut für Gesundheits-System-Forschung, Kiel GmbH. 2000.</p> <p>Greiner RA, Frei A. Kosten der feuchten Form der altersbedingten Makuladegeneration in der Schweiz und ihre Behandlung mit der Photodynamischen Therapie mit Visudyne. 1999</p> <p>BVA, Arens CD. Zur Beantragung der Einführung einer neuen Behandlungsmethode in den Leistungskatalog der GKV: PDT bei feuchter AMD. KBV. 30.01.2000.</p>
<p><b>b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte</b></p>	<p>Es konnten keine Leitlinien, Konsensuspapiere oder HTA-Berichte identifiziert werden, welche die PDT als Therapieoption benennen</p>
<p><b>c) Gutachten und Stellungnahmen</b></p> <p>zugesandt zur 32. Sitzung</p> <p>zugesandt zur 32. Sitzung</p>	<p>Nebenwirkungsmeldung eines einzelnen Facharztes</p> <p>Retinologische Gesellschaft Herr Prof. Gabel, Regensburg Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) Herr Dr. Kraffel, Berlin</p>

zugesandt zur 32. Sitzung	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Herr Prof. Kampik, München CIBA Vision Vertriebs GmbH Frau Dr. Frankenberger, Großostheim Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)
zugesandt zur 32. Sitzung	PDT-Anwendergruppe zur Qualitätssicherung Herr Dr. Wiemer, Herr Dr. Kaulen, Berlin
zugesandt zur 32. Sitzung	Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV) Bundesgeschäftsstelle, Bonn
zugesandt zur 32. Sitzung	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS) Essen

Eine ausführliche Auswertung und Kritik der einzelnen Veröffentlichungen findet sich im Anhang 12.2. Die Ergebnisse der Auswertungen sind im folgenden Kapitel wiedergegeben.

## 9.1. Nutzen der Methode

### Vorliegende Phase-III-Studienergebnisse zur PDT mit Verteporfin

Bis August 2000 sind eine Phase III Studie (Doppelstudie) und vier Phase I-II Studien zur PDT mit Verteporfin bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes durch Literaturrecherche zugänglich. Die Publikation der Phase-III-Studie bezieht sich auf Einjahresergebnisse der PDT bei neovaskulärer AMD (BPD-OCR-002A und B, sogenannte TAP-Studie [TAPstudy1999]). Zusätzlich lagen Vorab-(Draft) Versionen der Zweijahresergebnisse dieser TAP-Studie (5.Überarbeitung) und die Einjahresergebnisse einer Phase-III-Studie über die PDT bei neovaskulärer pathologischer Myopie (BPD-OCR-003 PM, sog.VIP-Studie [VIPStudy2000]) in der siebten Überarbeitung vor.

Laut Aussage dieser Quellen waren in allen Studienprotokollen 'Advisory-Board-Reviews' vor Studienbeginn, ein 'Data and Safety Monitoring Committee', ein Zertifizierungsprozess für alle Untersucher sowie eine zentrale Auswertung der Angiografien nach den Richtlinien der MPS-Group vorgesehen. Die schriftliche Einwilligung des Patienten wurde verlangt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zentrum. Die Maskierung von Personal und Patient wurde vorgesehen. Es wurde nur ein Auge pro Patient behandelt.

Laut Darstellung orientierte sich die Durchführung der Studien an den Regeln der Good Clinical practice (GCP) der ICH [ICH1996, ICH1998]. Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Efficiency Outcomes) wurden vor Studienbeginn (a-priori) zusammen mit den diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen bestimmt.

Die Definition des primären Endpunktes der Visus-Stabilisierung waren bei der TAP-Studie und der VIP-Studie unterschiedlich. Bei AMD-Patienten (TAP-Studie) wurde eine Visusstabilisierung definiert als Verlust von weniger als 3 Zeilen (weniger als 15 Buchstaben). Bei Myopie-Patienten (VIP-Studie) wurde eine Visusstabilisierung definiert als Verlust von weniger als 1,5 Zeilen (weniger als 8 Buchstaben). Dies wurde für die VIP-Studie mit der langsameren Progression der pathologischen Myopie begründet [VIPstudy2000, Page 11]. Die sekundären Endpunkte waren vergleichbar.

### **Die TAP-Studie [TAPstudy1999] :**

Unter der Fragestellung, ob eine PDT mit Verteporfin bei Patienten mit feuchter AMD und subfovealen CNV ohne Nebenwirkungen die Gefahr eines Sehverlustes verringern kann, wurden im Rekrutierungszeitraum von Dezember 1996 bis September 1997 insgesamt 609 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die Verum oder Placebogruppe randomisiert. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Stabilisierung der Sehschärfe. Die Gruppenzugehörigkeit wurde maskiert. Ein Vergleich mit der bisher etablierten Laseranwendung erfolgte nicht. Die Studiendauer von 2 Jahren wurde Ende 1999 erreicht. Die Ergebnisse der Einjahreszwischenauswertung wurden in *Arch.Ophthalmol.1999; 117(10)* veröffentlicht. Die Studie soll weitere zwei Jahre unmaskiert fortgeführt werden.

Die wiederholte PDT mit Verteporfin ist für ein Jahr bei Patienten mit neovaskulärer AMD gemäß der Einschlusskriterien wirksam. Nach derzeit unveröffentlichten Studiendaten scheint diese Wirksamkeit auch im zweiten Jahr gegeben. Bei Patienten mit weniger als 50% klassischen CNV-Anteilen an der Gesamtläsion zeigte die PDT keine Wirkung. Die folgende Vorstellung der TAP-Ergebnisse bezieht sich auch auf derzeit unveröffentlichten Studiendaten.

Als Belege für die klinische Wirksamkeit (Studienendpunkte) wurde die Stabilisierung der Sehschärfe und die Verhinderung des Sehkraftverlustes auf weniger als ein Viertel bestimmt. Die Häufigkeit des Therapieerfolges der PDT kann mittels der NNT (number needed to treat) aus den Ergebnissen der TAP-Studie ermittelt werden. Die NNT für die PDT bezüglich der Visusstabilisierung war 7. Es müssen 7 Patienten zwei Jahre lang mittels PDT behandelt werden müssen, um bei einem dieser 7 Patienten einen Therapieerfolg im Sinne der Visusstabilisierung zu erhalten.

Die NNT zur Vermeidung eines schweren Visusverlustes innerhalb zweier Jahre war 8. Der Therapieerfolg erforderte im Mittel 3,4 PDT-Behandlungen im ersten Jahr und 5,6 Behandlungen innerhalb von zwei Jahren.

Die Gruppe von Patienten mit vorwiegend klassischen CNV-Anteilen schien besonders gut abzuschneiden, wobei die Zufälligkeit dieser Aussage in der Publikation nicht durch eine statistische Interaktionstestung widerlegt wurde. Die durchgeführten Subgruppenanalysen bezüglich der Wirksamkeits-Endpunkte wurden offenbar im Studiendesign nicht geplant. In der Literatur wird dieses Vorgehen als explorativer Ansatz bezeichnet. Ein solcher Ansatz ist für Wirksamkeitsstudien nicht zulässig [ICH1998, Assmann2000]. Die Aussagen bezüglich Signifikanz der Wirksamkeit in der Gesamtstudiengruppe ändern sich durch dieses Vorgehen nicht.

Ob die 'Last Observation Carried Forward' Methode die Aussagen der Studie beeinflusst [Begg2000], wurde in der Veröffentlichung nicht detailliert thematisiert. Nach akzeptablen 6% fehlenden Patienten (Dropouts) im ersten Jahr könnte diese Methode bei 13% fehlenden Patienten nach 2 Jahren Einfluss auf die Ergebnisse haben. Laserkoagulierbare Patienten wurden bis 7/97 abgelehnt, danach jedoch in die Studie aufgenommen. Ob diese Änderung Einfluss auf das Gesamtergebnis hatte, wurde nicht erwähnt.

Therapieassoziierte Visusbeeinträchtigungen nach der Studienbehandlung waren nach einem Jahr bei Verum mit 6,1% häufiger (17,7% vs. 11,6%) als in der Placebogruppe. Es kam zu keinen schweren Nebenwirkungen

### **Die VIP-Studie [VIPStudy2000] :**

Die Ergebnisse dieser Studie lagen nur als unveröffentlichte Studiendaten vor. Unter der Fragestellung, ob eine wiederholte PDT mit Verteporfin bei Patienten mit neovaskulärer pathologischer Myopie (jede CNV Form, klassisch oder okkult) ohne Nebenwirkungen den Visus stabilisieren oder verbessern kann, wurden im Rekrutierungszeitraum vom Februar 1998 bis September 1998 insgesamt 120 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die Verum oder Placebogruppe randomisiert. Die Gruppenzugehörigkeit wurde maskiert. Die Studiendauer beträgt 2 Jahre mit einer Einjahres-Zwischenauswertung. Als Belege für die klinische Wirksamkeit (Studienendpunkte) wurde die Stabilisierung der Sehschärfe und die Verhinderung des Sehkraftverlustes auf weniger als ein Viertel bestimmt.

Unter der Voraussetzung der Validität der unveröffentlichten Daten ist die wiederholte PDT mit Verteporfin nach einem Jahr bei Patienten mit neovaskulärer PM wirksam. 4 Patienten müssen über ein Jahr behandelt werden, um bei einem dieser 4 Patienten eine Visusstabilisierung zu erreichen. Es waren im durchschnittlich 3,4 Behandlungen erforderlich.

Die Diskrepanz zwischen Anzahl der Center (26) und Stichprobenumfang (120) bei einem nicht seltenen Krankheitsbild wurde von die Autoren nicht begründet. Es kann dadurch eine Gefahr für die Gewährleistung der Maskierung vorliegen. In der Literatur wird der chronischen Streckbelastung (Distension) der hinteren Augenabschnitte ein größerer Einfluss auf den Visusverlust zugesprochen als eine CNV-Progression [Avila1984]. Sollte dies zutreffen, hätte ein Vergleich der Myopieschweregrade vor Studienbeginn (Dioptrien, axiale Augenlänge) durchgeführt werden müssen um Heterogenitäten zwischen Verum- und Placebogruppe auszuschliessen. Die Ergebnisse dieser Studie sind keine Langzeitergebnisse. Die Gesamtdauer der Studie ist nach pathophysiologischen Gesichtspunkten möglicherweise zu kurz.

### **9.2. Risikoprofil der PDT mit Verteporfin**

Folgende unerwünschte Wirkungen bei Anwendung von Verteporfin im Rahmen der PDT wurden vom Hersteller benannt und dokumentiert [CIBAvision1999, EMEA2000] :

Okuläre Nebenwirkungen: Sehstörungen, Visusverschlechterung, Gesichtsfelddefekte, Störungen der Tränenbildung, subretinale Hämorrhagie, Glaskörperhämorrhagie.

Nach Herstellerangaben kam es innerhalb von 7 Tagen nach PDT bei 2,1% der Patienten zum starken Visusverlust. Bei Patienten mit überwiegend okkulten CNV kam es häufiger zu starkem Visusverlust. Der Visus habe sich in den meisten Fällen ganz oder teilweise gebessert.

Nebenwirkungen an der Injektionsstelle: Schmerzen in etwa 8%, Ödeme, Extravasation, Entzündungen, Hämorrhagie, Überempfindlichkeit.

Systemische Nebenwirkungen: Übelkeit, Photosensibilitätsreaktion, Rückenschmerzen während der Infusion, Asthenie, Juckreiz, erhöhte Cholesterinwerte, erhöhte Kreatininwerte.

Diese Nebenwirkungen waren zumeist leicht bis mäßig stark und kurzfristig. Die Pathogenese der Rückenschmerzen ist unklar. Allergische Reaktionen waren in der Placebogruppe häufiger.

Phototoxische Reaktionen bei Verum wurden in 2,2% der Fälle berichtet. Die erhöhte Lichtempfindlichkeit besteht laut Hersteller [CIBAvision1999] nach der Infusion für 48 Stunden. Die Exposition der ungeschützten Haut und der Augen mit direktem Sonnenlicht oder hellem künstlichen Licht sollte in dieser Zeit unterbleiben. In den ersten 24 Stunden sollte entsprechende Kleidung und eine dunkle Sonnenbrille bei Aufenthalt im Freien getragen werden. Normale Innenbeleuchtung stellt laut Hersteller keine Gefahr dar. UV-Sonnenschutzmittel bieten keinen Schutz gegen Photosensibilitätsreaktionen.

Eine medikamentöse Beeinflussung der posttherapeutischen Lichtsensibilität, z.B. mit Acetylcystein [Baas1995], ist unwirksam. Eine Abheilung von Temoporfin-induzierten Verbrennungen der Haut dauerte mit 28 Tagen doppelt solange wie nach konventionellen Verbrennungen (14 Tage) [Hettiarachi2000].

Verteporfin ist in der Schwangerschaft relativ kontraindiziert. Pharmakologische Interaktionsstudien beim Menschen sind für Verteporfin nicht verfügbar, ebenso Berichte über Überdosierungen dieser Substanz [EMEA2000].

Der Hinweis eines Augenarztes, es sei unter der PDT zu Visusverschlechterungen und Erblindungen gekommen, haben den Ausschuss veranlasst, hierzu den Arzneimittelhersteller, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und das BfArM um Stellungnahme zu bitten. Laut Schreiben der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vom 8. August 2000 lagen bis Ende Juli 2000 keine Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu Verteporfin vor. Das BfArM berichtet, es seien noch keine Meldungen in der Datenbank erfasst, weil die Zulassung noch nicht abgeschlossen sei. Der Hersteller verweist in seiner Stellungnahme darauf, dass diese Nebenwirkung bekannt und in der Fachinformation beschrieben sei. Die Häufigkeit dieses schwerwiegenden, rapiden Visusverlustes wird mit 3% der Patienten der Verumgruppe angegeben.

### **9.3. Medizinische Notwendigkeit**

#### **Sehbehinderung und Blindheit**

Im Jahr 1997 waren in Deutschland 82.241 Personen als blind registriert.

Nach Daten aus Blindengeldakten deutscher Bundesländer handelt es sich bei der Mehrzahl der blinden Personen um über 65-Jährige. Die Hälfte aller Neuerblindeten sind über 80 Jahre alt [Krumpatzki1992]. Sehbehinderung und Blindheit wird anhand der Sehschärfe bestimmt. Die Angabe der Sehschärfe erfolgt in Form eines Bruches, etwa 1/20 (also auf 1 Meter wird erkannt, was eigentlich in einer Entfernung von 20 Meter erkannt werden müsste), in Form eines Dezimalsbruches, z.B. 0,05 (entspricht 1/20) oder in Form einer prozentualen Angabe (5 % entspricht 1/20).

Laut Bundessozialhilfegesetz (BSHG) haben neben den völlig Blinden auch Personen als blind zu gelten,

- deren Sehschärfe auf dem besseren Auge nicht mehr als 1/50 beträgt,

- bei denen nicht nur vorübergehende Störungen des Sehvermögens von einem solchen Schweregrad vorliegen, dass sie der Beeinträchtigung der Sehschärfe nach Nummer 1 gleichzuachten sind.

Gemäß einer Empfehlung der deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) liegt eine der Sehschärfe von 1/50 gleichzuachtende Sehschärfe unter anderem vor, "bei großen Skotomen im zentralen Gesichtsfeldbereich, wenn die Sehschärfe nicht mehr als 0,1 (1/10) beträgt und das erhaltene Gesichtsfeld unterhalb des horizontalen Meridians mehr als die Hälfte ausgefallen ist..."

I	Volle Sehtüchtigkeit 1. Auge mindestens 1,0 Restsehschärfe 2. Auge mindestens 0,5 Restsehschärfe
IIa	Größere einseitige Sehschädigung 1. Auge mindestens 1,0 Restsehschärfe 2. Auge 0,3 Restsehschärfe und weniger
IIb	Mäßige beidseitige Sehschädigung 1. Auge 0,9 bis 0,4 Restsehschärfe 2. Auge 0,9 bis 0,4 Restsehschärfe
III	Sehbehinderung 1. Auge 0,3 bis 0,075 (1/15) Restsehschärfe 2. Auge 0,3 Restsehschärfe und weniger
IV	Hochgradige Sehbehinderung 1. Auge 0,05 (1/20) bis 0,03 (1/35) Restsehschärfe 2. Auge 0,05 (1/20) Restsehschärfe und weniger
V	Blindheit oder der Blindheit gleichzustellen am besserem Auge 0,02 (1/50) oder weniger

Tabelle: Grade der Sehschädigung

Zum Vergleich von internationalen Studienergebnissen ist wichtig, die verschiedenen Definitionen der Blindheit (BRD 1/50, USA 1/10, WHO 1/20 zu berücksichtigen [Icks1996, Krumpatzki1992]).

### **Erkrankungsstratifizierte Häufigkeiten in Deutschland**

Aus Blindengeldakten des Jahres 1986 wurde für Bayern eine Erbblindungsprävalenz von 114 - 139 auf 100.000 Einwohner sowie Oberbayern eine Erbblindungsinzidenz von 17,5 auf 100.000 Einwohner geschätzt. Die Erbblindungsinzidenzen wurden für die AMD mit 5 /100.000 und für die PM mit 1,6 /100.000 angegeben [Krumpatzki1992].

Für Hessen wurden aus Blindengeldakten des Jahres 1996 eine Erbblindungsprävalenz von 185 auf 100.000 Einwohner sowie eine Erbblindungsinzidenz von 14 auf 100.000 Einwohner angegeben. Die Inzidenzen wurden für die AMD mit 5 / 100.000 und für die PM mit 0,7 /100.000 angegeben [Gräf1999].

Bei der Mehrzahl (62%) der Blinden handelte es sich um über 65-Jährige. Die Autoren verweisen auf die Problematik der Datenerfassung über Blindengeldakten mit der

prinzipbedingten Nichterfassung mehrerer visusrelevanter Diagnosen bei einer Person (zB. AMD und Glaucom) [Krumpatzki1992].

Region	Jahr	Autor	Blindheits-Prävalenz	AMD	Glaucom	Diab. mellitus	pathol. Myopie
Hessen	1996	Gräf [Gräf1999]	185 /100.000	35,3 %	12,6 %	15 %	5,0 %
Bayern	1985	Krumpaszky [Krumpaszki1992]	139 /100.000	15,4 %	15,2 %	7,1 %	11,9 %
Württemberg-Hohenzollern	1994	Krumpaszky [Krumpaszki1997] [Krumpaszki1999]	96 /100.000	33,7 %	13,8 %	17,3 %	6,6 %

Tabelle : Regionale Blindheits-Prävalenzen und ursächliche Erkrankungen

Zusammenfassung : Fast zwei Drittel der Blinden in Deutschland sind über 65-jährig. Die beiden Krankheitsbilder AMD und PM sind für 30 - 40 % der Erblindungen verantwortlich. Über 85% der Patienten mit AMD erblindeten nach dem 75 Lebensjahr.

## 9.4. Wirtschaftlichkeit

### 9.4.1. Demographischer Hintergrund

Für die sozialökonomische Bewertung wird von Zahlen des statistischen Bundesamtes ausgegangen, wonach im Jahr 1997 in Deutschland etwa 82 Millionen Menschen lebten. Der Anteil der über 65-Jährigen betrug etwa 13 Millionen Menschen oder 15,8%.

Berücksichtigt werden ebenso die Schätzungen der Enquete-Kommission des deutschen Bundestages von 1998, wonach die Gesamtbevölkerung im Jahr 2000 praktisch unverändert bleibt, der Anteil der über 60-Jährigen aber auf 17,2 Millionen oder 21% steigt [StatBu2000, StatBu1999].

Nach oben genanntem Zwischenbericht der Enquete-Kommission des deutschen Bundestages wird ein Anstieg des Bevölkerungsteiles der über 60-Jährigen von 21% im Jahr 2000 auf etwa 35% im Jahr 2030 erwartet. Der Verlauf ist nichtlinear. Die Gesamtbevölkerung wird nach Schätzungen aus gleicher Quelle von 82 Mio. im Jahr 2000 auf 77,7 Mio. Menschen im Jahr 2030 sinken. Eine Schätzung aufgrund der Variante I A der probabilistischen Bevölkerungs-Prognose des statistischen Bundesamtes findet sich in [Pfau2000].

Die Entwicklung des Anteils der hochbetagten Personen (Personen über 80 Jahre) ist nach dieser Quelle durch die unregelmäßige Altersstruktur (Geburtenausfälle am Ende des Ersten Weltkriegs) kurzfristig eher rückläufig. Ein erheblicher Anstieg ihres Anteils an der Gesamtbevölkerung sei erst nach dem Jahr 2035 zu erwarten. Der Anteil im Jahr 2000 wird auf unter 4 % geschätzt [Enquete1998].

Das demographische Altern der Bevölkerung geht mit einer kontinuierlichen Zunahme der hilfe- und pflegebedürftigen Personen in den Privathaushalten einher. Diese Entwicklung hat besonders für Alleinstehende entscheidende Konsequenzen. 1991

lebten in Einpersonenhaushalten 17,4% der 60-64jährigen, 27,4% der 65-69jährigen, 38,4% der 70-74jährigen und 53% der über 75jährigen. Der Trend zur Vereinzelung der älteren Bevölkerungsgruppen wird anhalten [Höhn1993].

Zusammenfassend ist die starke Zunahme des Absolutanteils der über 60-Jährigen in Deutschland so gut wie sicher [Enquete1998]. Die durch einen Sehverlust infolge AMD gefährdeten Altersgruppen leben häufig allein, ein Trend der sich fortsetzen wird. Der entstehende Hilfsbedarf kann bei Einpersonenhaushalten nicht innerhalb der Wohngemeinschaft kompensiert werden. Hilfe durch ambulante Pflegedienste oder eine Heimunterbringung sind die Folge.

#### 9.4.2. Prävalenzen der Krankheitsbilder AMD und PM in Deutschland

##### Spätstadien der AMD

Ausgehend von den internationalen Studiendaten im Abschnitt *Epidemiologie der AMD* können Prävalenzraten der AMD für Deutschland geschätzt werden. In den epidemiologischen Studien sind sowohl altersgruppenstratifizierte Prävalenzen als auch Gesamtprävalenzen für die AMD-Formen angegeben. Zur Prävalenzschätzung für Deutschland sind daher zwei Vorgehensweisen möglich :

Unter der Annahme der vergleichbaren Altersstruktur der damaligen Studienpopulationen mit der heutigen Altersstruktur Deutschlands können die Gesamtprävalenzen direkt zur Berechnung der AMD Fälle hierzulande genutzt werden. Bestehen für eine solche Annahme Zweifel, müßte die Prävalenzrate der AMD für Deutschland altersstandardisiert bestimmt werden.

Dieses Vorgehen wird im Folgenden gewählt.

	Altersgruppenstärken in Deutschland (Stand 1997)	Fallzahlen für Deutschland kalkuliert nach <u>Rotterdam-Studiendaten</u>	Fallzahlen für Deutschland kalkuliert nach <u>Beaver-Dam Studiendaten</u>	Fallzahlen für Deutschland kalkuliert nach <u>BlueMountain Studiendaten</u>
43 - 54	12.400.000		10.000	
49 - 54	5.600.000			0
55 - 64	10.900.000	20.000	70.000	23.000
65 - 74	7.400.000	60.000	100.000	52.000
75 - 84	4.000.000	150.000	290.000	220.000
ab 75	5.600.000			
ab 85	1.500.000	170.000		280.000
<b>Summen</b>		<b>400.000</b>	<b>470.000</b>	<b>580.000</b>

Tabelle : Schätzung der Fälle von AMD-Spätformen anhand der Prävalenzraten aus internationalen Studien. Standardisierung auf die Altersstruktur Deutschlands des Jahres 1997.

Für Deutschland ergeben diese altersstandardisierten Schätzungen aus Daten internationaler epidemiologischer Studien Schätzung der Häufigkeiten aller AMD-Spätformen 400.000 - 580.000 Fälle.

Im Fall der Beaver-Dam Studiendaten ergibt sich eine auf die deutsche Bevölkerung standardisierte Prävalenz der Spät-AMD von 1,35% für alle ab 43-Jährigen. In der Publikation wird diese Rate für die US-Studienpopulation mit 1,6% angegeben. Die Verwendung der Originalrate führt zur Überschätzung der AMD-Fälle in Deutschland, was auf unterschiedlichen Altersstrukturen beider Populationen beruht.

### Mit PDT behandelbare AMD-Formen

Mit den geschätzten Prävalenzen für Deutschland kann eine unter Zuhilfenahme weiterer Angaben aus der Literatur die Anzahl der PDT-behandelbaren AMD-Patienten ermittelt werden. Behandelbar sind nach wissenschaftlicher Datenlage der Wirksamkeitsstudien [TAPStudy1999] Patienten im AMD-Spätstadium mit subfovealen CNV und klassischen CNV-Anteilen.

Der Anteil der feuchten Spätform der AMD wird in der Literatur [Mitchell1995] mit 66% angenommen (2:1 Relation). Bezüglich des Prozentsatzes klassischer CNV bei Fällen mit feuchter AMD schwanken die Angaben in der Literatur stark (13% bei [Freund1993], 40% bei [Moissejev1995]). Gleiches gilt für die Lage der klassischen CNV-Läsion (subfoveale Lage in 25% [Freund1993] bis 40% [Moissejev1995]).

Je nach Literaturquelle ist in Deutschland nach diesen Annahmen mit etwa 9.000 und 60.000 mit PDT therapierbarer Patienten zu rechnen.

Kalkulierte Prävalenz der AMD-Spätformen für Deutschland aus Daten epidemiologischer Studien :		400.000	470.000	580.000
davon Anteil feuchter Spätform :		260.000	310.000	390.000
mit klassischen CNV :	mit subfovealer Lage :			
40%	40%	<b>42.000</b>	<b>50.000</b>	<b>62.000</b>
40%	25%	<b>26.000</b>	<b>31.000</b>	<b>39.000</b>
13%	40%	<b>14.000</b>	<b>16.000</b>	<b>20.000</b>
13%	25%	<b>9.000</b>	<b>10.000</b>	<b>13.000</b>

Tabelle : Schätzung für die Zahl der mit PDT behandelbaren Patienten (klassische subfoveale CNV bei AMD) in Deutschland. Abhängigkeit der Fallzahlen von der Wahl der Primärdatenquellen um den Faktor 7.

Zusammenfassung : Die Schätzung der deutschen Risikopopulation für eine Erblindung durch die feuchte Spät-AMD beträgt 400.000 - 580.000 Personen.

Die Verwendung der Angaben zur Gesamtprävalenz aus der Beaver-Dam Studie (wie in [Pfau2000]) führt zur Gefahr der Überschätzung der Spät-AMD Fälle für Deutschland. Die Schätzungen der mit PDT behandelbaren Fälle schwanken, je nach benutzter Datenquelle, zwischen 9.000 und 60.000 (Faktor 7). Diese Tatsache muss bei sozioökonomischen Kalkulationen beachtet werden.

## Schätzungen zur Prävalenz der PM

Ausgehend von den Studiendaten zur pathologischen Myopie im Abschnitt *Epidemiologie der PM* können Prävalenzraten zur PM für Deutschland geschätzt werden. Bei 82 Mio. Einwohnern (Stand 1998) können bei einer Prävalenz der Kurzsichtigkeit von 20% und einer PM-Anteil von 6 - 18% etwa 16,4 Mio. kurzsichtige Menschen und 1-3 Mio. Fälle mit pathologischer Myopie geschätzt werden. Diese Zahlen zur Prävalenz der PM in Deutschland stehen im Widerspruch zu entsprechenden Angaben der Stellungnahme von CIBA-Vision [CIBA Vision2000G].

Bei einem CNV-Anteil von etwa 5,2% würden 50.000 - 150.000 dieser Patienten mit pathologischer Myopie chorioidale Gefäßneubildungen aufweisen. Eine subfoveale Lage wäre dann bei etwa 38.000 bis 115.000 Fällen zu erwarten.

Zusammenfassung : Die Schätzungen der Fälle von pathologischer Myopie, die nach pathophysiologischen Gesichtspunkten in Deutschland für eine PDT in Frage kommen könnten, schwanken zwischen 38.000 und 115.000.

### 9.4.3. Gutachten und Kalkulationen zur Wirtschaftlichkeit der PDT

#### Kostenarten im Gesundheitswesen

Direkte Kosten entstehen durch die unmittelbare Behandlungsleistung, einschließlich der gewünschten und ungewünschten medizinischen Effekte dieser Behandlung. Personal-, Medikamenten-, Geräte-, med.Verbrauchsgüter- und Verwaltungskosten zählen zu diesen direkten Kosten.

Die Problematik bei der Erfassung dieser Kosten im sektoralen deutschen Gesundheitssystem besteht nach Greiner in der Gefahr der inkompletten Abbildung des tatsächlichen Ressourcenverzehr über Gebührenordnungsziffern im ambulanten und Tagespflegesätze im stationären Sektor.

Indirekte Kosten entstehen außerhalb des Gesundheitssystems und betreffen beispielsweise den Verlust der individuellen Arbeitsproduktivität durch die Arbeitsunfähigkeit im Rahmen einer Krankheit. Indirekte Kosten sind ebenfalls Aufwendungen im Haushalt eines Erkrankten (Haushaltshilfe, bauliche Änderungen etc.). Ganz auf die die Erwerbsfähigkeit ist der Humankapitalansatz ausgerichtet, der wegen der einfachen Datenerfassung noch eingesetzt wird, aber aufgrund der Ausgangsannahme der Vollbeschäftigung methodische Probleme mit sich bringt.

Ethische Einwände werden in [Greiner1998] erörtert. Renten oder Krankengeld (Transferleistungen) zählen in diesem Modell nicht zu den indirekten Kosten und sollten nach Greiner in gesundheitsökonomischen Analysen getrennt von diesen behandelt werden.

Als intangibile Effekte werden monetär nicht messbare Auswirkungen von Krankheit und deren Behandlung im Sinne der 'Lebensqualität' bezeichnet (Schmerz, soziales Rollenverhalten etc.). Zur Schwierigkeit der Definition und Messung dieser Effekte siehe [Pfau2000].

Greiner weist zudem darauf hin, dass die Zurechnung von Einzelkosten immer von der Perspektive des jeweiligen Untersuchers abhängt [Greiner1998].

Einzelauswertungen zu ökonomischen Gutachten zur PDT finden sich unter 12.2.7.

### Kostenschätzung des Arbeitsausschusses

Wirtschaftlichkeit: Valide Wirtschaftlichkeitsanalysen zu dieser Therapie liegen nicht vor. Die Anzahl der Behandlungen und die damit verbundenen Medikamentenkosten lassen sich wie folgt hochrechnen:

	Anzahl Behandlungen im 1. Jahr / Arzneimittelkosten	Anzahl Behandlungen im 2. Jahr / Arzneimittelkosten	Anzahl Behandlungen im 3. Jahr / Arzneimittelkosten	Anzahl Behandlungen im 4. Jahr / Arzneimittelkosten
Prävalenz: 30.000, Inzidenz 7.000 (*)	102.000 / 340 Mio.DM	75.000 / 250 Mio. DM	56.000 / 190 Mio. DM	46.000 / 160 Mio. DM

(\*:3,4 Behandlungen im ersten, 2,1 im zweiten, 1 im dritten und 0,3 im vierten Jahr, DM 3360 / Behandlung)

Hinzu kommen für jeden untersuchten Patienten die Kosten für die Fluoreszenzangiografie, für die behandelten Patienten Kosten für die eigentliche Laser- und PDT-Behandlung, außerdem die Kosten für die Therapiekontrolle mittels Fluoreszenzangiografie.

## 10. Überlegungen zur Qualitätssicherung

Im Rahmen der Stellungnahmen wurden zwei Empfehlungen zur Qualitätssicherung vorgelegt :

- Entwurf einer Empfehlung zur Qualitätssicherung, Stellungnahme des BVA, der DOG und der retinologischen Gesellschaft [Gabel2000].
- Empfehlungen zur Photodynamischen Therapie und deren Qualitätssicherung Stellungnahme der PDT-Anwendergruppe [PDTAnwender2000].

### Diagnostische Sicherheit des Angiografie-Ergebnisses bei CNV

Sowohl zu Indikationsstellung, als auch zur Erfolgsbeurteilung und ggf. Wiederholung der PDT liefert die Fluoreszenzangiografie die entscheidungsrelevanten Befunde. Ihr kommt somit insgesamt eine Schlüsselposition für diese Therapie zu.

Bezüglich Sensitivität und Spezifität der fluoreszenzangiografischen Diagnostik ließen sich in der Literatur nur wenige konkrete Angaben finden. Das diagnostische Verfahren weist selbst unter Bedingungen einer Therapiestudie eine deutliche Untersuchervariabilität auf [TAPstudy1999, FDA2000].

Beispielsweise wird bei Diabetes mellitus bedingten retinalen Gefäßneubildungen die Reproduzierbarkeit von Fluoreszenzangiografiebefunden mit 80% bis 90% angegeben. Die Sensitivität sei 86% bis 94%. Angaben zur Spezifität fehlen [DCCTGroup1987].

Die weiteren Schätzungen zu Sensitivität und Spezifität der fluoreszenzangiografischen Diagnostik basieren auf der Annahme, dass ein zweibefundendes Referenzzentrum den Goldstandard definiert, da Sensitivität und Spezifität der fluoreszenzangiografischen Methode nicht anhand eines zusätzlichen apparativen oder histologischen Standards zu bestimmen sind.

Bei AMD oder PM bedingten chorioidalen Gefäßneubildungen konnten bezüglich der Sensitivität und Spezifität der angiografischen Diagnostik in der Literatur mehrere indirekte Hinweise gefunden werden :

Aus dem Protokoll des FDA-Meetings zur PDT mit Visudyne [FDA2000A] geht hervor, dass in den beteiligten PDT-Studienzentren 9% positive Befunde für klassische CNV gestellt wurden, die vom Referenz-Zentrum nicht bestätigt werden konnten (Cioffi, S.107). Der Leiter des Referenz-Zentrums (Bressler, S.108) nannte eine Differenz bei der Erkennung von klassischen CNV von 10% zwischen erfahrenen Untersuchern. Dieser Wert könne jedoch vom retinologisch nichtspezialisierten Augenarzt ohne zusätzliches Schulungstraining nicht in jedem Fall erwartet werden. Im gleichen Dokument berichtet Cioffi von einem 'sehr großen Prozentsatz' Leckage-Befunden, die durch das Referenz-Zentrum diagnostiziert wurden, aber vorher von den Studienteilnehmern nicht erkannt wurden. Hier nannte Bressler 24% Leckagen, die in den Studienzentren übersehen wurden.

In einer weiteren Quelle berichtet Miller [Miller1999] von 10 fluoreszenzangiografisch fälschlich als klassisch befundeten CNV in einer Stichprobe von 128 Patienten. Im Studienbericht wird dazu angegeben, dass die ersten 61 Patienten bei Aufnahme

vom Referenz-Zentrum befundet wurden. Bei den übrigen 67 Patienten wurde die Angiografie dezentral im Studienzentrum befundet. Unter der Annahme, dass nur bei diesen 67 Patienten Kontrollen der Angiografiebefunde im Referenzzentrum erfolgten, würde sich ein Anteil von 15% falschpositiver Befunde ergeben.

Aus diesen Angaben kann für die Fluoreszenzangiografie bezüglich der Diagnose 'vorwiegend klassische CNV bei feuchter AMD' eine Sensitivität von etwa 76 % und eine Spezifität von 91 % - eventuell nur 85% - geschätzt werden. Hieraus ergibt sich eine Likelihood-Ratio nach der Formel

$$\text{Likelihood-Ratio } LR = \text{Sensitivität} / (1\text{-Spezifität})$$

von etwa 5 bis 8. Dieser Wert wird in der Literatur als gut beurteilt. Die LR beschreibt das Verhältnis zweier Wahrscheinlichkeiten, hier für den Fall des fluoreszenzangiografischen Nachweises von behandelbaren CNV.

Für den Fall des Angiografie-Ergebnisses 'vorwiegend klassische CNV', ist die Wahrscheinlichkeit eines (richtigen) Befundes für einen Patienten mit feuchter AMD mit klassischen CNV etwa 5 bis 8-fach höher als die Wahrscheinlichkeit eines (falschen) Befundes bei einem Patienten mit feuchter AMD ohne klassische CNV.

Der positive prädiktive Wert ist wegen der sehr unterschiedlichen Angaben bezüglich des Anteils subfovealer klassischer CNV (etwa 20% [Moissejev1995, Freund1993, Grey1979]) bei der feuchten Spät-AMD unscharf. Nach der Formel:

$$PPW = \frac{\text{Sensitivität} * \text{Prävalenz}}{\text{Sensitivität} * \text{Prävalenz} + (1\text{-Spezifität}) * (1\text{-Prävalenz})}$$

ergibt sich ein positiv prädiktiver Wert (PPW) von 0,56 und 0,68

Zusammenfassend: Bei Patienten mit feuchter AMD werden nach Angaben der wissenschaftlichen Literatur in etwa 20% der Fälle klassische CNV beschrieben. Führt man bei Patienten mit feuchter AMD eine Fluoreszenzangiografie durch, so sagt ein positiver Befund in etwa 56 bis 68 von 100 Fällen das tatsächliche Vorliegen der Behandlungsindikation voraus. Das heißt, die Indikationsstellung mittels Fluoreszenzangiografie zur PDT wäre etwa bei 62 Patienten richtig und bei 38 Patienten falsch.

Über Fehlinterpretationen der Fluoreszenzangiografie beim Fehlen einer spezialisierten Referenz ('Second Opinion) liegen keine Daten aus der Literatur vor.

Aufgrund der noch bestehenden Probleme zur PDT sind stringente Qualitätssicherungsempfehlungen erforderlich. So belegen zwar die bisher für die Zulassung Ver-teporfin eingereichten Unterlagen zunächst die Wirksamkeit in Bezug auf ein Aufhalten der Erblindung bei einem Teil der behandelten Patienten, jedoch ist bisher nicht bekannt wie häufig und über welchen Zeitraum Folgebehandlungen notwendig sind und ob dauerhaft ein Nutzen mit dieser Behandlung verbunden ist. Längere Behandlungsdaten über etwa 3-5 Jahre Beobachtungsdauer sind daher wünschenswert. Hinzu kommen die Unsicherheiten durch die untersuchervariable Eingangsdagnostik und Kontrolluntersuchungen mittels Fluoreszenzangiografie.

Eine Qualitätssicherungsrichtlinie nach §135 Abs.2 sollte folgende Empfehlungen berücksichtigen:

- persönliche Qualifikation des Erbringers hinsichtlich Fluoreszenzangiografie und Laseranwendung
- ggf. Zweitbefundung der zur Sicherung der Indikationsstellung und zur Fortsetzung der Therapie
- alternativ stichprobenhafte Zweitbefundung der Fluoreszenzangiografie
- Kriterien zur Beendigung der Therapie
- umfassende Dokumentation der Befunde und des Behandlungsverlaufes

## 11. Zusammenfassende Bewertung

Die im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu erbringenden Leistungen müssen laut Sozialgesetzbuch dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§2, SGB V). Die Erbringung medizinischer Leistungen hat sich dabei am Wirtschaftlichkeitsgebot zu orientieren. Danach müssen diese Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein. Sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten (SGB V, §12).

Gemäß § 135 Abs.1 SGB V sind für die Aufnahme einer therapeutischen Methode in den Katalog der GKV die Kriterien des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit einer Methode für die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zu prüfen.

### Zur Methode und ihren Indikationen:

Veränderungen am zentralen Augenhintergrund (Makula) im Bereich des schärfsten Sehens (Fovea) führen über eine Netzhautschädigung zum raschen Sehverlust. Seit etwa vier Jahren wird in der Augenheilkunde als Alternative zum thermischen Verfahren der Laserkoagulation bei Gefäßneubildungen (Neovaskularisationen) der Aderhaut (Chorioidea) die sogenannte Photodynamische Therapie (PDT) erprobt. Die PDT ist eine kombinierte Behandlungsmethode bestehend aus der intravenösen Gabe eines Photosensibilisators (z.B. Verteporfin) und dessen lokaler Aktivierung mit nicht-thermischem Laserlicht einer spezifischen Wellenlänge.

Als Hauptindikation der PDT wird derzeit die "altersabhängige feuchte Makuladegeneration (AMD) mit subfoveolären klassischen choriodalen Neovaskularisationen" angesehen. Die Therapieform wird bei weiteren neovaskulären Augenkrankungen erprobt.

### Beratung:

Die eingegangenen Stellungnahmen, Empfehlungen aus evidenzbasierten Leitlinien (sofern vorhanden) und die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen benannt und durch eine Eigenrecherche identifiziert, wurden detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung in den Bundesausschussgeremien bewertet.

Leitlinien: In den vorliegenden Leitlinien wurde die PDT nicht als Therapieoption benannt.

HTA-Gutachten: Für die Beratung lagen keine HTA-Gutachten vor, welche die Bewertung der PDT zum Inhalt hatten.

Stellungnahmen: Auf die Veröffentlichung hin sind sechs Stellungnahmen eingegangen. In den Stellungnahmen wird die PDT vorwiegend positiv bewertet, es werden jedoch die hohen Behandlungskosten und die Problematik der Indikationsstellung mittels der Fluoreszenzangiographie thematisiert.

Aktuelle medizinisch-wissenschaftlichen Literatur: Im Vordergrund der wissenschaftlichen Veröffentlichungen stehen die Studienergebnisse zur Anwendung der PDT bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen (TAP-Studie, 2-Jahresergebnisse). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das Arzneimittel Verteporfin in Europa von der EMEA zugelassen. Darüber hinaus gibt es inzwischen erste Ergebnisse zur Anwendung der PDT bei der neovaskulären pathologischen Myopie (VIP-Studie, 1-Jahresergebnisse).

Ergebnisse der Beratung:

Notwendigkeit: Das feuchte Spätstadium der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) ist für rund ein Viertel aller Erblindungsfälle bei Personen über 65 Jahren verantwortlich, aufgrund der demografischen Entwicklung ist mit einer Zunahme um ein Fünftel bis zum Jahre 2020 zu rechnen. Beim Spontanverlauf der AMD mit Gefäßneubildungen sind etwa 80% der Erblindungen auf die feuchte Spätform mit Gefäßneubildungen zurückzuführen. Derzeit ist von 30.000 Betroffenen auszugehen, jährlich kommen 7.000 bis 10.000 Patienten hinzu.

Zur Behandlung werden pharmakologische, chirurgische und strahlentherapeutische Therapien erprobt. Am häufigsten eingesetzt wird die Laserkoagulation, die jedoch häufig mit einer sofortigen Sehverschlechterung einhergeht. Die Laserkoagulation wird deshalb von den Patienten kaum akzeptiert und hat sich auch nach Angaben der Augenärzte nicht bewährt.

Nutzen: Die aktuelle Analyse und Bewertung aller Stellungnahmen, der wissenschaftlichen Literatur und sonstigen Fundstellen ergab, dass die Wirksamkeit der PDT bei der Indikation der neovaskulären AMD mit subfoveolären klassischen Neovaskularisationen durch die bisher veröffentlichten Ergebnisse der TAP-Studie dahingehend belegt ist, dass durch die (ggf. wiederholte) Anwendung dieser Therapie die Progredienz einer drohenden Erblindung aufgehalten oder verzögert werden kann. Unter Studienbedingungen verhinderte die PDT bei etwa 16% der behandelten Patienten über diesen Zeitraum einen weiteren Sehkraftverlust.

Die (bisher unveröffentlichten) Einjahresdaten einer auf zwei Jahre angelegten Studie zur Anwendung der PDT bei Patienten mit neovaskulärer pathologischer Myopie sind nach Überzeugung des Bundesausschusses nicht geeignet, den Nutzen bei dieser Indikation zu belegen. Unter Berücksichtigung des Spontanverlaufes der pathologischen Myopie mit der Möglichkeit einer Verlangsamung oder einem Sistieren der Progression ohne Therapie, werden selbst Zweijahresergebnisse nicht als aussagefähig angesehen, um einen dauerhaften Behandlungserfolg abschätzen zu können. Für die Anwendung der PDT bei pathologischer Myopie sind nach Auffassung des Ausschusses daher längerfristige Nachbeobachtungszeiten erforderlich.

Auch die wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu anderen Indikationen der PDT, die derzeit in klinischen Studien erprobt werden, und die der Ausschuss in seine Beratungen einbezogen hat (Okuläres Histoplasmosessyndrom mit chorioidalen Neovaskularisationen; chorioidale Neovaskularisationen anderer Genese und idiopathische CNV), reichen nicht aus, um den Nutzen der PDT bei diesen Indikationen zu belegen.

Wirtschaftlichkeit: Valide Wirtschaftlichkeitsanalysen zu dieser Therapie liegen nicht vor. Die Anzahl der Behandlungen und die damit verbundenen Medikamentenkosten lassen sich wie folgt hochrechnen:

Anzahl Behandlungen im 1. Jahr / Arzneimittelkosten	Anzahl Behandlungen im 2. Jahr / Arzneimittelkosten	Anzahl Behandlungen im 3. Jahr / Arzneimittelkosten	Anzahl Behandlungen im 4. Jahr / Arzneimittelkosten
102.000 / 340 Mio. DM (*)	75.000 / 250 Mio. DM (*)	56.000 / 190 Mio. DM (*)	46.000 / 160 Mio. DM (*)

(\*: Prävalenz 30.000, Inzidenz 7.000, 3,4 Behandlungen im ersten, 2,1 im zweiten, 1 im dritten und 0,3 im vierten Jahr, Arzneimittelkosten DM 3.360 / Behandlung)

Hinzu kommen für jeden untersuchten Patienten die Kosten für die Fluoreszenzangiografie, für die behandelten Patienten Kosten für die eigentliche Laser- und PDT-Behandlung, außerdem die Kosten für die Therapiekontrolle mittels Fluoreszenzangiografie.

#### Fazit:

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen befürwortet grundsätzlich die PDT mit Verteporfin zur Behandlung der altersabhängigen feuchten Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen, weil überzeugende Behandlungsalternativen fehlen und die Patienten von der Erblindung bedroht sind.

Da die oben genannte Indikation zur Anwendung der PDT mit Verteporin in der Augendiagnostik einen schwierigen Untersuchungssachverhalt darstellt, der mit dem etablierten Untersuchungsverfahren der Fluoreszenzangiografie sowohl hinsichtlich der Eingangs- als auch der Folgediagnostik oft nicht zweifelsfrei zu klären ist, empfiehlt der Bundesausschuss das Verfahren zwingend mit stringenten Qualitätssicherungsmaßnahmen zu begleiten.

## 12. Anhang

### 12.1. Literatur

#### 12.1.1. Literaturrecherche

Suchbegriff	Zeitraum	Treffer	Bemerkungen
(notpubref[sb] AND "macular degeneration"[MeSH Terms])	medline GratefulMed 10.04.2000	3715	
macula* AND degeneration	medline pub- med 10.04.2000	4213	
notpubref[sb] AND "macular degeneration"[MeSH Terms] AND human [MH]	medline GratefulMed 10.04.2000	3654	
((macula* AND degeneration AND (senil* OR (age AND relate*))) OR amd ) AND verteporfin	medline pub- med 10.04.2000	7	
((macula* AND degeneration AND (senil* OR (age AND relate*))) OR amd ) AND (verteporfin OR PDT)	medline pub- med 10.04.2000	9	
((macula* OR makula*) AND degeneration AND (senil* OR (age AND relate*))) OR amd ) AND (verteporfin* OR PDT)	medline pub- med 10.04.2000	9	
((macula* AND degeneration AND (senil* OR (age AND relate*))) OR amd ) AND (verteporfin* OR PDT OR photodynamic)	medline pub- med 10.04.2000	19	### medline pub- med 10.04.2000
((macula* AND degeneration AND (senil* OR (age AND relate*))) OR amd ) AND (verteporfin* OR PDT OR photodynamic OR <b>photodyn*</b> )	medline pub- med 10.04.2000	19	
((macula* AND degeneration AND (senil* OR (age AND relate*))) OR amd ) AND (verteporfin* OR PDT OR photodynamic OR <b>Visudyne</b> )	medline pub- med 10.04.2000	19	
((macul* AND degenerati*) OR (senil* AND makul*) AND (therapeut* OR therapi*)) AND py>97 AND (vertepor* OR fotodynam* OR photodynam*)	medline sil- verplatter 66 – 4/2000	12	### AMD_PDT
(notpubref[sb] AND "macular degeneration"[MeSH Terms] AND (notpubref[sb] AND "therapy"[Subheading] AND review[PTYP] AND human [MH] AND 1985:2000[PDAT])	medline GratefulMed 10.04.2000	187	
angiogra* AND fluores*	medline Silverplatter 66 - 4/2000	10708	
(angiogra* AND fluores*) AND (makul* OR macul* OR AMD OR CNV OR myopia OR (histoplasm* AND ocul*) OR (diabet* AND retinopath*)) AND sensitivity*	medline Silverplatter 66 - 4/2000	137	6 Treffer relevant
(fluores* AND angiogra*) AND (sensitiv* OR inter-obs* OR interobs*) AND human [MH] AND review[PTYP]	medline GratefulMed 24.07.2000	16	
explode "Macular-Degeneration"/ all subheadings	medline Silverplatter 66 - 8/2000	3756	

explode "Fluorescein-Angiography"/ all subheadings	medline Silverplatter 66 - 8/2000	8237	
explode "Observer-Variation"/ all subheadings	medline Silverplatter 66 - 8/2000	8748	
explode "Macular-Degeneration"/ all subheadings AND explode "Fluorescein-Angiography"/ all subheadings AND explode "Observer-Variation"/ all subheadings	medline Silverplatter 66 - 8/2000	4	kein relevanter Treffer
(angio? AND fluore?) AND (macula? AND degenera?) AND (observ? AND varia?)	embase 74 dimdi 08.08.00	9	ein relevanter Treffer
(PDT OR photodynam* OR fotodynam*) AND (diabet*) AND human [MH] AND RCT[PTYP]	medline Gra- tefulMed 16.05.2000	0	PDT bei Diabetes mellitus
((fotodynam? OR photodynam?) OR PDT) AND (diabet? AND retinopath?) OR (diabet? AND ma?ulopath?)	EMBASE 1974-2000 16.05.2000	5	PDT bei Diabetes mellitus. Keine RCT's
(pathologi* AND (myopi* OR "Myopia"/ all subheadings) AND (photodynam* OR PDT)	medline Silverplatter 66 - 4/2000	1	PDT bei Pathologischer Myopie
((fotodynam? OR photodynam?) OR PDT) AND (patholog? AND myopi?)	embase 74 dimdi 16.05.2000	1	PDT bei Pathologischer Myopie
(CNV OR chorioid OR choroid) AND (neovasc* OR neovask*) AND (PDT OR photodynam* OR photodynam* OR fotodynam*) AND human in tg	medline Silverplatter 66 - 7/2000	22	PDT bei CNV jeder Genese
(chorioid* OR choroid*) AND (neovas*) AND (traumat* OR posttraumat*) AND human in tg	medline Silverplatter 66 - 6/2000	20	Posttraumatische CNV. Keine RCT's
(neovas?ular? OR CNV) AND (retinopath* OR ma?ulopath?) AND (traumat? OR posttraumat?)	embase 74 dimdi 16.05.2000	20	Posttraumatische CNV. Keine RCT's

### Photodynamische Therapie bei AMD, HTA-Report-Recherche

Institution , URL	Datum	HTA-Report
(AHRQ) Agency for Health Care Research and Quality. <a href="http://www.ahrq.gov/clinic/techix.htm">http://www.ahrq.gov/clinic/techix.htm</a>	07.08.2000	0
(INHTA) International Network of Agencies for Health Technology Assessment. <a href="http://www.inahta.org/">http://www.inahta.org/</a>	07.08.2000	0
(CCOHTA) Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. <a href="http://www.ccohta.ca/main-e.html">http://www.ccohta.ca/main-e.html</a>	07.08.2000	0
(DIMDI) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. <a href="http://www.dimdi.de/germ/evalua/fr-evalua.htm">http://www.dimdi.de/germ/evalua/fr-evalua.htm</a>	07.08.2000	0
(DIHTA) The Danish Institute for Health Technology Assessment <a href="http://www.dihta.dk/projekter/search.asp?ptype=1&amp;lang=uk">http://www.dihta.dk/projekter/search.asp?ptype=1&amp;lang=uk</a>	07.08.2000	0
(FinOHTA) Finnish Office for Health Care Technology Assessment. <a href="http://www.stakes.fi/finohta/e/">http://www.stakes.fi/finohta/e/</a>	07.08.2000	0
(ANAES) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. <a href="http://www.anaes.fr">http://www.anaes.fr</a>	07.08.2000	0
German Scientific Working Group of Technology Assessment in Health Care. <a href="http://www.epi.mh-hannover.de/(eng)/hta_themen.html">http://www.epi.mh-hannover.de/(eng)/hta_themen.html</a>	07.08.2000	0
(NZHTA) New Zealand Health Technology Assessment.	07.08.2000	0

<a href="http://nzhta.chmeds.ac.nz/">http://nzhta.chmeds.ac.nz/</a>		
(SMM) The Norwegian Centre for Health Technology. Assessment. <a href="http://www.oslo.sintef.no/smm/Publications/FramesetPublications.htm">http://www.oslo.sintef.no/smm/Publications/FramesetPublications.htm</a>	07.08.2000	0
(CAHTA) Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. <a href="http://www.aatm.es/cgi-bin/frame.pl/ang/pu.html">http://www.aatm.es/cgi-bin/frame.pl/ang/pu.html</a>	07.08.2000	0
SBU – The Swedish Council on Technology Assessment in Health care. <a href="http://www.sbu.se/sbu-site/index.html">http://www.sbu.se/sbu-site/index.html</a>	07.08.2000	0
(NCCHTA) NHS R&D Health Technology Assessment Programme. <a href="http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/">http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/</a>	07.08.2000	0
(NICE) National Institute for Clinical excellence. <a href="http://www.nice.org.uk/nice-web/Cat.asp?c=49">http://www.nice.org.uk/nice-web/Cat.asp?c=49</a>	07.08.2000	0

### Behandlung der AMD, Leitlinien-Recherche

Institution , URL	Datum	Leitlinien
AHRQ, Agency for Health Care Research and Quality. Clinical Practice Guidelines Online. <a href="http://www.ahrq.gov/clinic/cpgonline.htm">http://www.ahrq.gov/clinic/cpgonline.htm</a>	08.08.2000	0
AOA, American Optometric Association (AOA), <a href="http://www.aoanet.org/">http://www.aoanet.org/</a>	08.08.2000	siehe NGC
AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. <a href="http://gopher.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/II_augen.htm">http://gopher.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/II_augen.htm</a>	08.08.2000	0
BVA, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands Leitlinie Nr.21: Altersabhängige Makuladegeneration		1 Leitlinie zur AMD
CMA, Canadian Medical Association. <a href="http://www.cma.ca/cpgs/index.asp">http://www.cma.ca/cpgs/index.asp</a>	08.08.2000	0
NGC, National Guideline Clearinghouse. <a href="http://www.guideline.gov/VIEWS/summary.asp?guideline=000740&amp;summary_type=brief_summary&amp;view=brief_summary&amp;search_string=AMD">http://www.guideline.gov/VIEWS/summary.asp?guideline=000740&amp;summary_type=brief_summary&amp;view=brief_summary&amp;search_string=AMD</a> <a href="http://www.guideline.gov/VIEWS/full_text.asp?guideline=001215">http://www.guideline.gov/VIEWS/full_text.asp?guideline=001215</a>	08.08.2000	5 Treffer 2 Leitlinien zur AMD

### 12.1.2. Literaturverzeichnis, Stand 09.08.2000

1. AAO. Age-related macular degeneration. 1998. American Academy of Ophthalmology (AAO) ; 1998. 23 (Preferred practice pattern; no. 1998).
2. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999; 44(1):1-29.
3. Abelson MB, Smith LM, Ormerod LD. Prospective, randomized trial of oral piroxicam in the prophylaxis of postoperative cystoid macular edema. *J Ocul Pharmacol* 1989;(2):147-153.
4. Ahluwalia BK, Kalra SC, Parmar IP, Khurana AK. A comparative study of the effect of anti-prostaglandins and steroids on aphakic cystoid macular oedema. *Indian J Ophthalmol* 1988;(4):176-178.
5. Akduman L, Olk RJ. Diode laser (810 nm) versus argon green (514 nm) modified grid photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1997;(9):1433-1441.
6. Alexander MF, Maguire MG, Lietman TM, Snyder JR, Elman MJ, Fine SL. Assessment of visual function in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1988; 106(11):1543-1547.
7. Allison BA, Pritchard PH, Levy JG. Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative. *Br J Cancer* 1994; 69(5):833-839.
8. Alpar JJ. Experiences with the Neodymium: YAG laser: interruption of anterior hyaloid membrane of the vitreous and cystoid macular edema. *Ophthalmic Surg* 1986;(3):157-165.
9. Amin R, Puklin JE, Frank RN. Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(8):3178-3188.
10. Anders N, Stahl H, Dorn A, Walkow T, Hosten N, Wust P et al. Radiotherapy of exudative senile macular degeneration. A prospective controlled study. *Ophthalmologie* 1998;(11):760-764.
11. Anhalt E. Das Medizinproduktegesetz. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2000; 140(13):1466-1470.
12. Anonymous. Meldung irreversibler Schäden nach Photodynamischer Therapie an Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen 23-7-2000.
13. Archambeau JO, Mao XW, Yonemoto LT, Slater JD, Friedrichsen E, Teichman S et al. What is the role of radiation in the treatment of subfoveal membranes: review of radiobiologic, pathologic, and other considerations to initiate a multimodality discussion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(5):1125-1136.
14. AREDS-Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications AREDS report no. 1. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Control Clin Trials* 1999;(6):573-600.
15. Arens CD. Verteporfin in der Schweiz zugelassen; Photodynamische Therapie bei AMD: Zur Einführung in Deutschland. *Der Augenarzt* 2000;(1):14-15.
16. Arnold J, Algan M, Soubrane G, Coscas G, Barreau E. Indirect scatter laser photocoagulation to subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;(4):208-216.
17. ARVO. ARVO Annual Meeting in Fort Lauderdale, April 30-May 5, 2000. Abstracts. Reese PR, Thomas EL, Blumenkranz MS, Hart PM, Bressler SB, Singerman LJ et al., editors. 2000.
18. Asrani S, Zeimer R. Feasibility of laser targeted photo-occlusion of ocular vessels. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(8):766-770.
19. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials [see comments]. *Lancet* 2000; 355(9209):1064-1069.
20. Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology* 1984; 91(12):1573-1581.
21. Aylward GW. Macular surgery. *Br J Hosp Med* 1996; 55(3):85-88.
22. Baas P, van Manson I, Van Tinteren H, Stewart FA, van Zandwijk N. Effect of N-Acetylsteine on Photofrin-Induced Skin Photosensitivity in Patients. *Lasers in Surgery and Medicine* 1995; 16:359-367.
23. Beatty S, Boulton M, Henson D, Koh HH, Murray IJ. Macular pigment and age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(7):867-877.
24. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement [see comments]. *JAMA* 1996; 276(8):637-639.
25. Begg CB. Ruminations on the Intend-to-Treat Principle. *Control Clin. Trials* 21[3], 241-243. 2000.
26. Bergink GJ, Hoyng CB, van der Maazen RW, Vingerling JR, van Daal WA, Deutman AF. A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation

- versus observation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;(5):321-325.
27. Berson AM, Finger PT, Chakravarthy U. Radiation therapy for age-related macular degeneration. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9(2):155-162.
28. Berson EL, Jakobiec FA. Neural retinal cell transplantation: ideal versus reality [editorial]. *Ophthalmology* 1999; 106(3):445-446.
29. Bhatt NS, Diamond JG, Jalali S, Das T. Choroidal neovascular membrane. *Indian J Ophthalmol* 1998; 46(2):67-80.
30. Birch DG, Anderson JL, Fish GE, Jost BF. Pattern-reversal electroretinographic follow-up of laser photocoagulation for subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1993;(2):148-155.
31. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39(5):367-374.
32. Bischoff P, Niederberger HJ, Torok B, et al. Simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography. *Retina* 1995; 15(2):91-99.
33. Bischoff P, Speiser P. Die Rolle der Angiographie bei der alterskorrelierten Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 210(5):296-298.
34. Bischoff P. [Macular edema: from symptom to diagnosis]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 214(5):311-316.
35. Blumenkranz MS, Miller JW, Guyer DR, Slakter JS, Sickenberg M, Ziliox P. Preliminary Results From a Phase II Dose-Response Study of Photodynamic Therapy With Motexafin Lutetium(Lu-Tex™) To Treat Subfoveal CNV. 2000. ARVO 2000: Program Nr: 2827.
36. Blumenkranz MS, Woodburn KW, Qing F, Verdooner S, Kessel D, Miller R. Lutetium texaphyrin (Lu-Tex): a potential new agent for ocular fundus angiography and photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(3):353-362.
37. Borberg H, Brunner R. Der derzeitige Stand der extrakorporalen Hämorheotherapie. *Medizinische Welt* 1997; 48:377-381.
38. Borberg H. Wissenschaftliches Gutachten zur extrakorporalen Hämorheotherapie (Rheopherese). 1998.
39. Bottoni F, Airaghi P, Perego E, Ortolina S, Carlevaro G, De M, V. Surgical removal of idiopathic, myopic and age-related subfoveal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234 Suppl 1:S42-S50.
40. Bouzikas SP, Tsiros M, Economidis I, Pollalis SP. Argon-green laser photocoagulation in the treatment of cystoid macular edema secondary to branch vein occlusion. *J Fr Ophthalmol* 1989;(12):909-914.
41. Brady LW, Freire JE, Longton WA, Miyamoto CT, Augsburg JJ, Brown GC et al. Radiation therapy for macular degeneration: technical considerations and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(4):945-948.
42. Brancato R, Pece A, Avanza P, Camesasca F. [Laser treatment of subretinal macular neovascularization in pathologic myopia] Traitement laser de la neovascularisation sous-retinienne maculaire dans la myopie forte. *J Fr Ophtalmol* 1989; 12(12):883-886.
43. Brancato R, Bandello F, Trabucchi G. Does wavelength matter when photocoagulating eyes with macular degeneration or diabetic retinopathy? *Arch Ophthalmol* 1994;(2):156-157.
44. Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 1989; 107(6):847-852.
45. Bressler NM. Submacular surgery. Are randomized trials necessary? [editorial]. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(12):1557-1560.
46. Bressler NM, Bressler SB. Preventative ophthalmology. Age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995; 102(8):1206-1211.
47. Bressler NM, Maguire MG, Murphy PL, Alexander J, Margherio R, Schachat AP et al. Macular scatter ('grid') laser treatment of poorly demarcated subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Results of a randomized pilot trial. *Arch Ophthalmol* 1996;(12):1456-1464.
48. Bressler NM, Bressler SB. Photodynamic therapy with verteporfin (Visudyne): impact on ophthalmology and visual sciences. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(3):624-628.
49. Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, Hillis A, Murphy RP, Olk RJ et al. Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1982; 93(2):157-163.
50. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Garrett S. Evidence-based medicine, utilities, and quality of life. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10(3):221-226.
51. Brunner R, Borberg H, Kadar J, Heidel M, Heidner K, Konen W. Erythrocyte apheresis in combination with elimination of fibrinogen and plasma proteins of higher molecular weight in macular disease and in uveal effusion syndrome. *Acta Med Austriaca* 1991; 18 Suppl 1:63-65.
52. Brunner R, Widder RA, Fischer R, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Heimann K et al. Clinical efficacy of haemorheological treatment using plasma exchange, selective adsorption and membrane differential filtration in maculopa-

- thy, retinal vein occlusion and uveal effusion syndrome. *Transfus.Sci.* 17(4), 493-498. 1996.
53. Brunner R, Widder RA, Borberg H. Einsatz extrakorporaler Behandlungsverfahren bei ausgewählten Augenerkrankungen. *Ophthalmologie* 1999; 96(10):679-682.
54. Burk A, Burk R. Fluoreszenzangiographie. Checkliste Augenheilkunde. Stuttgart, New York: Thieme, 1999: 77.
55. BVA. Leitlinie Nr.21: Altersabhängige Makuladegeneration. 1998.
56. BVA, Arens CD. Zur Beantragung der Einführung einer neuen Behandlungsmethode in den Leistungskatalog der GKV: PDT bei feuchter AMD. KBV, editor. 30-1-2000.
57. Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, Miller JW. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5:34.
58. Cardillo PF, Ghiglione D, Allegri P. Grid laser treatment of occult choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 1993;(2):77-83.
59. Carl Zeiss Jena GmbH. Photodynamische Therapie mit dem Visulas 690s. Carl Zeiss Jena GmbH. 2000.
60. Casswell AG, Canning CR, Gregor ZJ. Treatment of diffuse diabetic macular oedema: a comparison between argon and krypton lasers. *Eye* 1990;(Pt 5):668-672.
61. Cavallerano AA, Cummings JP, Freeman PB, Jose RT, Oshinskie LJ, Potter OD. Optometric Clinical Practice Guideline: Care of the patient with age-related macular degeneration. The American Optometric Association Consensus Panel. 1997. The American Optometric Association Consensus Panel on Care of the Patient with Age-Related Macular Degeneration. Reviewed by the AOA Clinical Guidelines Coordinating Committee.
62. Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998; 26(4):277-281.
63. Char DH, Irvine AI, Posner MD, Quivey J, Phillips TL, Kroll S. Randomized trial of radiation for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999;(5):574-578.
64. Cheraskin E. Antioxidants in health and disease [see comments]. *J Am Optom Assoc* 1996; 67(1):50-57.
65. Chew EY. Nutritional supplement use and age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 1995; 6(3):19-24.
66. Chong NH, Bird AC. Alternative therapies in exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(12):1441-1443.
67. Christen WG, Glynn RJ, Hennekens CH. Antioxidants and age-related eye disease. Current and future perspectives. *Ann Epidemiol* 1996; 6(1):60-66.
68. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Manson JE, Schaumberg DA, Chew EC et al. Prospective cohort study of antioxidant vitamin supplement use and the risk of age-related maculopathy. *Am J Epidemiol* 1999;(5):476-484.
69. Christen WG. Antioxidant vitamins and age-related eye disease. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111(1):16-21.
70. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II--a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000; 10(2):125-134.
71. Ciba vision. Visudyne Produktinformation CIBA Vision AG. 2-12-1999.
72. Ciba vision. NDA 21-119 Visudyne™ (veteporfin for injection). 2000.
73. Ciba vision. QLT und CIBA Vision geben positive klinische Ergebnisse für Visudyne bekannt Positive Befunde bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) über 24 Monate bestätigt. 28-3-2000. news aktuell, dpa Firmengruppe.
74. Ciba vision. Die Visudyne-Daten sind einer der Höhepunkte auf der Jahreskonferenz der Association for Research in Vision And Ophthalmology. 3-5-2000. news aktuell, dpa Firmengruppe.
75. Ciba vision. Product Monograph Visudyne. 2000.
76. Ciba vision. Fortbildung Photodynamische Therapie. 2000.
77. Ciba vision. AMD - nur fünf Prozent der Deutschen kennen die häufigste Ursache für Altersblindheit Früherkennung wird zu selten genutzt. 10-7-2000. news aktuell, dpa Firmengruppe.
78. Ciba vision, BPI, VFA. Stellungnahme im Rahmen der schriftlichen Anhörung zur Indikation Altersbezogene Makuladegeneration. 2000. CIBA Vision.
79. Ciba vision, BPI, VFA. Stellungnahme im Rahmen der schriftlichen Anhörung zu den Indikationen Pathologische Myopie, Okuläres Histoplasmosesyndrom, "Angioid Streaks", Idiopathische CNV. 2000. CIBA Vision AG.
80. Ciba vision. Neue Hoffnung gegen Altersblindheit / Photodynamische Therapie der altersbezogenen Makuladegeneration in Deutschland zugelassen. 28-7-2000. CIBA Vision Corporation, Großostheim.
81. Ciba vision. EU-Kommission erteilt Zulassung für Visudyne zur Behandlung feuchter seniler Makuladegeneration in der EU. 29-7-2000. CIBA Vision Corporation, Großostheim.
82. Ciulla TA, Danis RP, Harris A. Age-related macular degeneration: a review of experimental treatments. *Surv Ophthalmol* 1998; 43(2):134-146.

83. Ciulla TA, Danis RP, Criswell M, Pratt L. Changing therapeutic paradigms for exudative age-related macular degeneration: antiangiogenetic agents and photodynamic therapy. *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8(12):2173-2182.
84. Clarke MP, Yap M, Weatherill JR. Do intraocular lenses with ultraviolet absorbing chromophores protect against macular oedema? *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989;(5):593-596.
85. Clarkson JG. Central Vein Occlusion Study: photographic protocol and early natural history. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;203-discussion.
86. Cleasby GW. Idiopathic focal subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1976; 81(5):590-599.
87. Clostre F. Extrait de Ginkgo biloba (EGb 761). Etat des connaissances a l'aube de l'an 2000. *Ann Pharm Fr* 1999; 57 Suppl 1:18-88.
88. CNVPT-Group. Choroidal neovascularization in the Choroidal Neovascularization Prevention Trial. The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. *Ophthalmology* 1998;(8):1364-1372.
89. CNVPT-Group. Laser treatment in eyes with large drusen. Short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. *Ophthalmology* 1998;(1):11-23.
90. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996; 103(8):1241-1244.
91. COHERENT medical group. COHERENT photoactivator for use in ocular Photodynamic Therapy. Specifications. 2000. Coherent Medical Group, 2400 Condensa Street, Santa Clara CA 95051.
92. Cooper DA, Eldridge AL, Peters JC. Dietary carotenoids and certain cancers, heart disease, and age-related macular degeneration: a review of recent research. *Nutr Rev* 1999; 57(7):201-214.
93. COS-Group. Argon green vs krypton red laser photocoagulation of extrafoveal choroidal neovascular lesions. One-year results in age-related macular degeneration. The Canadian Ophthalmology Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;(2):181-185.
94. Coscas G, Soubrane G, Ramahefeso C, Fardeau C. Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;(9):1258-1265.
95. Cruickshanks KJ, Hamman RF, Klein R, Nondahl DM, Shetterly SM. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. The Colorado-Wisconsin Study of Age-Related Maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(2):242-250.
96. Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. *Am J Ophthalmol* 1971; 1(1 Part 1):42-53.
97. Curtin BJ. Physiologic vs pathologic myopia: genetics vs environment. *Ophthalmology* 1979; 86(5):681-691.
98. Curtin BJ. Adult myopia. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988; 185:78-79.
99. Curtin BJ. Pathologic myopia. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988; 185:105-106.
100. CVOS-Group. Central vein occlusion study of photocoagulation therapy. Baseline findings. Central Vein Occlusion Study Group. *Online J Curr Clin Trials* 1993;AFs-6021.
101. D'Amato RJ, Adamis AP. Angiogenesis inhibition in age-related macular degeneration [editorial]. *Ophthalmology* 1995; 102(9):1261-1262.
102. Das A. Prevention of visual loss in older adults. *Clin Geriatr Med* 1999; 15(1):131-44, vii.
103. DCCT-Group. Color photography vs fluorescein angiography in the detection of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Arch Ophthalmol* 1987; 105(10):1344-1351.
104. Derosa JT, Yannuzzi LA, Marmor M, Fotino M, Sorenson JA, Spaide RF. Risk factors for choroidal neovascularization in young patients: a case-control study. *Doc Ophthalmol* 1995; 91(3):207-222.
105. Deslandes JY, Agius J, Jacques ML. Clinical development VISUDYNE Clinical data summary and results of statistical analyses. 78-144. 29-7-1999. CIBA Vision AG.
106. Deutscher Blinden- und Sehbehindertenvorband. Stellungnahme im Rahmen der schriftlichen Anhörung. Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen, editor. 8-6-2000.
107. Dobberstein H, Weinberger AW, Wolf S. Fluoreszenzangiographie bei altersabhängiger Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 1998; 95(8):581-596.
108. DOG, BVA. Gemeinsame Stellungnahme der DOG und des BVA zur Photodynamischen Therapie (PDT). *Der Augenarzt* 2000; 3-2000.
109. Donati G, Kapetanios AD, Pournaras CJ. Principles of Treatment of Choroidal Neovascularisation with Photodynamic Therapy in Age-Related Macular Degeneration. *Semin Ophthalmol* 1999; 14(1):2-10.
110. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(12):889-905.
111. Dowler JG, Hykin PG, Hamilton AM. Phacoemulsification versus extracapsular cataract extraction in patients with diabetes. *Ophthalmology* 2000;(3):457-462.

112. Drummond MF, Davies LM, Ferris FL. Assessing the costs and benefits of medical research: the diabetic retinopathy study. *Soc Sci Med* 1992; 34(9):973-981.
113. Eckardt C, Eckardt U. Retinal Translocation with 360 Retinotomy. *Vitreoretinal Update* 1999. 2000. American Academy of Ophthalmology.
114. Eichenbaum JW. Vitamins for cataracts and macular degeneration. *J Ophthalmic Nurs Technol* 1996; 15(2):65-67.
115. Elfervig LS. Age-related macular degeneration. *Nurse Pract Forum* 1998; 9(1):4-6.
116. ELK Eidgenössische Leistungskommission. Photodynamische Behandlung der Makuladegeneration mit Verteporfin, ELK I / 2000, Traktandum 6. 17-2-2000.
117. Eller AW, Novak KD, Blecher MH. Management of vitreous loss during cataract surgery. *Semin Ophthalmol* 1993; 8(2):104-108.
118. Elner SG. Gradual painless visual loss: retinal causes. *Clin Geriatr Med* 1999; 15(1):25-vi.
119. EMEA. Opinion of the Committee for Proprietary Medicinal Products on the Granting of a Marketing Authorisation for verteporfin CPMP/897/00-EN EMEA/II/C/305. 1-7. 12-4-2000. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).
120. Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages. Gesetzliche und private Krankenversicherung. Zweiter Zwischenbericht der Enquete-Kommission "Demografischer Wandel - Herausforderungen unserer älter werdenden Gesellschaft an den einzelnen und die Politik. Drucksache 13/11460. Drucksache 13/11460, 242-244. 5-10-1998.
121. Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages. Die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland bis 2040. Zweiter Zwischenbericht der Enquete-Kommission "Demografischer Wandel - Herausforderungen unserer älter werdenden Gesellschaft an den einzelnen und die Politik, Drucksache 13/11460. Drucksache 13/11460, 70-74. 5-10-1998.
122. ETDRSR-Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 4. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 1987;(4):265-272.
123. ETDRSR-Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 1987;(4):239-253.
124. ETDRSR-Group. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;(5 Suppl):834-840.
125. ETDRSR-Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;(5 Suppl):766-785.
126. ETDRSR-Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;(5 Suppl):757-765.
127. ETDRSR-Group. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1991;(5 Suppl):741-756.
128. FDA. FDA approves treatment for wet macular degeneration. *Food and Drug Administration* . 13-4-2000.
129. FDA. Meeting of the Ophthalmic Drugs Subcommittee of the Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee. 17-11-2000. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.
130. Fekrat S, Bressler SB. Are antioxidants or other supplements protective for age-related macular degeneration? *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 7(3):65-72.
131. Fekrat S, Finkelstein D. Current concepts in the management of central retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8(3):50-54.
132. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;505-537.
133. Ferris FL. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol* 1983; 118(2):132-151.
134. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(11):1640-1642.
135. Ferris FL, III, Murphy RP. The peril of the pilot study [editorial; comment]. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(12):1506-1507.
136. Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J. Laser photocoagulation to treat macular soft drusen in age-related macular degeneration. *Retina* 1994;(5):391-396.
137. Figueroa MS, Regueras A, Bertrand J, Aparicio MJ, Manrique MG. Laser photocoagulation for macular soft drusen. Updated results. *Retina* 1997;(5):378-384.
138. Fine SL, Maguire MG. We are very spoiled [editorial; comment]. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(7):915-916.
139. Fine SL. Photodynamic therapy with verteporfin is effective for selected patients with neovascular age-related macular degeneration [editorial; comment]. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(10):1400-1402.
140. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2000; 342(7):483-492.
141. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Drug Therapy: Age-Related Macular Degen-

- eration. *N.Engl.J Med* 342[1], 483-492. 17-2-2000.
142. Finger VH, Wieman TJ, Doak KW. Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction. *Cancer Res* 1990; 50(9):2599-2603.
143. Finger PT, Chakravarthy U, Augsburger JJ. Radiotherapy and the treatment of age-related macular degeneration. External beam radiation therapy is effective in the treatment of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(11):1507-1511.
144. Finger PT, Berson A, Ng T, Szechter A. Ophthalmic plaque radiotherapy for age-related macular degeneration associated with subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1999; 127(2):170-177.
145. Finkelstein D. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1986;(7):975-977.
146. Finkelstein D. Laser treatment of macular edema resulting from branch vein occlusion. *Semin Ophthalmol* 1994; 9(1):23-28.
147. Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, Kimura AE, Jampol LM. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1989;(10):1445-1452.
148. Fishman GA, Glenn AM, Gilbert LD. Rebound of macular edema with continued use of methazolamide in patients with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993;(12):1640-1646.
149. Fishman GA, Gilbert LD, Anderson RJ, Marmor MF, Weleber RG, Viana MA. Effect of methazolamide on chronic macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1994;(4):687-693.
150. Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR. Effectiveness of ketorolac tromethamine ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1987;(4):479-486.
151. Flach AJ, Stegman RC, Graham J, Kruger LP. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids. A paired-comparison, placebo-controlled double-masked study. *Ophthalmology* 1990;(10):1253-1258.
152. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, Kraff MC, Yannuzzi LA, Campo RV et al. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol* 1991;(5):514-519.
153. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998; 96:557-634:557-634.
154. Flower RW. Expanded hypothesis on the mechanism of photodynamic therapy action on choroidal neovascularization. *Retina* 1999; 19(5):365-369.
155. Folk JC, Russell SR. Can laser photocoagulation of eyes with high-risk drusen prevent vision loss from age-related macular degeneration? [editorial; comment]. *Ophthalmology* 1999; 106(7):1241-1242.
156. Fong DS, Segal PP, Myers F, Ferris FL, Hubbard LD, Davis MD. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1997;(7):873-877.
157. Freeman WR, Blumenkranz MS. Age-related macular degeneration: is help on the way? [editorial]. *Ophthalmology* 1998; 105(9):1585-1586.
158. Frennesson C, Nilsson SE. Prophylactic laser treatment in early age related maculopathy reduced the incidence of exudative complications. *Br J Ophthalmol* 1998;(10):1169-1174.
159. Frennesson IC, Nilsson SE. Effects of argon (green) laser treatment of soft drusen in early age-related maculopathy: a 6 month prospective study. *Br J Ophthalmol* 1995;(10):905-909.
160. Frennesson IC, Nilsson SE. Laser photocoagulation of soft drusen in early age-related maculopathy (ARM). The one-year results of a prospective, randomised trial. *Eur J Ophthalmol* 1996;(3):307-314.
161. Freund KB, Yannuzzi LA, Sorenson JA. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993; 115(6):786-791.
162. Fried M, Siebert A, Meyer-Schwickerath G, Wessing A. A natural history of Fuch's spot: a long term follow-up study. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1981; 28:215-221.
163. Fung WE. Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema. Results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation. *Ophthalmology* 1985;(8):1102-1111.
164. Gabel VP. Stellungnahme zum Fragenkatalog zur Photodynamischen Therapie bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung". 13.7.2000.
165. Gabel VP, Bunse A, Roeder J, Rosner M. Makuladegeneration. Die häufigste Ursache für eine hochgradige Sehminderung des älteren Menschen. 2000. Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde · Klinikum der Universität Regensburg.
166. Garcia CA, Layana A. [Age-related macular degeneration]. *Rev Med Univ Navarra* 1998; 42(1):42-48.
167. Garrett SK, McNeil JJ, Silagy C, Sinclair M, Thomas AP, Robman LP et al. Methodology of the VECAT study: vitamin E intervention in cataract and age-related maculopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;(3):195-208.

168. Gerste RD. Ansätze zur Therapie der altersbedingten Makuladegeneration. *Z prakt Augenheilkd* 1999; 20:433-437.
169. Gibbs SJ, Bird AC, Owens S, Plowman PN. Radiotherapy for age-related macular degeneration [see comments]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10(6):356-360.
170. Ginsburg AP, Cheetham JK, DeGryse RE, Abelson M. Effects of flurbiprofen and indomethacin on acute cystoid macular edema after cataract surgery: functional vision and contrast sensitivity. *J Cataract Refract Surg* 1995;(1):82-92.
171. Glacet-Bernard A, Kuhn D, Soubrane G. [Ocular complications of hormonal treatments: oral contraception and menopausal hormonal replacement therapy]. *Contracept Fertil Sex* 1999; 27(4):285-290.
172. Gloor B. [Lasers in ophthalmology]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1989; 78(16):467-470.
173. Goldman EJ. Diabetic retinopathy: recent advances to eliminate treatable blindness. *Md Med J* 1990;(7):643-647.
174. Gomolin JE, Koenekoop RK. Presumed photic retinopathy after cataract surgery: an angiographic study. *Can J Ophthalmol* 1993;(5):221-224.
175. Gouras P, Algvare P. Retinal cell transplantation in the macula: new techniques. *Vision Res* 1996; 36(24):4121-4125.
176. Gräf M, Halbach E, Kaufmann H. Erblindungsursachen in Hessen 1996. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215:50-55.
177. Greiner RA, Frei A. Kosten der feuchten Form der altersbedingten Makuladegeneration in der Schweiz und ihre Behandlung mit der Photodynamischen Therapie mit Visudyne. 3-12-1999.
178. Greiner W. Berechnung von Kosten und Nutzen im Gesundheitswesen. In: Schöffski O, Glaser P, von der Schulenburg JMG, editors. *Gesundheitsökonomische Evaluation. Grundlagen und Standortbestimmung*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1998: 55-67.
179. Grey RB, Bird AC, Chisholm IH. Senile disciform macular degeneration. Features indicating suitability for photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1979; 63:85.
180. Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina* 1992; 12(2):127-133.
181. Grossniklaus HE, Hutchinson AK, Capone A, Woolfson J, Lambert HM. Clinicopathologic features of surgically excised choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994; 101(6):1099-1111.
182. Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, Adelman AE. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 1997;(3):222-231.
183. Gutman FA. The natural course of active choroidal lesions in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77:515-541.
184. Guyer DR, Fine SL, Maguire MG, Hawkins BS, Owens SL, Murphy RP. Subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Visual prognosis in eyes with relatively good initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(5):702-705.
185. Guymer RH, Gross JM, Owens SL, Bird AC, Fitzke FW. Laser treatment in subjects with high-risk clinical features of age-related macular degeneration. Posterior pole appearance and retinal function. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(5):595-603.
186. Hager A, Schmidt-Erfurth U, Barbazetto I, Michels S, Laqua H. Photodynamische Therapie: ICG-angiographische Befunde. *Ophthalmologie* 1999; 96(5):291-299.
187. Hansen L. *Augenheilkunde systematisch*. UNI-MED, 1997.
188. Hart PM, Archer DB, Chakravarthy U. Teletherapy in the management of patients with age-related macular degeneration complicated by subfoveal neovascularisation: an overview. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 30:229-37:229-237.
189. Daily Living Tasks dependent on vision: What's most important to the person with AMD?: ARVO 2000: Program Nr: 2495, 2000.
190. Hawkins BS, Prior MJ, Fisher MR, Blackhurst DW. Relationship between rate of patient enrollment and quality of clinical center performance in two multicenter trials in ophthalmology. *Control Clin Trials* 1990;(5):374-394.
191. Henderson BW, Owczarczak B, Sweeney J, Gessner T. Effects of photodynamic treatment of platelets or endothelial cells in vitro on platelet aggregation. *Photochem Photobiol* 1992; 56(4):513-521.
192. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992; 55(1):145-157.
193. Hennig A, Evans JR, Pradhan D, Johnson GJ, Pokhrel RP, Gregson RM et al. Randomised controlled trial of anterior-chamber intraocular lenses. *Lancet* 1997; %19+ADs-349(9059):1129-1133.
194. Hettiaratchi S, Clarke J, Taubel J, Besa C. Burns after photodynamic therapy. *BMJ* 2000; 320:1245.
195. Ho AC, Maguire MG, Yoken J, Lee MS, Shin DS, Javornik NB et al. Laser-induced drusen reduction improves visual function at 1 year. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. *Ophthalmology* 1999;(7):1367-discussion.
196. Hochman MA, Seery CM, Zarbin MA. Pathophysiology and management of subretinal hemorrhage. *Surv Ophthalmol* 1997; 42(3):195-213.
197. Hochman MA, Weiter JJ, Fleckner MR, Buzney SM, Tolentino FI. Surgical manage-

- ment of choroidal neovascular membranes. *Int Ophthalmol Clin* 1999; 39(1):303-315.
198. Hochman MA, Weiter JJ, Tolentino FI, Fleckner MR, Buzney SM. Surgical management of subretinal hemorrhage. *Int Ophthalmol Clin* 1999; 39(1):291-301.
199. Holekamp NM. Treatment of pseudophakic CME. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6(2):121-123.
200. Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, Gross JM, Wells JA, Minassian DC et al. Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology* 1994; 101(9):1522-1528.
201. Holz FG, Pauleikhoff D. [Age-related macular degeneration. 2. Therapeutic approaches]. *Ophthalmologe* 1996; 93(4):483-506.
202. Holz FG, Engenhardt R, Bellmann C, Debus J, Volcker HE. Stereotactic radiation therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 30:238-246.
203. Hotchkiss ML, Fine SL. Pathologic myopia and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1981; 91(2):177-183.
204. Hoyng CB, Verezen CA, de Jong PT. [Vision rehabilitation of patients with old-age macular degeneration]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(4):164-169.
205. Höhn C, Roloff J. Die Alten der Zukunft - Bevölkerungsstatistische Datenanalyse, Forschungsbericht. 1993. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung.
206. Husain D, Miller JW. Photodynamic Therapy of Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Semin Ophthalmol* 1997; 12(1):14-25.
207. Husain D, Kramer M, Kenny AG, Michaud N, Flotte TJ, Gragoudas ES et al. Effects of photodynamic therapy using verteporfin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(10):2322-2331.
208. Hyman LG, Liliensfeld AM, Ferris FL, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983; 118(2):213-227.
209. ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Efficacy Topic E6: GCP Consolidated Guideline. 1996. ICH Secretariat, c/o IFPMA, 30 rue de St-Jean, P.O. Box 758, 1211 Geneva 13, Switzerland.
210. ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Efficacy Topic E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 5-2-1998. ICH Secretariat, c/o IFPMA, 30 rue de St-Jean, P.O. Box 758, 1211 Geneva 13, Switzerland.
211. Icks A, Trautner C. Epidemiologie von Erblindung, besonders bei Diabetes--Übersicht über vorliegende Studien. *Gesundheitswesen* 1996; 58(2):85-90.
212. IDS-Group. Efficacy of diclofenac eyedrops in preventing postoperative inflammation and long-term cystoid macular edema. Italian Diclofenac Study Group. *J Cataract Refract Surg* 1997;(8):1183-1189.
213. Ikuno Y, Lewis JM, Kamei M. Pearls in the management of submacular hematoma. *Semin Ophthalmol* 1998; 13(1):40-51.
214. Immonen I. [Is it possible to treat age-related macular degeneration? (editorial)]. *Duodecim* 1995.
215. Inhoffen W, Nussgens Z. Rheological studies on patients with posterior subretinal neovascularization and exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228(4):316-320.
216. Jacques PF. The potential preventive effects of vitamins for cataract and age-related macular degeneration. *Int J Vitam Nutr Res* 1999; 69(3):198-205.
217. Jampol LM. Hypertension and visual outcome in the macular photocoagulation study +AFs-editorial+AF0-. *Arch Ophthalmol* 1991;(6):789-790.
218. Joffe L. The medical and surgical management of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 1996; 36(2):99-116.
219. Jurklics B, Hintzmann A, Bornfeld N. Die altersabhängige Makuladegeneration - klinische und therapeutische Aspekte. *Innovation SPEZIAL - Forschung und Technologie, Carl Zeiss* 2000;(1/1999):2.
220. Kaiser HJ, Flammer J, Stumpf D, Hendrickson P. Visalene in the treatment of age-related macular degeneration: a pilot study. *Ophthalmologica* 1995;(6):302-305.
221. Kalina RE. Seeing into the future. *Vision and aging. West J Med* 1997; 167(4):253-257.
222. Kampik A, Hoops JP. Epidemiologie der (überwiegend) klassischen subfovealen CNV als Indikation für PDT. Häufigkeitsschätzung der Photodynamischen Therapie bei AMD in Deutschland. 14-12-1999.
223. Kanski JJ. Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. 6.Auflage ed. Thieme, 1996, 1996.
224. Kanski JJ. Degeneration und Dystrophien am Augenhintergrund; Einleitung. In: Kanski JJ, editor. *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1996: 366-380.
225. Kantor G, Van Houtte P, Beauvois S, Roelandts M. [Role of radiotherapy in benign diseases]. *Cancer Radiother* 1997; 1(5):407-416.
226. Kaplan HJ, Tezel TH, Del Priore LV. Retinal pigment epithelial transplantation in age-related macular degeneration [editorial]. *Retina* 1998; 18(2):99-102.
227. Kaplan HJ, Tezel TH, Berger AS, Del Priore LV. Retinal transplantation. *Chem Immunol* 1999; 73:207-19:207-219.

228. Karacorlu S, Burumcek E, Karacorlu M, Arslan O. Treatment of diabetic macular edema: a comparison between argon and dye lasers. *Ann Ophthalmol* 1993;(4):138-141.
229. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 1999: 145-152.
230. Kennedy J, Pottier R. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 1992; 14:275-292.
231. Khairallah M, Brahim R, Allagui M, Chachia N. Comparative effects of argon green and krypton red laser photocoagulation for patients with diabetic exudative maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1996;(4):319-322.
232. Kirchhof B. [Recent vitrectomy indications]. *Ophthalmologie* 1995; 92(1):101-110.
233. Kirchhof B. Die altersabhängige Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97(21):A-1458-A-1462.
234. Kishi S. Diagnostic pearls in the management of vitreomacular disorders [see comments]. *Semin Ophthalmol* 1998; 13(1):2-9.
235. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(5):653-658.
236. Klein ML, Fine SL, Knox DL, Patz A. Follow-up study in eyes with choroidal neovascularization caused by presumed ocular histoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1977; 83(6):830-835.
237. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99(6):933-943.
238. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study [see comments]. *Ophthalmology* 1997; 104(1):7-21.
239. Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18(3):371-389.
240. Kokame GT. Loss of reading and central vision due to macular diseases--therapeutic management, advances and limitations. *Hawaii Med J* 1997; 56(9):245-247.
241. Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, Lieberman HL. Effect of an ultraviolet-filtering intraocular lens on cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1985;(3):366-369.
242. Kraff MC, Lieberman HL, Jampol LM, Sanders DR. Effect of a pupillary light occluder on cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 1989;(6):658-660.
243. Krishnan MM, Lath NK, Govind A. Aphakic macular edema: some observations on prevention and pathogenesis. *Ann Ophthalmol* 1985;(4):253-257.
244. Kruger A, Matulla B, Wolzt M, Pieh S, Strenn K, Findl O et al. Short-term oral pentoxifylline use increases choroidal blood flow in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;(1):27-30.
245. Krumpaszky HG, Ludtke R, Mickler A, Klauss V, Selbmann HK. Blindness incidence in Germany. A population-based study from Württemberg-Hohenzollern. *Ophthalmologica* 1999; 213(3):176-182.
246. Krumpatzky HG, Klaufß V. Erblindungsursachen in Bayern. Auswertung einer repräsentativen Stichprobe der Blindengeldempfänger in Oberbayern. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200:142-146.
247. Krumpatzky HG, Haas A, Klaufß V, Selbmann HK. Neurerblindungen in Württemberg-Hohenzollern. *Ophthalmologie* 1997; 94(3):234-236.
248. Krumpatzky HG. Blindheit in Deutschland: Vornehmlich alte Menschen betroffen. *Z prakt Augenheilkd* 2000; 21:313-314.
249. Kuyk T, Jeffrey E. Visual factors and mobility in persons with age-related macular degeneration. *J Rehabil Res Develop* 1999; 36(4):303-312.
250. Kylstra JA, Brown JC, Jaffe GJ, Cox TA, Gallemore R, Greven CM et al. The importance of fluorescein angiography in planning laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;(11):2068-2073.
251. L'Esperance FA. Clinical applications of the organic dye laser. *Ophthalmology* 1985; 92(11):1592-1600.
252. Lachin JM. Statistical Considerations in the Intend-to-Treat Principle. *Controlled Clinical Trials* 2000; 21(3):167-188.
253. Le D, Murphy RP. Laser treatment of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol* 1994; 9(1):2-9.
254. Lebuissou DA, Leroy L, Rigal G. Treatment of senile macular degeneration with Ginkgo biloba extract. A preliminary double-blind drug vs. placebo study. *Presse Med* 1986;(31):1556-1558.
255. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;(10):1594-1602.
256. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980; 24(Suppl):335-610.
257. Levy JG. Photosensitizers in photodynamic therapy. *Semin Oncol* 1994; 21(6 Suppl 15):4-10.

258. Lewis H, VanderBrug, Medendorp S. Tissue plasminogen activator-assisted surgical excision of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a randomized, double-masked trial. *Ophthalmology* 1997;(11):1847-discussion.
259. Lewis L. Diabetic retinopathy study results reveal combination therapy beneficial. *J Clin Laser Med Surg* 1990;(1):3-6.
260. Lewis ML, Van Newkirk MR, Gass JD. Follow-up study of presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Ophthalmology* 1980; 87(5):390-399.
261. Lewis ML, VanNewkirk MR, Gass JD. Photocoagulation in presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Ophthalmologica* 1981; 183(1):39-45.
262. Lin SC, Lin CP, Feld JR, Duker JS, Puliafito CA. The photodynamic occlusion of choroidal vessels using benzoporphyrin derivative. *Curr Eye Res* 1994; 13(7):513-522.
263. Litchfield TM, Whiteley SJ, Lund RD. Transplantation of retinal pigment epithelial, photoreceptor and other cells as treatment for retinal degeneration. *Exp Eye Res* 1997; 64(5):655-666.
264. Little HL, Showman JM, Brown BW. A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft macular drusen [see comments]. *Ophthalmology* 1997; 104(4):623-631.
265. Loewenstein A, Rosenblatt I, Yassur I, Yassur Y. [Interferon treatment for age-related macular degeneration]. *Harefuah* 1997; 132(4):275-279.
266. Luke C, Widder RA, Brunner R, Borberg H. The impact of membrane differential filtration on the plasma colloid osmotic pressure in patients with AMD. 2000.
267. Luty G, Grunwald J, Majji AB, Uyama M, Yoneya S. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5:35:35.
268. Marcus DM, Camp MW, Sheils WC, McIntosh SB, Leibach DB, Johnson MH et al. Sham radiation in clinical trials assessing radiotherapy for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1999;(6):525-530.
269. Mayne ST. Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans. *FASEB J* 1996; 10(7):690-701.
270. McCaughan-JS J. Photodynamic therapy: a review. *Drugs Aging* 1999; 15(1):49-68.
271. MDK-Berlin, Pistorius C, MDK-WL, Grell L. Photodynamische Therapie der Makuladegeneration, Gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgruppen M4 "UUB" und M5 "Arzneimittel". 8-3-2000.
272. MDK-WL. Photodynamische Therapie der chloriodalen Neovaskularisation im Rahmen der altersabhängigen Makuladegeneration mit Verteporfin (Visudyne TM). 2000.
273. MDK-WL Fachreferat Arzneimittel / Neue und unkonventionelle Heilmethoden. Photodynamische Therapie der chloriodalen Neovaskularisation der altersabhängigen Makuladegeneration mit Verteporfin (Visudyne TM). 2000.
274. Miller JW, Schmidt EU, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua H, Barbazetto I et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study [comment] [see comments]. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(9):1161-1173.
275. MIRAVANT. SnET2 Study Information. MIRAVANT, 7408 Hollister Ave., Santa Barbara CA 93117 . 2000. MIRAVANT, 7408 Hollister Ave., Santa Barbara CA 93117(T) 805.685.9880 (F) 805.685.2959.
276. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102(10):1450-1460.
277. Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, Miyake S. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol* 1999;(1):34-40.
278. Miyake K, Masuda K, Shirato S, Oshika T, Eguchi K, Hoshi H et al. Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: a multicentered prospective trial. *Jpn J Ophthalmol* 2000;(1):58-67.
279. Moisseiev J, Alhalel A, Masuri R, Treister G. The impact of the macular photocoagulation study results on the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(2):185-189.
280. Moldow B, Sander B, Larsen M, Engler C, Li B, Rosenberg T et al. The effect of acetazolamide on passive and active transport of fluorescein across the blood-retina barrier in retinitis pigmentosa complicated by macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;(12):881-889.
281. Moster ML. Neuro-ophthalmology of diabetes. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10(6):376-381.
282. MPS-Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982; 100(6):912-918.
283. MPS-Group. Changing the protocol: a case report from the Macular Photocoagulation Study. *Macular Photocoagulation Study Group. Control Clin Trials* 1984; 5(3):203-216.
284. MPS-Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. *Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol* 1986;(5):694-701.

285. MPS-Group. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1986; 104(4):503-512.
286. MPS-Group. Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1990;(6):825-831.
287. MPS-Group. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1990;(6):816-824.
288. MPS-Group. Krypton laser photocoagulation for idiopathic neovascular lesions. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1990; 108(6):832-837.
289. MPS-Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1991;(9):1242-1257.
290. MPS-Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1991; 109(8):1109-1114.
291. MPS-Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group [see comments]. Arch Ophthalmol 1991; 109(9):1220-1231.
292. MPS-Group. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group [see comments]. Arch Ophthalmol 1991; 109(9):1232-1241.
293. MPS-Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1993;(9):1200-1209.
294. MPS-Group. Evaluation of argon green vs krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study (MPS) Group. Arch Ophthalmol 1994;(9):1176-1184.
295. MPS-Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1994;(4):489-499.
296. MPS-Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1994;(4):480-488.
297. MPS-Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group [see comments]. Arch Ophthalmol 1994; 112(4):500-509.
298. MPS-Group. The influence of treatment extent on the visual acuity of eyes treated with Krypton laser for juxtafoveal choroidal neovascularization. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1995;(2):190-194.
299. MPS-Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1996; 114(4):400-412.
300. MPS-Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1997;(6):741-747.
301. Murata T, Kimura H, Sakamoto T, Osusky R, Spee C, Stout TJ et al. Ocular gene therapy: experimental studies and clinical possibilities. Ophthalmic Res 1997; 29(5):242-251.
302. Musch DC, Meyer RF, Sugar A, Soong HK. Corneal astigmatism after penetrating keratoplasty. The role of suture technique. Ophthalmology 1989;(5):698-703.
303. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. Arch Ophthalmol 1988;(2):192-198.
304. Nobel JJ, Coates VH, Solomon RP, Lerner JC. Health Care standards, ECRI. Library of Congress National Series Data Program, 2000.
305. Nystrand A. [New techniques for retinal surgery. Cell transplantation, a future therapeutic method?]. Lakartidningen 1997; 94(17):1617-20, 1623.
306. O'Shea JG. Age-related macular degeneration: a leading cause of blindness [see comments]. Med J Aust 1996; 165(10):561-564.
307. O'Shea JG. Age-related macular degeneration. Postgrad Med J 1998; 74(870):203-207.
308. Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O, Carlson L, Parrott M. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1 [see comments]. J Am Geriatr Soc 1998; 46(1):1-7.
309. Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Ophthalmology 1986;(7):938-950.
310. Olk RJ. Argon green (514 nm) versus krypton red (647 nm) modified grid laser photo-

- coagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1990;(9):1101-1107.
311. Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL, Akduman L, Wong KL, Chen MC et al. Therapeutic benefits of infrared (810-nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration: two-year results of a randomized pilot study. *Ophthalmology* 1999;(11):2082-2090.
312. Oshima Y, Harino S, Tano Y. Scanning laser ophthalmoscope microperimetric assessment in patients with successful laser treatment for juxtafoveal choroidal neovascularization. *Retina* 1998; 18(2):109-117.
313. Oshinski L.J. Age-related macular degeneration. *Optom Clin* 1996; 5(1):25-53.
314. Owens SL, Guymer RH, Gross-Jendroska M, Bird AC. Fluorescein angiographic abnormalities after prophylactic macular photocoagulation for high-risk age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;(6):681-687.
315. Park W. Vision rehabilitation for age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 1999; 39(4):143-162.
316. Pauleikhoff D. Subfoveale choroidale Neovaskularisationen bei AMD. *Der Augenarzt* 2000; 3-2000.
317. Pauleikhoff D. Altersabhängige Makuladegeneration. *Z prakt Augenheilkd* 2000; 21:59-65.
318. PDT-Anwendergruppe zur Qualitätssicherung. Stellungnahme im Rahmen der schriftlichen Anhörung. Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen, editor. 22-6-2000.
319. Pece A, Brancato R, Avanza P, Camesasca F, Galli L. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in pathologic myopia: long-term results. *Int Ophthalmol* 1994; 18(6):339-344.
320. Pece A, Intorini U, Bolognesi G, Brancato R. Indocyanine green angiography in age-related macular degeneration with occult neovascularization. *Ophthalmologica* 1998; 212(5):295-300.
321. Pendergast SD. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9(3):71-75.
322. Pfau N, Kupsch S, Kern AO, Beske F. Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung von Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung in Deutschland. 2000. IGSF - Institut für Gesundheits-System-Forschung, Kiel GmbH.
323. PHARMACYCLICS. Pharmacyclics Announces Clinical Results With Lutetium Tetrofosmin For Treatment of Age-Related Macular Degeneration. 2000.
324. Pierscionek BK, Weale RA. Risk factors and ocular senescence. *Gerontology* 1996; 42(5):257-269.
325. Poliner LS, Tornambe PE, Michelson PE, Heitzmann JG. Interferon alpha-2a for subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1993;(9):1417-1424.
326. Pratt S. Dietary prevention of age-related macular degeneration. *J Am Optom Assoc* 1999; 70(1):39-47.
327. PTMDS-Group. Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Arch Ophthalmol* 1997;(7):865-872.
328. QLT Therapeutics Inc. Corporate - QLT. QLT Therapeutics Inc. 5-5-2000.
329. Quaranta M, Arnold J, Coscas G, Francais C, Quentel G, Kuhn D et al. Indocyanine green angiographic features of pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 1996; 122(5):663-671.
330. Quentin CD, Behrens-Baumann W, Gaus W. Prevention of cystoid macular edema with diclofenac eyedrops in intracapsular cataract extraction using the Choyce Mark IX anterior chamber lens. *Fortschr Ophthalmol* 1989;(6):546-549.
331. Quinn CJ. Cystoid macular edema. *Optom Clin* 1996; 5(1):111-130.
332. RAD-Study. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 1999;(12):2239-2247.
333. Rapkin JS, Steahly LP. Pseudo Time-Lapse Fluorescein Angiography: A New Method for Dynamic Fundus Imaging. *Ann Ophthalmol Glaucoma* 1998; 30(2):77-80.
334. Reese PR, Pleil A, Thomas EL. Baseline assessment of health status (HS) in patients enrolled in a photodynamic study with tin ethyl etiopurpurin (SnET2) in age-related macular degeneration (AMD) due to choroidal neovascularization (CNV). 2000. ARVO 2000: Program Nr: 918.
335. Retinologische Gesellschaft, BVA, DOG. Stellungnahme im Rahmen der schriftlichen Anhörung. Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen, editor. 13-7-2000.
336. Reunova GD, Trubitsyn AG, Reifman VG. Effect of actinomycin D on tobacco mosaic virus (TMV) accumulation in isolated tobacco protoplasts under varying light conditions. *Virology* 1988; 163(1):198-200.
337. Richard G, Bohm A. [Current status of macula surgery. Indications and surgical possibilities]. *Ophthalmologie* 1999; 96(9):622-634.
338. Richter S. Multicenter ophthalmic and nutritional age-related macular degeneration study--part 2: antioxidant intervention and

- conclusions. *J Am Optom Assoc* 1996;(1):30-49.
339. Richer S. Multicenter ophthalmic and nutritional age-related macular degeneration study--part 1: design, subjects and procedures. *J Am Optom Assoc* 1996;(1):12-29.
340. Richer S. Atrophic armd--a nutrition responsive chronic disease [editorial; comment]. *J Am Optom Assoc* 1996; 67(1):6-10.
341. Richer S. A protocol for the evaluation and treatment of atrophic age-related macular degeneration. *J Am Optom Assoc* 1999; 70(1):13-23.
342. Robman LD, Tikellis G, Garrett SK, Harper CA, McNeil JJ, Taylor HR et al. Baseline ophthalmic findings in the vitamin E, cataract and age-related maculopathy (VECAT) study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;(6):410-416.
343. Roesen B, Scheider A, Kiraly A, Gofferje MA, Feldmann HJ. Choroidale Neovaskularisation bei altersbezogener Makuladegeneration. Einjahresergebnisse nach Strahlentherapie. *Ophthalmologie* 1998; 95(7):461-465.
344. Roeder J, Laqua H. [Laser coagulation of senile, moist macular degeneration]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995; 206(6):428-437.
345. Rosenberg R, Faye E, Fischer M, Budick D. Role of prism relocation in improving visual performance of patients with macular dysfunction. *Optom Vis Sci* 1989;(11):747-750.
346. Rosenthal DI, Glatstein E. Clinical applications of photodynamic therapy. *Ann Med* 1994; 26(6):405-409.
347. Rossetti L, Bujtar E, Castoldi D, Torrazza C, Orzalesi N. Effectiveness of diclofenac eye-drops in reducing inflammation and the incidence of cystoid macular edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1996;794-799.
348. Rossetti L, Autelitano A. Cystoid macular edema following cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11(1):65-72.
349. Sabates NR, Sabates FN, Sabates R, Lee KY, Ziemianski MC. Macular changes after retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol* 1989;(1):22-29.
350. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Critically appraising the evidence. In: Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB, editors. Evidence-based Medicine. How to Practice and Teach EBM. Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone, 1998: 79-156.
351. Saperstein DA, Rosenfeld PJ, Rosa R, Sickenberg M. Verteporfin (Visudyne) Therapy: for subfoveal Choroidal Neovascularisation secondary to the Ocular Histoplasmosis Syndrom. Poster. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:920.
352. Schilling H, Lommatzsch A, Berger T, Wessing A. Beobachtungen zur unterschiedlichen Darstellung choroidaler Neovaskularisationen in der Indozyaningrun Angiographie. *Ophthalmologie* 1996; 93(6):703-708.
353. Schmidt-Erfurth U. Photodynamische Therapie--eine schonende Alternative zur Behandlung der exsudativen Makuladegeneration. PDT-Studien- Gruppe. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 213(6):aA11-aA15.
354. Schmidt-Erfurth U. [Photodynamic therapy. Minimally invasive treatment of choroidal neovascularization]. *Ophthalmologie* 1998; 95(10):725-731.
355. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236(5):365-374.
356. Schmidt-Erfurth U. Photodynamische Therapie - eine schonende Alternative zur Behandlung der exudativen Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 213:aA11-aA15.
357. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto- I, Gragoudas ES et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of re-treatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(9):1177-1187.
358. Schmidt EU. Indocyanine green angiography and retinal sensitivity after photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization. *Semin Ophthalmol* 1999; 14(1):35-44.
359. Schmitz K, Behrens-Baumann W. Postsurgery intraocular inflammation. *Dev Ophthalmol* 1999; 31:175-91:175-191.
360. Schuchard RA, Naseer S, Castro K. Characteristics of AMD patients with low vision receiving visual rehabilitation. *J Rehabil Res Develop* 1999; 36(4):294-302.
361. Schwartz LH, Schmitt T, Benchaboun M, Caputo G, Chauvaud D, Balosso J et al. [Radiotherapy and age-related macular degeneration: a review of the literature]. *Cancer Radiother* 1997; 1(3):208-212.
362. Scott LJ, Goa KL. Verteporfin [In Process Citation]. *Drugs Aging* 2000; 16(2):139-146.
363. Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, Coscas G. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7(4):307-316.
364. Segasothy M, Phillips PA. Vegetarian diet: panacea for modern lifestyle diseases? *QJM* 1999; 92(9):531-544.
365. Seo MS, Kwak N, Ozaki H, Yamada H, Okamoto N, Yamada E et al. Dramatic inhibition of retinal and choroidal neovascularization by oral administration of a kinase inhibitor. *Am J Pathol* 1999; 154(6):1743-1753.
366. Sessler JL, Miller RA. Texaphyrins: new drugs with diverse clinical applications in radiation and photodynamic therapy. *Biochem Pharmacol* 2000; 59(7):733-739.

367. Shiraga F, Takasu I, Shiragami C. Treatment options In subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 1998; 13(1):31-39.
368. Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Pournaras CJ, Zografos L, Piguet B et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic causes. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(3):327-336.
369. Silvestri G. Age-related macular degeneration: genetics and implications for detection and treatment. *Mol Med Today* 1997; 3(2):84-91.
370. Singh K, Byrd S, Egbert PR, Budenz D. Risk of hypotony after primary trabeculectomy with antifibrotic agents in a black west African population. *J Glaucoma* 1998;(2):82-85.
371. Smith SE. The role of antioxidants in AMD: ongoing research. *J Ophthalmic Nurs Technol* 1999; 18(2):68-70.
372. Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6 Suppl):1448S-1461S.
373. Solomon LD. Efficacy of topical flurbiprofen and indomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. Flurbiprofen-CME Study Group I. *J Cataract Refract Surg* 1995;(1):73-81.
374. Soubrane G, Pison J, Bornert P, Perrenoud F, Coscas G. [Subretinal neovessels in degenerative myopia: results of photocoagulation] Neo-vaisseaux sous-retiniens de la myopie degenerative: resultats de la photocoagulation. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1986; 86(3):269-272.
375. Soubrane G, Coscas G, Baudouin C, Koenig F. Randomized study of the photocoagulation with blue-green argon laser in subretinal neovascularization of senile macular degeneration. 5-year follow-up. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1987;(2):249-250.
376. Soubrane G, Coscas G. Chorioidale Neovaskularisationen bei degenerativer Myopie. *Akuelle Augenheilkunde* 1994; 19:190-196.
377. Soubrane G, Coscas G. [Age-related macular degeneration]. *Rev Prat* 1996; 46(14):1722-1729.
378. Soubrane G, Coscas G. Experimental therapies for age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol* 1997; 29:78-84:78-84.
379. Sperduto RD, Seigel D, Roberts J, Rowland M. Prevalence of myopia in the United States. *Arch Ophthalmol* 1983; 101(3):405-407.
380. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(2):216-219.
381. Sradj N. Prinzipien der konservativen Therapie von Makuladegenerationen. *Biologische Medizin* 1992; 21(6):412-416.
382. Sradj N. Systemtherapie der Makuladegeneration (Durchblutungsstörung der Netzhaut) Eine Informationsschrift der Selbsthilfegruppe Makuladegeneration e.V. 2.Auflage ed. Buch-Service der SHG Makuladegeneration e.V., 2000.
383. Stalmans P, Leys A, Van Limbergen E. External beam radiotherapy (20 Gy, 2 Gy fractions) fails to control the growth of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a review of 111 cases. *Retina* 1997; 17(6):481-492.
384. Starr CE, Guyer DR, Yannuzzi LA. Age-related macular degeneration. Can we stem this worldwide public health crisis? *Postgrad Med* 1998; 103(5):153-154.
385. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch. Bevölkerung, Bevölkerung 1997 nach dem Alter. 60-61. 1999. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.
386. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung - Bevölkerung nach Altersgruppen, Familienstand und Religionszugehörigkeit. Statistisches Bundesamt Deutschland . 8-5-2000.
387. Sternberg E, Dolphin D. Pyrrolic Photosensitizers. *Curr Med Chem* 1996; 3:239-272.
388. Striga M, Mandic Z, Ivekovic R. Laser photocoagulation of neovascular lesions in senile macular degeneration. *Acta Med Croatica* 1997; 51(4-5):203-209.
389. Strong HA, TAP Study Group. Photosensitivity reactions associated with visudyne therapy. Experience from the TAP investigations. ARVO-Abstract Nr.925-B300. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(4).
390. Sunness J, Weksler M. Age-related macular degeneration. How science is improving clinical care. *Geriatrics* 1998; 53(2):70-80.
391. Sunness J, Bressler NM, Tian Y, Alexander J, Applegate CA. Measuring Geographic Atrophy in Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(8):1761-1769.
392. Sunness JS. The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5:25:25.
393. Sykes SO, Bressler NM, Maguire MG, Schachat AP, Bressler SB. Detecting recurrent choroidal neovascularization. Comparison of clinical examination with and without fluorescein angiography. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(12):1561-1566.
394. Tamai M. [Retinal pigment epithelial cell transplantation: perspective]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996; 100(12):982-1006.
395. TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials -TAP report #1. Treatment of

- age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(10):1329-1345.
396. TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials - TAP Report #2. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000; in press.
397. Teichmann KD. Treatment of macular degeneration, according to Bangerter. *Eur J Med Res* 1997; 2(10):445-454.
398. Tessler HH, Farber MD. Intraocular lens implantation versus no intraocular lens implantation in patients with chronic iridocyclitis and pars planitis. A randomized prospective study. *Ophthalmology* 1993;(8):1206-1209.
399. Tholen AM, Meister A, Bernasconi PP, Messmer EP. Radiotherapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. A pilot study using low- versus high-dose photon beam radiation. *Ophthalmologie* 1998;(10):691-698.
400. Tholen AM, Meister A, Bernasconi PP, Messmer EP. Radiotherapie von subretinalen Neovaskularisationsmembranen bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD). Niedrig- versus hochdosierte Photonenbestrahlung. *Ophthalmologie* 1998; 95(10):691-698.
401. Thomas EL, Murphy RP, Tressler C, Erickson M, Rausch A. Photodynamic Therapy with Tin Ethyl Etiopurpurin (SnET2) of Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) in Age-Related Maculopathy: Study Design and Baseline Characteristics. 2000. ARVO 2000: Program Nr: 2828.
402. Thomas MA, Ibanez HE. Interferon alfa-2a in the treatment of subfoveal choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993; 115(5):563-568.
403. Tikellis G, Robman LD, Harper CA, Garrett SK, McNeil JJ, Taylor HR et al. The VECAT study: methodology and statistical power for measurement of age-related macular features. Vitamin E, Cataract, and Age-related Maculopathy Study. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;(3):181-194.
404. Verougstraete C. [Present and future treatment of age-related macular degeneration]. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1999; 273:79-101:79-101.
405. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102(2):205-210.
406. VIP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in pathologic myopia with verteporfin: one-year results of a randomized clinical trial - VIP Report #1. *Ophthalmology* 2000; in press.
407. von Herrath D, Thimme W, Ludwig WD, Oelkers W, Thiers W. Arzneimittelzulassung in Europa. *Der Arzneimittelbrief* 1998; 32(12):89-92.
408. Weishaupt KR, Gomer CJ, Dougherty TJ. Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photoinactivation of a murine tumor. *Cancer Res* 1976; 36(7 PT 1):2326-2329.
409. Whitcup SM, Csaky KG, Podgor MJ, Chew EY, Perry CH, Nussenblatt RB. A randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1996;(7):1054-discussion.
410. Widder RA, Brunner R, Engels B, Borberg H, Oette K. Changes of hemorheological and biochemical parameters after plasma perfusion using a tryptophan-polyvinyl alcohol adsorber leading to clinical improvement in patients suffering from maculopathy. *Blood Purif* 1998; 16(1):15-21.
411. Widder RA, Brunner R, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Godehardt E, Heimann K et al. Modification of vision by change in rheologic parameters in senile macular degeneration through membrane differential filtration--initial results of a randomized study. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999;(1):43-discussion.
412. Widder RA. H. Laqua: Kommentar zur Arbeit Widder et al. Altersabhängige Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215(6):381.
413. Widder RA, Brunner R, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Godehardt E, Heimann K et al. Beeinflussung des Visus durch Änderung rheologischer Parameter bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) durch die Membrandifferentialfiltration--Erste Ergebnisse einer randomisierten Studie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215(1):43-48.
414. Widder RA, Brunner R, Lüke C, Godehardt E, Heimann K, Borberg H. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration (AMD) - Final results of a randomized trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:377.
415. Wiedemann P, Evans PY, Wiedemann R, Meyer-Schwickerath R, Heimann K. A fluorescein angiographic study on patients with proliferative vitreoretinopathy treated by vitrectomy and intraocular daunomycin. *Int Ophthalmol* 1989;(3):211-216.
416. Willan AR, Cruess AF, Ballantyne M. Argon green vs. krypton red laser photocoagulation for extrafoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 3-year results of a multicentre randomized trial. *Canadian Ophthalmology Study Group. Can J Ophthalmol* 1996;(1):11-17.
417. Wolf P. Photodynamische Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96(22):A-1493-A-1498.

418. Wolf S, Kirchhof B. [Subretinal surgery in choroid neovascularization]. *Ophthalmologie* 1997; 94(12):929-932.
419. Wood CM, Richardson J. Indirect choroidal ruptures: aetiological factors, patterns of ocular damage, and final visual outcome. *Br J Ophthalmol* 1990; 74(4):208-211.
420. Wormald R, Evans J, Smeeth L. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Library* 2000; 2000(2).
421. Wu L, Cao XY, Chen Y, Wu DZ. Metabolic disturbance in age-related macular degeneration. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1994; 17(1-4):38-40.
422. Wu L, Murphy RP. Photodynamic therapy: a new approach to the treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10(3):217-220.
423. Yap EY, Robertson DM. The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;(6):689-692.
424. Young RW. Solar radiation and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32(4):252-269.
425. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991; 266(1):93-98.
426. Zarbin MA. Age-related macular degeneration: review of pathogenesis. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8(4):199-206.

## 12.2. Studienauswertungen im Einzelnen

### 12.2.1. Therapiestudien zur PDT

<b>Titel der Studie</b>	<b>TAP Study Group.</b> Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: <b>one-year results</b> of 2 randomized clinical trials -TAP report #1. Arch Ophthalmol 1999; 117(10):1329-1345. <i>BPD-OCR-002A und B (CIBA-Vision)</i>
<b>Studientyp:</b>	2 randomisierte doppelblinde Multicenter-Therapiestudien Phase III
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Können wiederholte PDT mit Verteporfin bei Patienten mit feuchter neovaskulärer AMD und subfovealen CNV (mit Nachweis klassischer Anteile) ohne Nebenwirkungen die Gefahr eines Sehverlustes nach einem Jahr verringern ?
<b>Beschreibung des Untersuchungskollektives</b>	609 Patienten ab 50. LJ mit feuchter AMD (vorgelasert und lasernaiv) und subfovealen CNV mit klassischen Anteilen und Restsehschärfe von 20/40 bis 20/200. Die Fläche der CNV muss mind. 50% der neovaskulären Gesamtläsion einnehmen. Die Gesamtläsion darf max. 5400 µm messen. Ab dem 4. Juli.1997 wurden auch laser-koagulierbare Patienten eingeschlossen. Ausschlusskriterien sind Hinweise auf andere visusbeeinträchtigende Erkrankungen als AMD, Riss des RPE, Laserkoagulation subfovealer CNV, Vor-PDT oder intraokulare OP in Anamnese, klinische Lebererkrankung, aktive Hepatitis oder Porphyrurie. 2 Multicenterstudien mit 22 Centern Studie A mit 10 Zentren, Studie B mit 12 Zentren (Europa, USA, Kanada) und identischem Protokoll.
<b>Intervention</b>	n=402. Wiederholte PDT mit Verum (Verteporfin 6mg/m <sup>2</sup> ) als 10min Infusion, Laserlichtbestrahlung 15min nach Infusionsbeginn mit nicht-thermischem 689nm-Diodenlaser (Coherent oder Zeiss) bis 50 J/cm <sup>2</sup> Herddosis. Angiografie-Kontrollen 3-monatig mit Entscheidung zur erneuten PDT. Leckage (jeder Art, auch aus nichtsubfov.CNV) führt zu erneuter PDT. Telefonat nach 2-4 Tagen bezgl. Nebenwirkungen.
<b>Vergleichsintervention</b>	n=207. Wiederholte Placebobehandlung (5% Dextroselösung) als 10min Infusion, Laserlichtbestrahlung 15min nach Infusionsbeginn mit nicht-thermischem 689nm-Diodenlaser (Coherent oder Zeiss) bis 50 J/cm <sup>2</sup> Herddosis. 3-Monatskontrollen. Folgetherapien erneut mit Placebo
<b>Verblindung</b>	ja
<b>Randomisation</b>	ja, nach Zentrum stratifiziert
<b>Outcomes</b>	- Sehschärfeverlust weniger als 3 Zeilen (primär) - Sehschärfeverlust weniger als 6 Zeilen (sekundär) - Mittlere Veränderung der Sehschärfe in Buchstaben (sekundär)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittlere Veränderung der Kontrastschwelle in Buchstaben (sek.).</li> <li>- Angiografische Progression klassischer CNV (sekundär).</li> </ul>
<b>Follow-Up</b>	alle 3 Monate, Einjahres-Follow-Up: 94 %
<b>Drop Outs</b>	6% (36 / 609)
<b>Intention to treat</b>	ja
<b>Statistische Auswertung</b>	<p>Kalkulation der Stichprobengröße zum sicheren Nachweis bezüglich Nebeneffekte der Häufigkeit 1% und Differenz im primären Outcome von mind.20% (alfa=0,05 und 80% Power).          Baseline-Test auf Homogenität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fishers exakter Test (kategoriale Variablen)</li> <li>- Wilcoxon Rangsummentest (kontinuierliche Variablen)</li> </ul> <p>Outcome-Testung auf Verschiedenheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chi-Quadrat-Test nach Pearson: (Sehschärfe und Angiografie)</li> <li>- Wilcoxon-Rangsummentest (Sehschärfe und Kontrastsensitiv.)</li> <li>- Logistische Regression (Einfluss weiterer Baselinevariablen)</li> <li>- Kaplan-Meier-Methode (Schätzung der mittleren Progression)</li> </ul> <p>'Last-observation-carried-forward' Methode für fehlende Werte, der Einfluss der 'Last-observation-carried-forward' Methode auf das Endergebnis wurde nicht eingehender dokumentiert. Beide Studien wurden zusammen ausgewertet.</p>
<b>Vorschlag zur Evidenzbewertung</b>	formal I
<b>Ergebnisse</b>	<p><i>Differenz im Sehschärfeverlust nach 1. Jahr (p=0,001)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weniger als 3 Zeilen : 14,8%, (61,1%/46,3%) NNT= 7</li> <li>- weniger als 6 Zeilen : 9 %, (85,3 % / 76,3 %) NNT=11</li> </ul> <p>Mittl.Sehschärfe-Differenz : 7 Buchstb. (42 / 35)          Mittl.Kontrastschwellen-Differenz : 3,2 (-1,3 / -4,5)          Angiograf.Progress.klass.CNV : 18% (46%/71%)          Mittlere Therapiehäufigkeit : 3,4 PDT pro Jahr</p>
<b>Fazit der Verfasser</b>	Wirksame und sichere Therapie bei einem Teil der Patienten mit feuchter neovaskulärer AMD mit subfovealen CNV. Last-observation-carried-forward Analyse ändert Aussage nicht.
<b>Fazit des Auswerters, bestätigt durch den Arbeitsausschuss:</b>	Die wiederholte PDT mit Verteporfin ist nach einem Jahr bei Patienten mit feuchter neovaskulärer AMD wirksam. Bei einer NNT von 7 für den primären Studienendpunkt bedeutet dies, dass 7 Patienten ein Jahr lang behandelt werden müssen (im Schnitt 3,4 mal), um bei einem dieser 7 Patienten eine Visusstabilisierung zu erhalten. Die NNT zur Vermeidung eines schweren Visusverlustes innerhalb eines Jahres ist 11. Das Studien-Protokoll orientierte sich in Design und Durchführung an den Regeln der GCP der ICH [ICH1996, ICH1998].

	<p>Bei der feuchten AMD hängt die Prognose von verschiedenen Faktoren ab (z.B. Alter, Visus, CNV-Art). Der Hersteller hat die Zulassung des Medikamentes bei der EMEA nur für eine Untergruppe von AMD-Patienten dieser Studie beantragt und erhalten. Detaillierte Beschreibungen der Subgruppe im Hinblick auf prognostische Parameter, Homogenität der Untergruppe und Signifikanz der Ergebnisse sind in der Publikation dieser Studie nicht ausgeführt. Die arzneimittelrechtliche Zulassung beschränkt sich ausschließlich auf die feuchte AMD mit subfovealen vorwiegend klassischen CNV.</p>
--	--

<b>Titel der Studie</b>	<b>TAP Study Group.</b> Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: <b>two-year results</b> of 2 randomized clinical trials -TAP report #2. <i>Draft 5, Arch Ophthalmol eingereicht laut Frau Prof.Schmidt-Erfurth</i> <i>BPD-OCR-002A und B (CIBA-Vision)</i>
<b>Studientyp:</b>	2 randomisierte doppelblinde Multicenter-Therapiestudien Phase III
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Können wiederholte PDT mit Verteporfin bei Patienten mit feuchter neovaskulärer AMD und subfovealen CNV (mit Nachweis klassischer Anteile) ohne Nebenwirkungen die Gefahr eines Sehverlustes über 2 Jahre anhaltend verringern ?
<b>Beschreibung des Untersuchungskollektives</b>	609 Patienten ab 50.LJ mit feuchter AMD (vorgelasert und lasernaiv) und subfovealen CNV mit klassischen Anteilen und Restsehschärfe von 20/40 bis 20/200. Die Fläche der CNV muss mind.50% der neovaskulären Gesamtläsion einnehmen. Die Gesamtläsion darf max. 5400 µm messen. Ab dem 4.Juli.1997 wurden auch laser-koagulierbare Patienten eingeschlossen. Ausschlusskriterien sind Hinweise auf andere visusbeeinträchtigende Erkrankungen als AMD, Riss des RPE, Laserkoagulation subfovealer CNV, Vor-PDT oder intraokulare OP in Anamnese, klinische Lebererkrankung, aktive Hepatitis oder Porphyrurie 2 Multicenterstudien mit 22 Centern Studie A mit 10 Zentren, Studie B mit 12 Zentren (Europa, USA, Kanada) und identischem Protokoll.
<b>Intervention</b>	n=402. Wiederholte PDT mit Verum (Verteporfin 6mg/m <sup>2</sup> ) als 10min Infusion, Laserlichtbestrahlung 15min nach Infusionsbeginn mit nicht-thermischem 689nm-Diodenlaser (Coherent oder Zeiss) bis 50 J/cm <sup>2</sup> Herddosis. Angiografie-Kontrollen 3-monatig mit Entscheidung zur erneuten PDT. Leckage (jeder Art, auch aus nichtsubfov.CNV) führt zu erneuter PDT. Telefonat nach 2-4 Tagen bezgl. Nebenwirkungen.
<b>Vergleichsintervention</b>	n=207. Wiederholte Placebobehandlung (5% Dextroselösung) als 10min Infusion, Laserlichtbestrahlung 15min nach Infusionsbeginn mit nicht-thermischem 689nm-Diodenlaser (Coherent oder Zeiss) bis 50 J/cm <sup>2</sup> Herddosis. 3-Monatskontrollen. Folgetherapien erneut mit Placebo
<b>Verblindung</b>	ja
<b>Randomisation</b>	ja, nach Zentrum stratifiziert
<b>Outcomes</b>	- Sehschärfeverlust weniger als 3 Zeilen (primär) - Sehschärfeverlust weniger als 6 Zeilen (sekundär) - Mittlere Veränderung der Sehschärfe in Buchstaben (sekundär) - Anteil der Augen mit Restsehschärfe unter 0,1 nach 2 Jahren - Mittlere Veränderung der Kontrastschwelle in Buchstaben

	(sek.) - Angiografische Progression klassischer CNV (sekundär)
<b>Follow-Up</b>	alle 3 Monate, Zweijahres-Follow-Up: 86,9 %
<b>Drop Outs</b>	13,1% (80 / 609)
<b>Intention to treat</b>	ja
<b>Statistische Auswertung</b>	<p>Kalkulation der Stichprobengröße zum sicheren Nachweis bezüglich Nebeneffekte der Häufigkeit 1% und Differenz im primären Outcome von mind.20% (alfa=0,05 und 80% Power).          Baseline-Test auf Homogenität:          - Fishers exakter Test (kategoriale Variablen)          - Wilcoxon Rangsummentest (kontinuierliche Variablen)</p> <p>Outcome-Testung auf Verschiedenheit:          - Chi-Quadrat-Test nach Pearson: (Sehschärfe und Angiografie)          - Wilcoxon-Rangsummentest (Sehschärfe und Kontrastsensitiv.)          - Logistische Regression (Einfluss weiterer Baselinevariablen)          - t-Test (Mittelwertvergleiche Sehschärfe, Kontrastsensitivität)          - Kaplan-Meier-Methode (Schätzung der mittleren Progression)</p> <p>'Last-observation-carried-forward' Methode für fehlende Werte, der Einfluss der 'Last-observation-carried-forward' Methode auf das Endergebnis wurde nicht eingehender dokumentiert.          Beide Studien wurden zusammen ausgewertet.</p>
<b>Vorschlag zur Evidenzbewertung</b>	formal I
<b>Ergebnisse</b>	<p>Differenz im Sehschärfeverlust nach 2. Jahr (p=0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weniger als 3 Zeilen : 15,3 %, ( 53,1% / 37,8%) NNT= 7</li> <li>- weniger als 6 Zeilen : 11,8 %, ( 81,8% / 70,0%) NNT= 8</li> </ul> <p>Mittl.Sehschärfe-Differenz : 6,5 Buchstaben mehr bei Verum          Mittl.Kontrastschwellen-Differenz: 3,9 mehr bei Verum          Angiograf.Progress.klass.CNV : 31 % weniger bei Verum          Mittlere Therapiehäufigkeit: 5,6 innerhalb von 2 Jahren</p>
<b>Fazit der Verfasser</b>	Die PDT mit Verteporfin verlangsamt auch nach 2 Jahren den Progress der Sehschärfe-Verschlechterung bei feuchter neovaskulärer AMD mit subfovealen CNV im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf. Bei vorwiegend klassischen CNV ist der Nutzen am grössten (etwa doppelt so groß wie in gesamtter Verumgruppe). Bei minimal klassischen CNV hat diese Therapie keinen Nutzen.

<b>Fazit des Auswerters, bestätigt durch den Arbeitsausschuss:</b>	<p>Es handelt sich um bisher nicht veröffentlichte Auswertungsergebnisse. Vorgelegt wurde ein Publikationsentwurf (5.Überarbeitung). Danach ist die wiederholte PDT mit Verteporfin für zwei Jahre bei Patienten mit feuchter neovaskulärer AMD wirksam.</p> <p>Bei einer NNT von 7 für den primären Studienendpunkt bedeutet dies, dass 7 Patienten zwei Jahre lang behandelt werden müssen (im Schnitt 5,6 mal), um bei einem dieser 7 Patienten eine Visusstabilisierung zu erzielen. Die NNT zur Vermeidung eines schweren Visusverlustes innerhalb zweier Jahre ist 8. Das Studien-Protokoll orientierte sich in Design und Durchführung an den Regeln der GCP der ICH [ICH1996, ICH1998].</p> <p>Bei der feuchten AMD hängt die Prognose von verschiedenen Faktoren ab (z.B. Alter, Visus, CNV-Art). Der Hersteller hat die Zulassung des Medikamentes bei der EMEA nur für eine Untergruppe von AMD-Patienten dieser Studie beantragt und erhalten. Detaillierte Beschreibungen der Subgruppe im Hinblick auf prognostische Parameter, Homogenität der Untergruppe und Signifikanz der Ergebnisse sind in der Publikation dieser Studie nicht ausgeführt. Die arzneimittelrechtliche Zulassung beschränkt sich ausschließlich auf die feuchte AMD mit subfovealen vorwiegend klassischen CNV.</p>
--	--

<b>Titel der Studie</b>	<b>VIP Study Group</b> Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic Myopia with verteporfin: <b>one-year results</b> of a randomized clinical trial - VIP report #1. <i>Draft 7, Ophthalmology eingereicht laut Frau Prof.Schmidt-Erfurth</i> <i>BPD-OCR-003 PM (Ciba-Vision)</i>
<b>Studientyp</b>	Randomisierte doppelblinde Multicenter-Therapiestudie Phase III
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Können wiederholte PDT mit Verteporfin bei Patienten mit neovaskulärer pathologischer Myopie (jede CNV Form, klassisch und/oder okkult) ohne Nebenwirkungen den Visus stabilisieren oder verbessern ?
<b>Beschreibung des Untersuchungs-kollektives</b>	120 Patienten mit einer pathologischen Myopie (-6 Dioptrien) oder ophthalmol.Veränderungen bei axialer Augenlänge >26.5mm sowie subfovealen CNV jeder Form (klassisch und oder okkult) sowie bestkorrigierter Sehschärfe 20/100 oder besser. Verdeckende Strukturen (Blut, Abhebungen) dürfen max.50% der Gesamtläsion groß sein. Größte Ausdehnung der Gesamtläsion max. 5400 µm. Vorkoaguliertere Patienten nur bei extrafovealer Laserung. Ausschlusskriterien sind Hinweise auf andere visusbeeinträchtigende Erkrankungen als PM, Riss des RPE, Laserkoagulation subfovealer CNV, PDT- oder intraokularer OP-Anamnese, Klinische Lebererkrankung oder aktive Hepatitis, Porphyrie. 28 Center (12 Europa, 16 USA/Kanada)
<b>Intervention</b>	n=81. Wiederholte PDT mit Verum (Verteporfin 6mg/m <sup>2</sup> ) als 10min Infusion, Laserlichtbestrahlung 15min nach Infusionsbeginn mit nicht-thermischem 689nm-Diodenlaser (Coherent oder Zeiss) bis 50 J/cm <sup>2</sup> Herddosis. Angiografie-Kontrollen 3-monatig mit Entscheidung zur erneuten PDT. Leckage führt zu erneuter PDT.
<b>Vergleichs-intervention</b>	n=32. Wiederholte Placebobehandlung (5% Dextroselösung) als 10min Infusion, Laserlichtbestrahlung 15min nach Infusionsbeginn mit nicht-thermischem 689nm-Diodenlaser (Coherent oder Zeiss) bis 50 J/cm <sup>2</sup> Herddosis. 3-Monatskontrollen. Folgetherapien erneut mit Placebo
<b>Verblindung</b>	ja
<b>Randomisation</b>	ja, nach Zentrum stratifiziert
<b>Outcomes</b>	- Sehschärfeverlust weniger als 8 Buchstaben (primär) - Sehschärfeverlust weniger als 3 Zeilen (sekundär) - Sehschärfeverlust weniger als 6 Zeilen (sekundär) - Mittlere Veränderung der Sehschärfe in Buchstaben (sekundär) - Anteil der Augen mit Sehschärfeverlust unter 0,1 (sekundär). - Mittlere Veränderung der Kontrastschwelle in Buchstaben (sek.).

	- Angiografische Progression klassischer CNV (sekundär).
<b>Follow-Up</b>	Studiendauer 2 Jahre mit Einjahres-Zwischenauswertung.
<b>Drop Outs</b>	3,8 % (5/120)
<b>Intention to treat</b>	ja
<b>Statistische Auswertung</b>	<p>Kalkulation der Stichprobengröße (alfa=0,05 und 80% Power) für 30% Outcomedifferenz (Visusverlust &lt;8 Buchstaben) nach 1 Jahr.</p> <p>Baseline-Test auf Homogenität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fishers exakter Test (kategoriale Variablen)</li> <li>- Wilcoxon Rangsummentest (kontinuierliche Variablen)</li> </ul> <p>Outcome-Testung auf Verschiedenheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chi-Quadrat-Test nach Pearson: (Sehschärfe und Angiografie)</li> <li>- Wilcoxon-Rangsummentest (Sehschärfe und Kontrastsensit.)</li> <li>- Logistische Regression (Einfluss weiterer Baselinevariablen)</li> </ul> <p>'Last-observation-carried-forward' Methode für fehlende Werte</p>
<b>Vorschlag zur Evidenzbewertung</b>	formal I
<b>Ergebnisse</b>	<p>Differenz im Sehschärfeverlust nach 1. Jahr (p=0,01)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- unter 8 Buchstaben : 28 %, (28% / 56%), NNT= 4</li> <li>- 3 oder mehr Zeilen : 2,4 %, (13,6% /16%), NNT= 42</li> <li>- 6 oder mehr Zeilen : 1 %, (7% / 8 %), NNT=100</li> </ul> <p>Mittlere Sehschärfe-Differenz : 10 Buchstb (+1/-9)</p> <p>Augen mit Restsehschärfe &lt;0,1 : 12%, (6%/18%)</p> <p>Mittl.Kontrastschwellen-Differenz : 0,4; (-0,2/+0.2), n.s.</p> <p>Angiograf.Progress.klass.CNV : 18%, (36%/54%), n.s.</p> <p>Mittlere Therapiehäufigkeit : 3,4 PDT pro Jahr</p>
<b>Fazit der Verfasser</b>	Wegen erhöhter Raten von Sehschärfestabilisierungen / -verbesserungen ohne relevante Therapiekomplicationen wird die PDT mit Verteporfin bei patholog.Myopie mit subfovealen CNV empfohlen.
<b>Fazit des Auswerters, bestätigt durch den Arbeitsausschuss:</b>	<p>Es handelt sich um bisher nicht veröffentlichte Auswertungsergebnisse. Vorgelegt wurde ein Publikationsentwurf (7.Überarbeitung). Danach ist die wiederholte PDT mit Verteporfin nach einem Jahr bei Patienten mit neovaskuläre PM wirksam. Bei einer NNT von 4 für den primären Studienendpunkt bedeutet dies, dass 4 Patienten über ein Jahr behandelt werden müssen (im Schnitt 3,4 mal), um bei einem dieser 4 Patienten eine Visusstabilisierung zu erreichen. Die Definition der Visusstabilisierung ist mit 1,5 Zeilen strenger als in der TAP-Studie. Das Studien-Protokoll orientierte sich in Design und Durchführung an den Regeln der GCP.</p> <p>Die Diskrepanz zwischen Anzahl der Center (26) und Stich-</p>

	<p>probenumfang (120) wurde von die Autoren nicht angesprochen. Hier besteht Gefahr für die Gewährleistung der Maskierung.</p> <p>Aus pathophysiologischen Überlegungen (Relevanz der Distension für die Visusprognose [Avila1984] wäre ein Schweregradvergleich bei Baseline (Dioptrien, axiale Länge) sinnvoll gewesen.</p> <p>Die Ergebnisse sind Einjahresdaten der auf zwei Jahre angelegten Studie. Unter Berücksichtigung des Spontanverlaufes der PM mit der Möglichkeit einer Verlangsamung oder Sistieren der Progression ohne Therapie, werden selbst 2-Jahresergebnisse nicht als aussagefähig angesehen werden können, um einen dauerhaften Behandlungserfolg abschätzen zu können. Für die PM sind längerfristige Nachbeobachtungszeiten erforderlich.</p>
--	--

<b>Titel der Studie</b>	<b>Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Pournaras CJ, Zografos L, Piguet B et al.</b> A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic causes. Arch Ophthalmol 2000; 118(3):327-336. <i>BPD-OCR-001 (CIBA Vision)</i>
<b>Studientyp:</b>	Unkontrollierte offene klinische Multicenter-Studie (Phase I-II)
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Können wiederholte PDT mit Verteporfin bei Patienten mit subfovealen CNV anderer Ursache als AMD die Sehschärfe oder angiografische Parameter kurzfristig (3-10 Monate) ohne schwere Nebenwirkungen verbessern und bei welcher optimalen Licht- / Medikamentendosis ?
<b>Beschreibung des Untersuchungs-kollektives</b>	13 Patienten mit klassischen (okkult Anteil erlaubt) subfoveolären CNV bei pathologischer Myopie (10), okulärem Histoplasiose-Syndrom POHS (1), Angioid streaks (1) und idiopathischen CNV (1). Gesamtläsion nicht grösser als 9 MPS-disk-areas. Ausschluss bei Patienten über 50 Jahre mit Drusen oder RPE-Abnormalitäten.
<b>Intervention</b>	PDT mit Verteporfin 6mg/m <sup>2</sup> oder 12mg/m <sup>2</sup> als 10min Infusion, Laserlichtbestrahlung 30 min, nach Infusionsbeginn mit nicht-thermischem 689nm-Diodenlaser bis 50, 75 oder 100 J/cm <sup>2</sup> Herddosis. Angiografie-Kontrollen variabel mit Entscheidung zur erneuten PDT (1-4 Sitzungen). Leakage führt zu erneuter PDT. Wiederholung einer PDT-Sitzung 4-21 Wochen nach Vor-PDT PDT-Frequenzen: 8 einmalige, 2 zweimalige, 1 dreimalige und 2 viermalige Therapien.
<b>Vergleichs-intervention</b>	keine
<b>Verblindung</b>	Angiografiegrading erfolgte ohne Wissen von Verteporfindosis, Bestrahlungsdauer und Visus
<b>Randomisation</b>	nein
<b>Outcomes</b>	Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter: Sehschärfe und Leakage im Angiografiebild Art und Anzahl unerwarteter Nebenwirkungen
<b>Follow-Up</b>	12 - 43 Wochen Follow-Up-Kontrolle 12 Wochen nach letzter PDT-Sitzung
<b>Drop Outs</b>	keine
<b>Intention to treat</b>	( - )
<b>Stat.Auswertung</b>	( - )
<b>Vorschlag zur Evidenzbewertung</b>	formal III
<b>Ergebnisse</b>	Keine systemischen oder Haut-Reaktionen berichtet. Kein therapieinduzierter Visusverlust innerhalb 43 Wochen. Angiografische Progression der CNV bei 3 von 13 Fällen.

	In 4 Fällen kam es zur Visusverbesserung = Anstieg über 3 Linien.
<b>Fazit der Verfasser</b>	Eine PDT mit Verteporfin ist gut verträglich und im untersuchten Kollektiv sicher bezüglich systemischer und Haut-Reaktionen und therapieinduziertem Visusverlust.
<b>Fazit des Auswerters, bestätigt durch den Arbeitsausschuss:</b>	Klinische Studien der Phasen I und II dienen nicht primär dem Wirksamkeitsnachweis. Dies wird von den Autoren bestätigt. Der Nachweis der Sicherheit der PDT ist bei kleiner Fallzahl (Fallserie zur Dosisfindung mit 10 Myopiepatienten und 3 Casereports) nur eingeschränkt möglich. Begrenzte Sicherheitsgüte durch kleine Stichprobengrösse. Keine gesicherte Wirksamkeitsaussage möglich.

<b>Titel der Studie</b>	<b>Miller JW, Schmidt Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua- H, Barbazetto I et al.</b> Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a <b>single treatment</b> in a phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol 1999; 117(9):1161-1173.
<b>Studientyp</b>	Nichtrandomisierte prospektive offene Multizenterstudie (Phase I/II)
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Wie hoch sind die optimalen Licht- und Medikamentendosen für eine sichere und kurzzeitwirksame <u>einmalige</u> PDT mit Verteporfin bei Patienten mit feuchter AMD mit subfovealen CNV ?
<b>Beschreibung des Untersuchungs-kollektives</b>	128 Patienten ab dem 50. LJ., hellhäutig, mit CNV jeder Ursache (AMD:123, Path.Myopie:3, OHS:3) und subfovealer CNV-Lage mit einem Visus von 0,5 oder schlechter. Notwendig ist der Nachweis klass.CNV-Anteile (okkulte Anteile erlaubt), die CNV-Gesamtläsion darf max. 5400 µm groß sein und mind. 500µm von Sehnerven entfernt sein. Frühere Lasertherapie erlaubt. Visus 0,5 (außer 1 Pat.) bis 0,03. Ausschlusskriterien: RPE-Riss, zusätzliche retinovaskuläre Erkrankung, Herzinsuffizienz II-IV NYHA, Steroidmedikation, Krebsleiden, schwere Erkrankung an Leber, Nieren, ZNS, Fieber am Behandlungsvortag, unbehandelter art. Hypertonus.
<b>Intervention</b>	<u>Einmalige</u> Therapiesitzung bei 5 Therapiegruppen : Gruppe 1 (n=22): 6mg/m <sup>2</sup> , Herddosis 50, 75, 100, 150 J/cm <sup>2</sup> Gruppe 2 (n=37): 6mg/m <sup>2</sup> , Herddosis 50, 75, 100, 150 J/cm <sup>2</sup> Gruppe 3 (n=19): 12mg/m <sup>2</sup> , Herddosis 50, 75, 100, 150 J/cm <sup>2</sup> Gruppe 4 (n=22): 6mg/m <sup>2</sup> , Herddosis 50, 75, 100 J/cm <sup>2</sup> Gruppe 5 (n=28): 6mg/m <sup>2</sup> , Herddosis 12.5, 25, 50 J/cm <sup>2</sup> Bei den ersten 61 Pat. wurde die Eignung zentral (Reading center), die restlichen 67 Pat. wurden dezentral beurteilt.
<b>Vergleichs-intervention</b>	keine
<b>Verblindung</b>	Angiografiegrading erfolgte ohne Wissen von Verteporfindosis, Bestrahlungsdauer und Visus
<b>Randomisation</b>	nein
<b>Outcomes</b>	Sicherheit: Sehschärfeveränderung und angiografischer Leckagegrad (Leakage: Progression, Moderate, Minimal, Absence) Art und Anzahl unerwarteter Nebenwirkungen. Wirksamkeit: Sehschärfeveränderung von 3 oder mehr Zeilen nach 12 Wochen und Leckagegrad.
<b>Follow-Up</b>	Sehschärfetest und Angiografie nach 1, 4 und 12 Wochen
<b>Drop Outs</b>	Laut Studie 6 / 128 Patienten. Nach Table 4. erreichten 91 von

	128 Patienten das 12-Wo.Follow-Up: 37 Drop-Outs = 29%
<b>Intention to treat</b>	( - )
<b>Statistische Auswertung</b>	Festlegung der stat.Signifikanz bei $\alpha=0,05$ Fisher-Test: Differenzen im Leakagegrading Varianzanalyse für exploratorische Subgruppenanalysen Außer einem Patienten (aus Gruppe 1) wurden alle Patienten mit 150 J/cm <sup>2</sup> Lichtdosis (Gruppen 2+3) aus der statist. Auswertung herausgenommen.
<b>Vorschlag zur Evidenzbewertung</b>	formal II b
<b>Ergebnisse</b>	Dosiseskalation in Gruppe 1 hatte keinen Einfluss auf Leakagegrad, hinsichtlich Sehschärfe in Gruppe 3 größter Verlust, in Gr.4 größter Gewinn. Zeichen reduzierter retinaler Perfusion in Gruppe 2 (12mg). Eine Woche nach PDT Leckageverlust bei allen Patienten. 29,7% unerwünschte Ereignisse (UE) im behandelten Auge, 42,2% UE insgesamt. 63% Anteil vorwiegend klass.CNV
<b>Fazit der Verfasser</b>	PDT mit Verteporfin kann CNV-Leckage für 1-4 Wochen reduzieren und die Sehschärfe für 12 Wochen stabilisieren oder verbessern. Der Effekt ist auch bei der höchsten Lichtdosis nur vorübergehend. Die Erhöhung der Verteporfindosis geht mit Visusverlust einher. Als optimal wird das 6mg/m <sup>2</sup> bei 50 J/cm <sup>2</sup> Regime erachtet.
<b>Fazit des Auswerters, bestätigt durch den Arbeitsausschuss:</b>	Klinische Studien der Phasen I und II dienen nicht primär dem Wirksamkeitsnachweis. Dies wird von den Autoren bestätigt. Die Sicherheitsbewertung wird eingeschränkt durch deutliche Gruppen-Inhomogenitäten und niedrigem Follow-Up (29% Dropouts). Die in Sicherheit und Wirksamkeit als optimal bewertete Gruppe 4 hatte 50 % Dropouts.

<b>Titel der Studie</b>	<b>Schmidt-Erfurth</b> U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto- I, Gragoudas ES et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of <b>retreatments</b> in a phase 1 and 2 study Arch Ophthalmol 1999; 117(9):1177-1187.
<b>Studientyp</b>	Nichtrandomisierte prospektive offene Multizenterstudie (Phase I/II)
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Was ist die optimale Lichtdosis und Latenzzeit für eine sichere und kurzzeitwirksame <u>wiederholte</u> PDT mit Verteporfin bei Patienten mit feuchter AMD mit subfovealen CNV ?
<b>Beschreibung des Untersuchungskollektives</b>	Baseline (table 3.) und Kalkulation (table 4+5.) für 31 Patienten. 31 oder 36 Patienten über 50 Jahre mit subfovealen CNV jeglicher Genese. Notwendig ist der Nachweis klass. CNV-Anteile (okkulte Anteile erlaubt), die CNV-Gesamtläsion darf max. 5400 µm groß sein und mind. 500µm von Sehnerven entfernt sein. Frühere Lasertherapie erlaubt. Visus 0,5 oder schlechter. Ausschlusskriterien: RPE-Riss, zusätzliche retinovaskuläre Erkrankung, Herzinsuffizienz II-IV NYHA, Steroidmedikation, Krebsleiden, schwere Erkrankung an Leber, Nieren, ZNS, Fieber am Behandlungsvortag, unbehandelter art.Hypertonus, Zn.Augen-OP.
<b>Intervention</b>	Mehrmalige PDT mit Verteporfin 6mg/m <sup>2</sup> als 10min Infusion, Laserlichtbestrahlung 15 oder 20 min nach Infusionsbeginn mit nicht-thermischem 689nm-Diodenlaser. Gr.4 (10 Pat.): 50, 75 oder 100 J/cm <sup>2</sup> , Beginn 15min nach Infusion. Gr.4 ist Rest der Gruppe 4 (n=22) der 'single-treatment-study'. Erste Angiografiekontrolle nach 12 - 26 Wo., bei Leckagenachweis bis zu 3 weiteren PDT mit Kontrollen in 4 Wo.Intervallen. Gr.2 (21 Pat.): 100 J/cm <sup>2</sup> . Beginn 20 min nach Infusionsbeginn Angiografiekontrollen nach 2-4 Wo. Insgesamt max. 3 PDT. 5 (zusätzliche ?) Patienten bekamen die 2.PDT nach 12 Wo.
<b>Vergleichsintervention</b>	keine
<b>Verblindung</b>	nein
<b>Randomisation</b>	nein
<b>Outcomes</b>	Sicherheit: Sehschärfeveränderung von mind.3 Zeilen und angiografischer Leckagegrad. Therapiestop bei Verlust > = 6 Zeilen. Art und Anzahl unerwarteter Nebenwirkungen Wirksamkeit: Sehschärfe und Leckagegrad
<b>Follow-Up</b>	12 Wochen nach 4. PDT

<b>Drop Outs</b>	1 Pat. bei unklarer Gesamtstichprobe
<b>Intention to treat</b>	( - )
<b>Stat.Auswertung</b>	Ancova- Varianzanalyse
<b>Vorschlag zur Evidenzbewertung</b>	formal IIb
<b>Ergebnisse</b>	Es fanden sich keine deutlichen Differenzen zwischen beiden Gruppen. Bei 33% traten Nebenwirkungen auf. Ein schwerer Visusverlust. Keine schweren system.Nebenwirkungen.
<b>Fazit der Verfasser</b>	Wiederholte PDT mit 6mg und 50J können CNV-Leckage temporär verringern ohne negative Beeinflussung der Sehschärfe.
<b>Fazit des Auswerters, bestätigt durch den Arbeitsausschuss:</b>	Klinische Studien der Phasen I und II dienen nicht primär dem Wirksamkeitsnachweis. Dies wird von den Autoren bestätigt. Die Stichprobenzahl ist unklar. Deutliche Gruppen-Inhomogenitäten bezüglich Behandlung und Follow-Up relativieren die Aussagen zur Sicherheit. Unter Vorbehalt der kleinen Stichprobe (n=36) und ca. 60 PDT-Behandlungen keine system. Nebenwirkungen der PDT bei einem schweren Visusverlust.

<b>Titel der Studie</b>	<b>Schmidt-Erfurth</b> U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1998; 236(5):365-374.
<b>Studientyp</b>	Nichtrandomisierte prospektive offene Multizenterstudie (Phase I/II)
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Evaluation der PDT bei CNV
<b>Beschreibung des Untersuchungskollektives</b>	61 Patienten von 34 bis 89 Jahre mit subfovealen CNV jeglicher Genese, davon 57 AMD. Notwendig ist der Nachweis klass. CNV-Anteile (okkulte Anteile erlaubt), die CNV-Gesamtläsion darf max. 12 MPS-Diskareas groß sein und mind. 500µm vom Sehnerven entfernt sein. Frühere Lasertherapie erlaubt. Ausschlusskriterien: RPE-Riss oder -Abhebung, Steroide oder NSAR
<b>Intervention</b>	<u>Einmalige</u> Therapiesitzung bei 4 Therapiegruppen : (n=?): 6mg/m <sup>2</sup> , Herddosis 50, 75, 100 J/cm <sup>2</sup> 15 min Latenz (n=?): 6mg/m <sup>2</sup> , Herddosis 50, 75, 100, 150 J/cm <sup>2</sup> 20 min Latenz (n=?): 6mg/m <sup>2</sup> , Herddosis 50, 75, 100, 150 J/cm <sup>2</sup> 30 min Latenz (n=?): 12mg/m <sup>2</sup> , Herddosis 50, 75, 100, 150 J/cm <sup>2</sup> 30 min Latenz Keine Gruppengrößen angegeben.
<b>Vergleichsintervention</b>	keine
<b>Verblindung</b>	nein
<b>Randomisation</b>	nein
<b>Outcomes</b>	Nicht explizit benannt. Erhaltung der Integrität von Retinalgefäßen. Abschätzung mögl.Nebenwirkungen. Untersuchungen: Sehschärfe, Ophthalmoskopie, Fundusfotografien, Angiografie, Mikroperimetrie.
<b>Follow-Up</b>	1, 4 und 12 Wochen
<b>Drop Outs</b>	Nicht angegeben.
<b>Intention to treat Analyse</b>	( - )
<b>Statistische Auswertung</b>	Nicht angegeben
<b>Vorschlag zur Evidenzbewertung</b>	formal III
<b>Ergebnisse</b>	Außer in den 150 Joule Lichtdosisgruppen (4 Sehschärfeverluste nach 150 Joule, keine Information bez.Reversibilität) ergaben sich Hinweise für chorioidale Selektivität der PDT. Regelmäßige Hypofluoreszenz von klass.CNV eine Wo.nach PDT. Die PDT-Wirkung ist vorübergehend mit 50% Leckage-

	rezidiven nach 4 Wo. Die Leckagereduktion hält im Mittel 3 Monate vor. Die Sehschärfe änderte sich nicht.
<b>Fazit der Verfasser</b>	Die PDT ist eine symptomatische Therapieform von CNV. Die PDT ist in der Dosiskombination 6mg/m <sup>2</sup> und 50 Joule/cm <sup>2</sup> selektiv für CNV. Die Wirkung hält im Mittel 3 Monate. Die Therapie ist sicher. Genaue Wirksamkeitsaussagen waren durch das Studiendesign nicht möglich.
<b>Fazit des Auswerters, bestätigt durch den Arbeitsausschuss:</b>	Klinische Studien der Phasen I und II dienen nicht primär dem Wirksamkeitsnachweis. Dies wird von den Autoren bestätigt. Da Angaben der Therapiegruppenstärken und Drop Outs fehlen, ist keine Aussage zur Validität des getroffenen Fazits der Autoren möglich. Ob es sich bei der Studienpopulation möglicherweise um Patienten handelte, welche auch unter [Arch Ophthalmol 1999; 117(9):1177ff.] und [Arch Ophthalmol 1999; 117(9):1161ff.] beschrieben wurden, geht aus der Publikation nicht hervor.

### 12.2.2. Studien zur Laserkoagulation

<b>Titel der Studie</b>	Laser Photocoagulation of Subfoveal Neovascular Lesions in Age-Related Macular Degeneration Arch Ophthalmol 1991; 109:1220-1231
<b>Studientyp</b>	Randomisierte, kontrollierte Studie
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Kann die Laserung subfovealer Neovaskularisationen die Gefahr eines Visusverlusts bei altersabhängiger Makuladegeneration verringern?
<b>Beschreibung des Untersuchungskollektives</b>	Untersuchung an 362 Augen Fluoreszenzangiogramm höchstens 96 Stunden alt zeigt: Leckage aus CNV mit scharfer Begrenzung, Größe der Läsion < 3,5 Papillendurchmesser, neue Gefäßen unter dem Zentrum der foveolaren avaskulären Zone,
<b>Ein-/Ausschlusskriterien</b>	bester korrigierter Visus: <20/40 >20/320 Alter >= 50 Keine vorherige Photokoagulation der Makula Keine andere den Visus beeinflussende Krankheit Keine Einnahme von Steroiden akut oder in der Vergangenheit Follow- up für 5 Jahre möglich Schriftliche Einverständnis des Patienten
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laserbehandlung mit Argon- oder Kryptonlaser,</li> <li>• die Laserherde sollen den Rand der Läsion um 100 Mikrometer überschreiten</li> <li>• am Rand der Läsion Größe der Laserherde zwischen 200 und 500 Mikrometer, Dauer 0,2 –0,5 Sekunden</li> <li>• Laserung der Läsion selbst Dauer 0,5- 1 Sekunde</li> </ul>
<b>Art der Vergleichsintervention</b>	Keine Behandlung
<b>Verblindung (z. B. Patient/-Anwender)</b>	keine
<b>Art der Randomisation</b>	Randomisierung wurde durch das Koordinierungszentrum vorgenommen
<b>Ouctomes</b>	Visus, Kontrastsehen Lesegeschwindigkeit

<b>Follow up</b>	Nach 3 und 6 Monaten, danach halbjährlich
<b>Drop outs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insgesamt 22 Patienten starben während des Follow-up,</li> <li>• Änderung der Angiographiebegutachtung führte dazu, dass 27% der Patienten die endgültigen Eingangskriterien nicht mehr erfüllten</li> </ul>
<b>Vorschlag zur Evidenzbewertung</b>	Ila
<b>Ergebnisse auch: Angaben zur Wirtschaftlichkeit?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach 24 Monaten war der <i>Visusverlust</i> bei den behandelten Augen am häufigsten 2,8 Zeilen, bei den unbehandelten Augen 4,4 Zeilen</li> <li>• Behandelte Augen behielten durchgehend die <i>Kontrastsehschärfe</i>, die sie bei Eingang in die Studie hatten.</li> <li>• Die <i>mittlere Lesegeschwindigkeit</i> war bereits nach ½ Jahr bei den behandelten Patienten deutlich besser als bei den unbehandelten.</li> <li>• Nicht mehr lesen konnten 20,4% der Behandlungsgruppe und 46,3% der Kontrollgruppe.</li> </ul>
<b>Fazit der Verfasser:</b>	Laserbehandlung bei subfovealen Neovaskularisationen wird, sofern die Einschlusskriterien erfüllt sind, empfohlen. Argon- und Krypton-Laser scheinen in ihrer Wirksamkeit gleich gut zu sein.
<b>Fazit des Auswerters, bestätigt durch den Arbeitsausschuss:</b>	Gut geplante Studie, die Art der Randomisation ist jedoch unzureichend beschrieben. Laserbehandlung scheint eine tragfähige Behandlungsalternative zu sein, die allerdings den Nachteil einer initialen Visusreduktion hat.

<b>Titel der Studie</b>	Laser Photocoagulation of Subfoveal Recurrent Neovascular Lesions in Age-Related Macular Degeneration Arch Ophthalmol 1991; 109:1232-1241
<b>Studientyp</b>	Randomisierte, kontrollierte Studie
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Kann die Laserung subfovealer Neovaskularisationen die Gefahr des Visusverlustes bei altersabhängiger Makuladegeneration auch bei wiederkehrenden CNV verringern?
<b>Beschreibung des Un- tersuchungskol- lektives</b>	Untersuchung an 206 Augen (97 Behandlung/109 keine Behandlung)
<b>Ein- /Ausschlusskriterien</b>	Fluoreszenzangiogramm jünger als 96 Stunden zeigt: Leckage aus CNV mit scharfer Begrenzung, Größe von CNV und Narbe darf nur so groß sein, dass ein Teil der zentralen Netzhaut unbehandelt bleiben kann und die behandelte Fläche insgesamt 6 Papillendurchmesser nicht überschreitet bester korrigierter Visus: <20/40 >20/320 Alter >= 50 Keine vorherige Photokoagulation des FAZ-zentrums, Keine andere den Visus beeinflussende Krankheit Keine Einnahme von Steroiden akut oder in der Vergangenheit Follow- up für 5 Jahre möglich Schriftliches Einverständnis des Patienten
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laserbehandlung mit Argon- oder Kryptonlaser</li> <li>• die Laserherde sollen den Rand der Läsion um 100 Mikrometer überschreiten</li> <li>• am Rand der Läsion Größe der Laserherde zwischen 200 und 500 Mikrometer, Dauer 0,2 –0,5 Sekunden</li> <li>• Laserung der Läsion selbst: Dauer 0,5- 1 Sekunde</li> </ul>
<b>Art der Vergleichs- intervention</b>	Keine Behandlung
<b>Verblindung (z. B. Patient/- Anwender)</b>	./.
<b>Art der Randomi- sation</b>	Randomisierung wurde durch das Koordinierungszentrum vorgenommen
<b>Ouctomes</b>	Visus, Kontrastsehen, Lesegeschwindigkeit
<b>Follow-up</b>	Nach 3 und 6 Monaten, danach halbjährlich
<b>Drop outs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insgesamt 7 Patienten starben während des Follow-up, von der Behandlungsgruppe wurden 3% und von der Kon-</li> </ul>

	<p>trollgruppe 6% der Kontrolltermine nicht wahrgenommen,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8% erfüllten die Eigangskriterien nicht, in 41% dieser Fälle war dies auf eine Änderung der Angiographiebegutachtung zurückzuführen</li> </ul>
<b>Statistische Auswertung:</b>  <b>Poweranalyse, Verwendete Techniken</b>	<p>Unter anderem :          Chi-Quadrat-Test,          multiple lineare und logistische Regression zur Adjustierung,          Wilcoxon Rangsummentest zum Vergleich der Kontrastsehschärfe und der Lesegeschwindigkeit</p>
<b>Vorschlag zur Evidenzbewertung</b>	<p>Ila</p>
<b>Ergebnisse auch: Angaben zur Wirtschaftlichkeit?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach 24 Monaten war der <i>Visusverlust</i> bei den behandelten Augen am häufigsten 2,7 Zeilen, bei den unbehandelten Augen 3,4 Zeilen</li> <li>• Behandelte Augen behielten durchgehend die <i>Kontrastsehschärfe</i>, die sei bei Eingang in die Studie hatten.</li> <li>• Die häufigste <i>Lesegeschwindigkeit</i> betrug nach 24 Monaten 31 Wörter bei den behandelten Patienten und 23 Wörter bei den unbehandelten Patienten.</li> <li>• Nicht mehr lesen konnten 11,8% der Behandlungsgruppe und 32,6% der unbehandelten.</li> <li>• Bei 22% der Patienten persistierte die Neovaskularisation, weitere 26% entwickelten neue Neovaskularisationen in der Beobachtungszeit</li> </ul>
<b>Fazit der Verfasser:</b>	<p>Laserbehandlung bei subfovealen Neovaskularisationen wird, sofern die Einschlusskriterien erfüllt sind, empfohlen. Die Behandlung mit dem Argon-Laser scheint etwas wirkungsvoller zu sein als die Behandlung mit dem Krypton-Laser.</p>
<b>Fazit des Auswerters, bestätigt durch den Arbeitsausschuss:</b>	<p>Gut geplante Studie, die Art der Randomisation ist jedoch unzureichend beschrieben. Laserbehandlung scheint eine tragfähige Behandlungsalternative zu sein, die allerdings den Nachteil einer initialen Visusreduktion hat.</p>

<b>Titel der Studie</b>	Laser Photocoagulation of Subfoveal Neovascular Lesions in Age-Related Macular Degeneration Updated Findings From Two Clinical Trials Arch Ophthalmol 1993; 111: 1200-1209
<b>Studientyp</b>	Verlaufskontrolle zweier ehemals randomisierter, kontrollierter Studien a) subfoveale CNV b) subfoveale wiederkehrende CNV
<b>Fragestellung/ Indikation</b>	Können die Ergebnisse zweier vorangegangener Studien über einen längeren Zeitraum beibehalten werden, so dass eine Lasertherapie trotz des initialen Visusverlustes gerechtfertigt ist?
<b>Beschreibung des Untersuchungskollektives</b>	Beide Studien wurden fortgeführt, wobei allen Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten eine Laserbehandlung angeboten wurde . Untersuchung an 206 Augen (97 Behandlung/109 keine Behandlung)
<b>Ein-/Ausschlusskriterien</b>	Fluoreszenzangiogramm jünger als 96 Stunden: Leckage aus CNV mit scharfer Begrenzung, Größe der Läsion < 3,5 Papillendurchmesser (Teil a), neue Gefäßen unter dem Zentrum der foveolaren avaskulären Zone, bester korrigierter Visus: <20/40 >20/320 Alter >= 50 Keine andere den Visus beeinflussende Krankheit Keine Einnahme von Steroiden akut oder in der Vergangenheit Follow- up für 5 Jahre möglich Schriftliches Einverständnis des Patienten Zusätzlich für Teil b) Keine vorherige Photokoagulation des FAZ-Zentrums, Größe von CNV und Narbe darf nur so groß sein, dass ein Teil der zentralen Netzhaut unbehandelt bleiben kann und die behandelte Fläche insgesamt < 6 Papillendurchmesser beträgt
<b>Intervention</b>	Laserbehandlung mit Argon- oder Kryptonlaser <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Laserherde sollen den Rand der Läsion um 100 Mikrometer überschreiten</li> <li>• am Rand der Läsion Größe der Laserherde zwischen 200 und 500 Mikrometer, Dauer 0,2 –0,5 Sekunden</li> <li>• innerhalb der Grenzen der Läsion: Gleiche Größe aber Applikationsdauer 0,5- 1 Sekunden.</li> </ul>
<b>Art der Vergleichsintervention</b>	Keine Behandlung
<b>Verblindung</b>	

<b>(z. B. Patient/-Anwender)</b>	./.
<b>Art der Randomisation</b>	./.
<b>Ouctomes</b>	Visus, Kontrastsehen Lesegeschwindigkeit
<b>Drop outs</b>	a) Insgesamt 47 Patienten starben während des Follow-up, 8,5 % der Kontrolltermine wurde nicht wahrgenommen, nach 4 Jahren wurden 13% der 184 Patienten nicht untersucht, 5 Patienten der ursprünglichen Kontrollgruppe wurden gelasert b) 17 Patienten (7,5%) starben während des Follow-up, 7,7% der Kontrolltermine wurden nicht wahrgenommen, nach 36 Monaten wurden 14% der Patienten nicht untersucht, 7 Patienten (6,1% ) der ursprünglichen Kontrollgruppe wurden gelasert
<b>Statistische Auswertung:</b>	Unter anderem : Chi-Quadrat-Test, multiple lineare und logistische Regression zur Adjustierung, Wilcoxon Rangsummentest zum Vergleich der Kontrastsehschärfe und der Lesegeschwindigkeit
<b>Vorschlag zur Evidenzbewertung</b>	Ila
<b>Ergebnisse auch: Angaben zur Wirtschaftlichkeit?</b>	a) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach 48 Monaten war der <i>Visusverlust</i> bei den behandelten Augen 3,5 Zeilen, bei den unbehandelten Augen 5,0 Zeilen</li> <li>• Behandelte Augen behielten durchgehend die <i>Kontrastsehschärfe</i>, die sie bei Eingang in die Studie hatten.</li> <li>• Die häufigste <i>Lesegeschwindigkeit</i> betrug nach 48 Monaten 22 Worte bei den behandelten Patienten und 13 Worte bei den unbehandelten Patienten.</li> <li>• Nicht mehr lesen konnten 29,7% der Behandlungsgruppe und 48,1% der unbehandelten.</li> <li>• Der Behandlungserfolg ist abhängig von der Größe der Läsion (bei Defektgröße &gt;2 Papillendurchmesser kein Wirksamkeitsnachweis)</li> </ul>
<b>Fazit der Verfasser:</b>	b) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandelte Augen behielten durchgehend die Kontrastsehschärfe, die sie bei Eingang in die Studie hatten.</li> <li>• Die häufigste Lesegeschwindigkeit betrug nach 36 Monaten 35 Worte bei den behandelten Patienten und 15 Worte</li> </ul>

	<p>bei den unbehandelten Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nicht mehr lesen konnten 16 % der Behandlungsgruppe und 46 % der unbehandelten.</li></ul> <p>Laserbehandlung bei subfovealen Neovaskularisationen wird, sofern die Einschlusskriterien erfüllt sind, empfohlen. Bei der ersten Behandlung der Neovaskularisation sollte die Läsion jedoch 2 Papillendurchmesser nicht überschreiten. Die Behandlung mit dem Argon-Laser scheint etwas wirkungsvoller zu sein als die Behandlung mit dem Krypton-Laser.</p>
<b>Fazit des Auswerters, bestätigt durch den Arbeitsausschuss:</b>	<p>In der Studienbeschreibung wird nicht deutlich, wie Patienten gewertet wurden, die ursprünglich unbehandelt blieben, aber in der Fortführungsphase gelasert wurden. Insgesamt scheint die Laserbehandlung auch über einen Zeitraum von mehreren Jahren bei einer Subgruppe der Patienten eine tragfähige Behandlungsalternative zu sein, die allerdings den Nachteil einer initialen Visusreduktion hat.</p>

### **12.2.3. Ökonomische Kalkulationen, Gutachten und Analysen**

#### **Gutachten des Medizinischen Dienstes (MDK) Westfalen-Lippe**

Titel :

Photodynamische Therapie der chorioidalen Neovaskularisationen im Rahmen der altersabhängigen Makuladegeneration mit Verteporfin (Visudyne TM) [MDKwI2000]

Auftraggeber :

Anfrage der Barmer Ersatzkase (BEK) vom Januar 2000.

Bitte um Stellungnahme zur Behandlung der AMD mittels PDT mit Verteporfin.

Inhalt:

Nach Formulierung der Fragestellung und einer allgemeinen Einführung zum Thema werden Epidemiologie und Stadieneinteilung bearbeitet. Nach einer Übersicht der etablierten Therapien der AMD wird das Prinzip der PDT mit dem Photosensibilisator Verteporfin behandelt. Es folgt ein Studienüberblick mit Schwerpunkt auf die Phase III (TAP)-Studie und die sozialmedizinische Bewertung. In der Zusammenfassung kommen die Autoren zu dem Schluss, dass es sich bei der Photodynamischen Therapie (PDT) um eine neue Behandlungsmethode im Sinne des § 135 (1) SGB V handelte. Es bedürfe somit eines Votums des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, welches zur Zeit fehle. Ein Baustein der neuen Behandlungsmethode, das Arzneimittel Verteporfin, sei in Deutschland nicht zugelassen. Die Kostenübernahme könne von daher derzeit nicht befürwortet werden.

Schlussfolgerung der Verfasser :

Die Kostenübernahme für die PDT der AMD mit Verteporfin kann derzeit nicht befürwortet werden.

Als Begründung für eine Kostenübernahme in der GKV wurde die zur Zeit nicht anderweitig therapierbare Krankheit, das Vorliegen publizierter Studien und die Importierbarkeit des Medikamentes Visudyne™ (§ 73 AMG) angeführt.

Als Gründe gegen eine Kostenübernahme wurden genannt:

- die Zulassung des Medikamentes beruhe auf einer Subgruppenanalyse zweier Phase-III-Studien
- die Häufigkeit der Anwendung sei unklar bezüglich Dauer und Kosten
- die Dauer des Behandlungseffektes sei unklar
- in den Studien seien ca. 10 % der Patienten falsch diagnostiziert worden, bei zirka 25 % seien die zielführenden Fluoreszenzangiographien falsch ausgewertet worden
- Die Wirksamkeit und Sicherheitsdaten beruhten zur Zeit auf einer Einjahresauswertung.
- Lebensqualitätsparameter seien nur bei einer Untergruppe erhoben worden und seien nicht signifikant.
- Es handele sich um ein neues Behandlungsverfahren (BUB)
- Es sei nicht sichergestellt, dass nur zertifizierte Laser eingesetzt werden.
- ca. 20 % des Medikaments werden verworfen (Regelungsbedarf?).

Anmerkungen des Ausschusses :

Die Datenlage, die zum Gutachtenergebnis im Februar 2000 führte, hat sich in mehreren der angeführten Punkte geändert. So wurde Verteporfin am 28. Juli 2000 von der EU für die exsudative AMD mit subfovealen, vorwiegend klassischen CNV zugelassen. Noch unveröffentlichte Zweijahresergebnisse der TAP-Studie scheinen eine anhaltende Wirksamkeit bei weniger Behandlungen zu zeigen. Es kann daher mit einer Neubewertung gerechnet werden.

## **Gutachten des Instituts für Gesundheits-System-Forschung (igsf)**

### Titel :

Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung von Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung in Deutschland, igsf, Kiel [Pfau2000]

### Auftraggeber :

Auftrag der CIBA-Vision Vertriebs GmbH vom Dezember 1999.

Darstellung der aktuellen Datenlage und der sich daraus ergebenden Prognosen zur Epidemiologie und sozioökonomischen Bedeutung von Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung.

### Inhalt :

Einleitend erfolgt eine Schilderung der Ausgangslage bezüglich der Fragestellung.

Es folgt die Definitionen der Sehschwäche. Die Grade der Sehschädigung I-V, die Empfehlungen der DOG, welche den Blindheitsbegriff nach BMA erweitern sowie der Begriff der Altersblindheit (ab dem 45.LJ) werden erläutert. Auf international unterschiedliche Blindheitskriterien wird hingewiesen.

Es folgen Angaben zur Epidemiologie von Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung bei AMD. Die Heterogenität von epidemiologischen Studien zur AMD bezüglich Stadiendefinition und Diagnostik wird genannt, die verfügbaren Datenquellen (Leistungsträgerdaten) und Dunkelziffern werden diskutiert.

Im Jahr 1997 lebten in Deutschland 135.000 amtlich Blinde und 370.000 sonstig Sehbehinderte. Die Prävalenz der Blindheit beträgt etwa 9,5 je 10.000 Einwohner. Es werden die deutschen Studien aus Bayern, Würtemberg und Hessen eingehend diskutiert. Eine Modellrechnung ergibt für 1998 etwa 10500 Neuerblindete, davon 7500 über 70 Jährige. Die AMD sei für rund ein Viertel aller Neuerblindungsfälle über 65 Jahren verantwortlich.

Im Kapitel Prognose wird mit der Variante I A der probabilistischen Bevölkerungsprognose des statistischen Bundesamtes kalkuliert. Der Zuwachs der Zahl Blinder und Sehbehinderter beträgt über alle Altersgruppen bis zum Jahr 2020 geschätzt 23,7%.

Im Kapitel 'medizinische Grundlagen' wird auf die Problematik der unterschiedlichen AMD-Klassifikationen hingewiesen. Auf Stadieneinteilung, Risikofaktoren, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der AMD wird eingegangen. Danach folgt eine Aufarbeitung der Studien zur AMD-Epidemiologie. Die Prävalenz der späten AMD in Studien, welche die WARMGS-Kriterien anwendeten, wird mit 1% (65-74 LJ.) bzw. 5% (75-84 LJ.) angegeben. Zusätzlich wird die 5-Jahresinzidenz von 0,9% der Spät-AMD aus der Beaver-Dam-Studie genannt. Es wird eine Gesamtprävalenz der Spät-AMD von 1,6% genannt. Für 1998 werden demnach 19.000 Erblindete aufgrund exsudativer AMD angenommen und 22.600 (+19%) für 2020.

Im Teil 'volkswirtschaftliche Kosten' werden die Unterschiede von Krankheitskostenstudien und vergleichenden ökonomischen Analysen vorgestellt. Wegen Problemen der unvollständigen Erfassung von Kosten der Sozialversicherungsträger und unzuverlässiger epidemiologischer Daten seien folgende Kalkulationen eine Bestimmung der unteren Grenze.

Die Kosten für die Sozialversicherungsträger werden wie folgt angegeben (die angegebenen Schätzungen der Kosten für der gesetzliche Krankenversicherung beziehen sich hauptsächlich auf die ICD-Ziffer 369):

Schätzung der Krankenhaus-Behandlungskosten 8,1 Mio DM in 1997. Schätzung der ambulanten Behandlungskosten hochgradig Sehbehinderter 1,4 Mio. DM in 1997.

Schätzung der ambulanten Behandlungskosten für Patienten mit später AMD (Voraussetzung 1,6% Prävalenz, zwei Arztbesuche im Jahr mit Sehschärfetest, Amsler-test, Ophthalmoskopie, Tonometrie und Punktwert 0,076 DM) 58,8 Mio. DM für 1998. Laser- und Medikamententherapiekosten werden nicht berücksichtigt.

Kostenschätzung für GKV-Blindenhilfsmittel 18,3 Mio. DM.

Die zusätzlich Kostenschätzung der gesetzlichen Rentenversicherung ergibt 248,5 Mio.DM in 1998. Kostenschätzung infolge Arbeitsunfähigkeit infolge Blindheit oder Sehbehinderung 6,7 Mio.DM in 1997 sowie für die berufliche Rehabilitation 3,9 Mio.DM in 1998 und für berufsfördernde Massnahmen 69,1 Mio. DM für 1999.

Nach Daten des biometrischen Zentrums Nord des MDK (Annahme der Repräsentativität für ein Viertel der deutschen GKV-Versicherten) ergibt sich ein Gesamtbetrag von 152 - 318 Mio. DM an Pflegegeld und Pflegesachleistung.

Als sonstige Kosten werden Leistungen von Land und Bund aufgeführt. Das einkommensunabhängige Blindengeld wird für 1998 mit 1.215 Mio. DM angegeben. Die einkommens- und vermögensabhängige Blindenhilfe wird für 1998 mit 20,4 Mio.DM geschätzt.

Unter Nachteilsausgleich werden Befreiungen oder Nachlässe bei Steuern und Gebühren gefasst, die gewährt werden, wenn eine GdB von mindestens 50% (Schwerbehinderung) vorliegt. Als Schätzung für den Lohn- und Einkommenssteuerausfall für 1996 werden 12,2 Mio. DM angegeben.

Die Schätzung der volkswirtschaftlichen Kosten der Blindheit und hochgradigen Sehbehinderung betragen nach diesem Gutachten 1,87 Mrd.DM.

Im Kapitel Lebensqualität wird auf fehlende systematische und periodische Daten für Deutschland hingewiesen. Eine allgemein gültige anerkannte Definition des Begriffes gebe es nicht. Der HRQOL-Ansatz und das Ergebnis der WHO-Arbeitsgruppe (WHOQL Group) werden vorgestellt. Die Relevanz der subjektiven Einschätzung des Individuums und dessen kulturelle Prägung wird betont, zwischen physischer und psychischer Dimension der Einschätzungen zur Lebensqualität wird differenziert. Als Erhebungsinstrumente werden QUALYS, SF36, SF6D und der EuroQuol-Index genannt. Studien mit den Fragestellungen psychosoziale Auswirkung der Erblindung, Einfluss einer verhaltensbezogenen Interventionstherapie, Einfluss einer Seh-schulung und Lebensqualitätseinschätzung von AMD-Patienten werden vorgestellt.

#### Schlussfolgerung der Verfasser :

Epidemiologische Informationen zu Blindheit und hochgradiger Sehbehinderung sind für Deutschland knapp. Internationale Vergleiche sind wegen der unterschiedlichen Blindheits-Definitionen erschwert. Hierzulande wird Blindheit in rund einem Drittel der Fälle durch AMD verursacht.

Die demografische Entwicklung zeigt einen Bevölkerungsrückgang bei steigender Absolutzahl der Personen über 70 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit zu erblinden, ist in dieser Personengruppe besonders hoch, es ist mit einem Zuwachs bis 2020 um 26% zu rechnen. Erblindungen infolge exsudativer AMD werden bei Personen zwischen 43 und 86 Jahren bis 2020 um 19% zunehmen.

Die volkswirtschaftlichen Kosten von Blindheit und hochgradigen Sehbehinderung sind mit 1,87 Milliarden DM zu beziffern. Hiervon entfallen 92 Mio.DM auf die gesetzliche Krankenversicherung (GKV), 58,8 Mio. DM davon im ambulanten Sektor. Auf

die Pflegeversicherung entfallen 152 Mio. DM. Die ambulante ärztlich Behandlung der AMD-Spätformen wird auf 57,4 Mio. DM kalkuliert.

Bei der AMD gibt es keine Möglichkeit der Sekundärprävention und nur begrenzte therapeutische Ansätze. Die PDT stellt eine neue therapeutische Option bei später AMD dar.

Anmerkungen des Ausschusses :

Die Auswahl der zur Kalkulation verwendeten Daten aus den Literaturquellen erscheint nicht konsequent. Zur Festsetzung der Blindheits-Prävalenz und Pflegegeldkosten wurden jeweils die niedrigsten Angaben gewählt. Warum gerade die Gesamtprävalenz der Beaver-Dam-Studie aus mehreren Alternativen gewählt wurde [Klein1991, Mitchell1995, Vingerling 1994], wurde nicht begründet.

Die Altersstraten der australischen Blue-Mountains-Studie wurden dargestellt, aber nicht zur Kalkulation verwendet. Die Kostenschätzung wurde mit der Beaver-Dam Prävalenz (1,6%) kalkuliert und nicht altersstratifiziert berechnet. Die Annahme der Vergleichbarkeit der Altersstrukturen der deutschen und US-amerikanischen Bevölkerung über dem 48. Lebensjahr wurde nicht begründet.

Das Gutachten bezieht sich bei der Blindenprävalenzschätzung auf Auswertungsstudien von Blindengeldakten einzelner Bundesländer. Der Wert solcher Daten bezüglich Repräsentativität (neue und nördliche Bundesländer) und Validität (mehrere visusrelevante Diagnosen bei einer Person) ist begrenzt [Gräf1999, Krumpaszki1992, Krumpaszki1997].

Die Ergebnisse dieses Gutachtens dürfen angesichts der begrenzten Datenlage und den Problemen im methodischen Vorgehen nicht überbewertet werden. Sie können bestenfalls eine grobe Schätzung darstellen. Die Einschätzung als Kalkulation der unteren Grenze möglicher Realkosten, wie von den Autoren angeführt, kann nicht nachvollzogen werden.

## **Gutachten von Dr.R.A.Greiner und A.Frei**

### Titel :

Kosten der feuchten Form der altersabhängigen Makuladegeneration in der Schweiz und Wirtschaftlichkeitsanalyse ihrer Behandlung mit der Photodynamischen Therapie mit Visodyne [Greiner1999].

### Auftraggeber :

Auftrag der CIBA-Vision AG, Bülach.

Ergänzende pharmakoökonomische Studie mit Entwicklung eines pharmakoökonomischen Modells, das auf die länderspezifischen medizinischen und sozioökonomischen Gegebenheiten angepasst werden kann.

### Inhalt :

Das Gutachten gliedert sich in die Abschnitte Einleitung, Zielsetzung, Methodik, Ergebnisse und Zusammenfassung, Anhang.

Einleitend werden Epidemiologie, Formen, Therapie und Prognose der AMD umrissen. Das Prinzip der PDT sowie Studienergebnisse mit Visodyne werden kurz angesprochen. Danach wird das im pharmakoökonomischen Studienteil zur Anwendung kommende Markov Modell erläutert.

Zielsetzung war die Erhebung der gesellschaftlichen Kosten der feuchten Form der AMD in der Schweiz aufgeschlüsselt für die verschiedenen Leistungsanbieter.

Methodisch wurden drei Sehstadien definiert, und zwar eingeschränktes Sehen (Snellen 20/20 - 20/60), stark eingeschränktes Sehen (20/70 - 20/160) und schwerste Sehbehinderung (<20/200). Erfassungsjahr ist 1998. Als primärer Behandlungserfolg wurden Sehjahre definiert. Von den relevanten Leistungsanbietern (Augenärzte in Klinik und Praxis, Beratungs- und Rehabilitationsstellen, Spitex, Optiker, Alters- und Blindenheime) wurden 20 Leistungsanbieter befragt. Erfragt wurde die Einschätzung zum Wohnort der Patienten (zuhause oder Heim), zum Anteil pflegebedürftiger Patienten und zur Höhe der stationären Überweisungen. Diese Angaben wurden für alle drei Sehstadien erhoben. Als Quelle des Berechnungsmodells wird ein pharmakoökonomisches Modell genannt, welches von Drummond und Smith (York) für die PDT der AMD mit Visodyne entwickelt wurde.

Für die drei Sehstadien (leichte, mittlere und schwerste Sehbehinderung) ergeben sich Kosten pro Patient und Jahr in Höhe von CHF 4683 bei leichter Sehbehinderung, CHF 8443 bei mittlerer Sehbehinderung und CHF 15614 bei schwerster Sehbehinderung.

Laut pharmakoökonomischem Modell ergeben sich für ein Jahr und über alle Sehstadien mit Placebo Behandlungskosten in Höhe von 10.397 CHF und mit PDT mit Visodyne von 15.921 CHF.

Mit PDT mit Visodyne werden 1,068 Sehjahre erzielt, während mit Placebo 0,494 Sehjahre verbleiben. Die Kosten pro Sehjahr belaufen sich bei Placebo auf 21.047 CHF (10.397 CHF / 0,494 Sehjahre). Bei PDT betragen die Kosten 14.907 CHF pro Sehjahr (15.921 CHF / 1,068 Sehjahre).

Die gesellschaftlichen Kosten für ein gewonnenes Sehjahr berechnen sich aus der Kostendifferenz (15.921 CHF minus 10.397 CHF = 5.524 CHF) dividiert durch die mit PDT gewonnenen Sehjahre (1,068 minus 0,494 = 0,574 Sehjahre gewonnen). Somit betragen die Kosten pro gewonnenem Sehjahr 9.624 CHF.

Schlussfolgerung der Verfasser :

Mit der PDT mit Visudyne werden 1,068 Sehjahre erzielt, mit Placebo bleiben 0,494 Sehjahre. Die Kosten pro gewonnenem Sehjahr betragen 9.624 Schweizer Franken. Die PDT mit Visudyne erweist sich unter ökonomischen und klinischen Gesichtspunkten als wirtschaftlich und ist darum die zu empfehlende Therapieform.

Anmerkungen des Ausschusses :

Informationen über die Sicherstellung der Repräsentativität der Befragten und ihrer betreuten Patientengruppe bei der Auswahl der Interviews fehlen. Angaben bezüglich Validität und Schlüssigkeit der Interviewantworten ('Einschätzungen') wurden von den Autoren nicht gemacht. Für einen stichprobenartigen Abgleich der Befragungsdaten mit Originaldaten fehlen Texthinweise. Es ergeben sich somit erhebliche Zweifel an der Qualität der Ausgangsdaten und somit an der Aussagekraft der Ergebnisse.

## **Kostenkalkulation des BVA**

### Quelle :

Schreiben des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA) zur Beantragung der Aufnahme der PDT in den Leistungskatalog der GKV vom 30. Januar 2000 [BVA2000].

### Aussagen des Verfassers :

Als Voraussetzungen für die Kalkulation werden genannt:

30.000 Patienten pro Jahr mittels PDT zu behandeln, Inzidenz etwa 7.000 Patienten nach Hoops / Kampik. Punktwert 0,10 DM, Medikamentenkosten für eine PDT-Sitzung 3000 DM, Laserbestrahlung wird wie eine wiederholte Laserkoagulation vergütet (600 Punkte). 15% Aufschlag als Komplikationsaufwand.

Für die Kalkulation der Medikamentenkosten wurden 3,4 PDT-Sitzungen angenommen. Die ärztliche Leistung wurde wie folgt kalkuliert (EBM-Ziffern in Klammern): Ordination-R (1), Arztbrief (75), Versandkosten (7120), Ophthalmoskopie (1242), diagnostische Lokalisation (1251), Tonometrie (1256), Fluoreszenzangiografie (1249), Laserbestrahlung (1365), amb.OP Pauschale (80), Infusion (273) und Erörterung über 10min (17).

Außer der Erörterung (2x) wurde dieser Komplex 4 mal pro Jahr angesetzt.

Die Autoren kalkulieren mit den oben genannten Voraussetzungen pro Jahr 1850 DM ärztliche Kosten und 10540 DM Medikamentenkosten pro Patient.

Bei 30.000 Patienten ergibt dies eine Summe von 372 Mio. DM Mehrkosten für die GKV durch die PDT der AMD, der um den Anteil PKV-Patienten zu mindern sei.

### Anmerkungen des Ausschusses :

Die Annahme, dass alle 30.000 geeigneten Patienten auch tatsächlich therapiert werden, entspricht möglicherweise nicht den Erfahrungen aus der Praxis.

Die Festlegung der EBM-Vergütung bleibt dem Bewertungsausschuss vorbehalten.

## Kostenkalkulation von BVA, DOG und retinologische Gesellschaft

### Quelle :

Gemeinsame Stellungnahme des BVA, der DOG und der retinologischen Gesellschaft vom 13.7.2000 [Gabel2000].

### Aussagen der Verfasser :

Als Voraussetzungen für die Kalkulation werden genannt :

Ärztliche Kosten einer einzelnen Untersuchung und PDT: ca. 570 DM

Medikamentenkosten für eine PDT-Sitzung: 3360 DM.

Rückläufige Zahl notwendiger PDT-Behandlungen pro Jahr,

3,4 im ersten Jahr, 2,1 im zweiten Jahr, 1 im dritten Jahr und 0,3 im vierten Jahr.

	Modellrechnung 1: Jedes Jahr kommen 7.000 neue Patienten hinzu:	Modellrechnung 1: Jedes Jahr kommen 30.000 neue Patienten hinzu
1. Jahr :	86,8 Mio. DM	372,4 Mio. DM
2. Jahr :	141,6 Mio. DM	606,8 Mio. DM
3. Jahr :	169,1 Mio. DM	724,5 Mio. DM
4. Jahr :	177,8 Mio. DM	761,8 Mio. DM

Tabelle: Kostenabschätzungen aus Stellungnahme von BVA, DOG und RG.

Zusätzlich werden als mittelbare Kosten bei 7000 Neuindikationen 90.000 zusätzliche Angiografien (30 Mio.DM) kalkuliert.

### Anmerkungen des Ausschusses :

Die Kalkulation kumuliert die Vorjahreskosten im Übertrag zu 100%. Dies setzt voraus, dass kein Patient aus der Behandlung ausscheidet. Laut TAP-Studie erleiden jedoch nach einem Jahr etwa 15% der Patienten trotz Behandlung einen schweren Visusverlust, 2% verstarben, 1,7% brachen die Behandlung ab. Somit gingen nur etwa 80% der Patienten in das zweite Behandlungsjahr. Ebenfalls entspricht die Annahme, dass alle 30.000 geeigneten Patienten auch tatsächlich therapiert werden würden, möglicherweise nicht den Erfahrungen aus der Praxis.

Unter Berücksichtigung der Lebenserwartung der AMD-Patienten und der Rate der Therapieversager weist die vorgelegte Kalkulation methodische Mängel auf, die das Ergebnis der Kalkulation und die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen in Frage stellen.

### 12.3. Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Photodynamischen Therapie

Übersicht erstellt von der Geschäftsführung des Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“  
 (Stellungnahmen zum Teil sinngemäß zusammengefasst)

26.07.2000

Fragen zur Technik	
<b>A)</b>	<b>Beschreiben Sie die Methodik der Therapie und benennen Sie die Einzelkomponenten des Behandlungssystems. Gibt es verschiedene Verfahren, wie werden diese bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen ?</b>
DOG, BVA, RG	Photochemische Kombinationstherapie aus Photosensibilisator und mildem Laserlicht. Wirkung ohne physikalische Hitzewirkung im Gegensatz zur Laserkoagulation. Derzeit für Auge nur Verteporfin als erprobter Farbstoff (6mg/m <sup>2</sup> , 50J/cm <sup>2</sup> Lichtdosis) und drei Laser (Coherent, Zeiss, CSS).
CIBA Vision, BPI, VFA	Zweistufiger Prozess. Photosensibilisator reichert sich im Zielgewebe an. Dann Lichtaktivierung. Dadurch Entstehung von zellschädigenden Sauerstoffspezies. Dadurch Thrombosierung und Rückbildung des pathologischen Gewebes. Mit Verteporfin ist PDT erstmals in der Augenheilkunde anwendbar. (Nähere Beschreibung: Verteporfin, Visulas 690s Zeiss, Opal Photoaktivator Coherent). In Phase I/II Studien wurde als wirksamste Kombination ermittelt: Lichtdosis 50 J/cm <sup>2</sup> eines 689nm-Lasers mit 600 mW/cm <sup>2</sup> Leistung, appliziert 15 min nach Infusionsbeginn. Verteporfin 6 mg/m <sup>2</sup> als 10 min. Infusion. Zielläsion wird mit Sicherheitsrändern von 2x 500µm überdeckt.
PDT Anwendergruppe	Verweis auf die von der Gruppe verabschiedeten Empfehlungen zur Therapie und deren Qualitätssicherung. Zur Behandlung von subfovealen CNV gebe es keine alternative Methode.
<b>B)</b>	<b>Kann diese Behandlung nur durch Ärzte durchgeführt werden ?</b>
DOG, BVA, RG	Indikationsstellung und Behandlung nur von zertifizierten Augenärzten mit DOG-BVA Kurs.
CIBA Vision, BPI, VFA	Gemäß §§ 28 Abs. 1 iVm. § 15 Abs. 1 SGB V iVm. § 2 Bundesärzteordnung handelt es sich um eine ärztliche Leistung.
PDT Anwendergruppe	Kann nur von Ärzten durchgeführt werden.
<b>C)</b>	<b>Benennen Sie die Zweckbestimmungen, auf die sich die CE-Zulassung des Lasersystems bezieht. Ergänzen Sie diese Angaben um die Risikoanalysen, klinischen Bewertungen sowie gegebenenfalls klinischen</b>

	<b>Prüfungen, die der CE-Zulassung zugrunde liegen.</b>
DOG, BVA, RG	Zweckbestimmung ausschließlich für PDT mit Verteporfin bei CNV am Augenhintergrund.
CIBA Vision, BPI, VFA	VISULAS (Zeiss): Informationen zur Zweckbestimmung in Verbindung mit VISULINK PDT sind Teil der Gebrauchsanweisung. Eine ausführliche Risikoanalyse und Daten zur klinischen Bewertung existieren (Konformitätssakte in Anlage). Übereinstimmung mit EG-Richtlinie 93/42/EWG.
PDT Anwendergruppe	OPAL Photoaktivator (Coherent): Zweckbestimmung zur PDT mit Visudyne (CE-zertifiziert) . Risikoanalyse existiert als 'System and Software Hazard Analysis' (Anlage). Übereinstimmung mit EG-Richtlinie 93/42/EWG.
	Die bisher zugelassenen Lasersysteme (Fa.Coherent und Zeiss) beziehen sich nur auf die PDT. Kein Risiko für die nicht pathologisch veränderte Netzhaut.

<b>D)</b>	<b>In welchem Zulassungsstadium befindet sich (national und international) das verwendete Arzneimittel ? Welche Unterlagen wurden hierzu von welcher Stelle vorgelegt ?</b>
DOG, BVA, RG	Zulassungen von Verteporfin: Schweiz im Dezember 1999, USA im April 2000. Kanada, Argentinien, Brasilien und Malta im Juni 2000. Zulassung beantragt in Deutschland.
CIBA Vision, BPI, VFA	In der EU wurde ein Zulassungsantrag für ein zentrales Verfahren von CIBA Vision Europe bei der EMEA eingereicht. Der CPMP hat am 12.4.2000 die Zulassung empfohlen. Die 'offizielle' Zulassung durch die EU-Kommission wird im August 2000 erwartet. Verteporfin wurde in der Schweiz am 15. Dezember 1999 zugelassen, in den USA am 12. April 2000, in Kanada am 31. Mai 2000, auf Malta (24. März 2000), in Brasilien (6. Juni 2000) und Argentinien (17. Mai 2000). Die Zulassung ist beantragt für Australien, Neuseeland, Norwegen, Island und Indien. Vorgelegt wurden pharmazeutische und pharmakologisch-toxikologische Unterlagen. Zudem die klinischen Berichte einer Phase-III-Studie bei AMD (BPD-OCR-002A+B, =TAP-Studie), zwei Phase-I-Studien an Gesunden (BPD-PK-001, BPD-004), drei Pilotstudien an anderen Indikationen (BPD-001, BPD-002, BPD-PSI-001) und eine Phase II-Studie zur Dosisfindung bei CNV (BPD-OCR-001).
PDT Anwendergruppe	EU-Zulassung beantragt. Zulassung in Schweiz, USA, Kanada, Brasilien, Argentinien und Malta erfolgt. Die EMEA hat Zulassungsempfehlung gegeben.

<b>Fragen zur Therapie</b>	
<b>0.</b>	<b>Auf welche Patientengruppe, Indikation und Stadium bezieht sich Ihre Stellungnahme ?</b>
DOG, BVA, RG	1. Altersabhängige Makuladegeneration:

	<p>feuchte Form, Visus mindestens 0,1, vorwiegend klassische chorioidale Neovaskularisationen (CNV), Gesamtläsion bis 5400µm im aktiven Stadium.</p> <p>2. Pathologische Myopie mit CNV</p>
CIBA Vision, BPI, VFA	<p>1. Chorioidale Neovaskularisationen (CNV) bei Patienten mit altersbezogener Makuladegeneration (AMD).</p> <p>2. Chorioidale Neovaskularisationen (CNV) bei Patienten mit pathologischer Myopie (PM), okulärem Histoplasmoseyndrom (OHS), angioiden Gefäßstreifen ("Angioid streaks") oder idiopathischer CNV.</p> <p>Fast alle der betroffenen Areale seien vorwiegend klassische CNV, die Mehrzahl sei dem rein klassischen Typ zuzuordnen.</p> <p>Für die Indikation AMD galten laut Studienprotokoll (BPD-OCR-002A+B) die Einschlusskriterien: Subfoveale CNV-Lage mit klass. Anteil, Visus zwischen 0,1 und 0,5, Gesamtarealgröße bis 5400 µm, Patientenalter über 50.</p> <p>Für die Indikation PM galten laut Studienprotokoll (BPD-OCR-003 PM) die Einschlusskriterien subfoveale CNV-Lage, Visus 0,2 oder besser, mindestens -6 Dioptrien oder axiale Länge über 26,5mm.</p> <p>Für die Indikation OHS galten laut Studienprotokoll (BPD-OCR-004) die Einschlusskriterien subfoveale CNV bei OHS, Visus zwischen 0,1 und 0,5 und Alter mindest. 18 Jahre.</p> <p>Für die restlichen oben genannten Indikationen gelten laut Studienprotokoll (BPD-OCR-001) als Ausschlusskriterium die Eignung für eine der anderen Studien.</p>
PDT Anwendergruppe	<p>Exsudative Form der AMD mit subfovealen Neovaskularisationen.</p>
1.	<p><b>Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die Indikation zur PDT bei o.g. Erkrankung eindeutig festgelegt und abgegrenzt? Geben Sie Sensitivität und Spezifität dieser Parameter an.</b></p>
DOG, BVA, RG	<p>Diagnose der AMD durch augenärztliche Untersuchung der Netzhautmitte. Bei CNV-Verdacht Fluoreszenzangiografie.</p> <p>Angiografische Merkmale: Lokalisation, Leckageaktivität, Größe, klassischer Anteil.</p> <p>Merkmale hochspezifisch und sensitiv.</p> <p>Zahlenangabe von Sensitivität und Spezifität nicht möglich.</p>
CIBA Vision, BPI, VFA	<p>Parameter: Visus = Sehschärfe (ETDRS-Tafeln in TAP-Studie), Zentralskotom, Metamorphopsien (Amslernetz), Funduskopie, Fluoreszenzangiografie.</p> <p>Beschreibung der Parameter. Keine Angaben zu Sensitivität und Spezifität der Angiografie.</p> <p>Indikationsstellung durch Fluoreszenzangiografie. Keine Angaben zu Sensitivität und Spezifität.</p>
PDT Anwendergruppe	

<p>2. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o.g. Erkrankung, wie ist deren Spontanverlauf ?</p> <p>DOG, BVA, RG</p> <p>CIBA Vision, BPI, VFA</p> <p>PDT Anwendergruppe</p>	<p><b>2. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o.g. Erkrankung, wie ist deren Spontanverlauf ?</b></p> <p>Aufhalten eines weiteren Verlustes der zentralen Sehschärfe durch möglichst früh bei einer noch guten Sehschärfe einsetzenden Behandlung.</p> <p>Bei unbehandelter AMD mit klassischen CNV innerhalb 2 Jahren 70% Erblindung i.S. des Gesetzes</p> <p>Prioritäres Ziel ist der Erhalt des Sehvermögens. Im Vordergrund steht die Visusstabilisierung (Visusverlust von weniger als 3 Zeilen, entsprechend weniger als 15 Buchstaben auf EDTRS-Tafel). Die exsudative Form der AMD ist für 80-88% für besonders schwere Sehstörungen bis zur Erblindung innerhalb von 2 Jahren verantwortlich. Bei jungen Patienten sei mit dem Erhalt des Sehvermögens der Erhalt der Erwerbstätigkeit verbunden.</p> <p>Ziel der Behandlung ist die Visusstabilisierung.</p> <p>Der Spontanverlauf besteht in der Erblindung.</p>
<p>3. Welche dieser Ziele sind in welchem Stadium der o.g. Erkrankung mit der PDT zu erreichen ?</p> <p>DOG, BVA, RG</p> <p>CIBA Vision, BPI, VFA</p>	<p><b>3. Welche dieser Ziele sind in welchem Stadium der o.g. Erkrankung mit der PDT zu erreichen ?</b></p> <p><b>Wie häufig und wie vollständig werden diese Ziele erreicht ?</b></p> <p>Behandlungsziel ist Erhalt des Sehvermögens bei AMD und PM durch "komplette Austrocknung der Netzhaut".</p> <p><u>IAP</u>-2-Jahresergebnisse, vorwiegend klassische CNV-Subgruppe:          Vermeidung eines Visusverlustes von mehr als 3 Zeilen nach 2 Jahren:          59,1% (Verum) zu 31,3% (Placebo)</p> <p><u>VIP</u>-1-Jahresergebnisse:          Vermeidung eines Visusverlustes von &gt;3 Zeilen nach 2 Jahren: 86,4% zu 66,7%.</p> <p>Zur Indikation AMD werden die 2-Jahres Ergebnisse der TAP-Studie angegeben :</p> <p>a) Visusstabilisierung: Verum 59,1% zu Placebo 31,3%, 10,9 Buchstaben weniger Verlust.          b) Kontrastsensitivität : in Verumgruppe mit -0,2 fast unverändert, Placebo -6,4.          c) Angiografisch Verschluss von CNV (5-Punkte-Skala): CNV-Progression 28,9% bei Verum, 65,1% bei Placebo.          d) Verkleinerung des CNV-Areals: Rückgang großer Läsionen, Zunahme kleiner Läsionen bei Verum.</p> <p>Der neovasculäre Prozess bei AMD könne erfolgreich zur Remission gebracht werden.</p> <p>Zur Indikation PM werden die Einjahresergebnisse der VIP-Studie angegeben :</p> <p>a) Visusstabilisierung: Verum 86,4% zu Placebo 66,7%, 6,3 Buchstaben weniger Verlust.          b) Kontrastsensitivität: in Verumgruppe stabilisiert, Placebo -2.          c) Angiografisch Verschluss von CNV (5-Punkte-Skala): CNV-Progression 5,1% bei Verum, 53,8% bei Placebo.          d) Verkleinerung des CNV-Areals: Rückgang großer Läsionen, Zunahme kleiner Läsionen bei Verum.</p> <p>Der neovasculäre Prozess bei PM könne erfolgreich zur Remission gebracht werden.</p> <p>Zur Indikation OHS werden die Sechsmonatsergebnisse der BPD OCR 004-Studie angegeben :</p>

	<p>a) Visusstabilisierung: Verum 69% zu Placebo 27%</p> <p>b) Kontrastsensitivität: in Verumgruppe stabilisiert</p> <p>Für die PDT von 'Angioid Streaks' und idiopathischen CNV lägen nur einzelne Erfahrungsberichte vor.</p>
PDT Anwendergruppe	<p>10% der Patienten verbessern sich im Visus nach Behandlung, 60% stabilisieren sich, 30% verschlechtern sich (jedoch weniger als in einer unbehandelten Placebogruppe).</p>

<b>4. Mit welcher Diagnostik wird das therapeutische Ergebnis beurteilt ?</b>	
DOG, BVA, RG	Visus, Kontrastempfindlichkeit, ophthalmoskopische Untersuchung und Fluoreszenzangiografie.
CIBA Vision, BPI, VFA	Gleiche Parameter wie bei Indikationsstellung.
PDT Anwendergruppe	Visusprüfung, Gesichtsfelduntersuchung, (unter anderem nach Amsler), Fluoreszenzangiografie, Ophthalmoskopie.

<b>5. Wie lange hält der Behandlungserfolg vor ? Können Aussagen über die jährliche Frequenz von Folgetherapiensitzungen gemacht werden ? Wie hoch ist der jährliche prozentuale Anteil an Therapieversagern nach erfolgreichem Beginn einer PDT ?</b>	
DOG, BVA, RG	Bei AMD nach 2 Jahren in der Regel keine Aktivität der CNV im Fall der PDT. Nach 3,4 (1.Jahr) und 2,1 (2.Jahr) Behandlungen werden die Behandlungen im 3.Jahr auf 1 und im 4. Jahr auf 0,3 geschätzt. Die TAP-Studie wird noch 3 und 4-Jahresergebnisse liefern. Bei AMD 40,9% Therapieversager.
CIBA Vision, BPI, VFA	Bei der Indikation AMD kann der Behandlungserfolg mind. 2 Jahre anhalten (TAP-Studie). Durchschnittlich waren im ersten Jahr 3,4 und im zweiten Jahr 2,1 Behandlungen erforderlich. Therapieansprechen war: Visus-Verbesserung, gleichbleibender Visus oder Verschlechterung unter 3 Zeilen. Bei vorwiegend klassischen Läsionen sprachen nach 1 Jahr 67,3% an, nach 2 Jahren 59,1%. Über die Rate der Therapieversager nach anfänglichem Therapieerfolg kann wegen des Studiendesigns keine Aussage gemacht werden.
PDT Anwendergruppe	Bei der Indikation PM kann der Behandlungserfolg mind. 1 Jahr anhalten (VIP-Studie). Durchschnittlich waren im ersten Jahr 3,4 Behandlungen erforderlich. Für die Indikation OHS sind detaillierte Aussagen noch nicht möglich. Derzeit kann Behandlungserfolg bis zu 2 Jahren nachgewiesen werden. Im ersten Jahr ist die Behandlung ca. 3x, im zweiten Jahr ca. 2x durchzuführen.

6.	<p><b>Wie ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit der PDT im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf ?</b></p>
DOG, BVA, RG	<p>Radiatio: kein Erfolg in klinischen Studien.                  Laserkoagulation: dreimal häufiger ausgeprägter Visusverlust direkt nach Therapie als in Kontrollgruppe. Rezidiv in 50-70%. Bei subfovealen CNV daher weltweit keine klinische Akzeptanz.                  Makularotations-OP: chirurgisch aufwendig und zeitintensiv, experimentell, keine randomisierten kontrollierten Studien.</p>
CIBA Vision, BPI, VFA	<p>Bei AMD ist Laserkoagulation etablierte Behandlung bei extrafovealen CNV. Bei subfovealen CNV wird durch die unselektive Methode automatisch ein Zentralskotom erzeugt.                  Makularotation und RPE-Transplantation bei subfovealen CNV in Experimentalphase.                  Bei PM ist Laserkoagulation etablierte Behandlung bei extrafovealen und juxtafovealer CNV, subfoveale Laserung sei nicht nicht indiziert.</p>
PDT Anwendergruppe	<p>Alternative Behandlungsmethoden existieren nicht.                  Der Spontanverlauf besteht in der Erblindung.</p>
7.	<p><b>Ist die Behandlung mit PDT alternativ oder additiv anzuwenden ?                  Werden andere Methoden hierdurch überflüssig ?</b></p>
DOG, BVA, RG	<p>Die PDT ist bei AMD mit klassischen subfovealen CNV und PM mit CNV die derzeit praktisch einzige Beeinflussungsmöglichkeit der Erkrankungen, abgesehen von vergrößernden Sehhilfen.</p>
CIBA Vision, BPI, VFA	<p>PDT mit Verteporfin für AMD, PM und OHS weder alternativ noch additiv, da für subfoveale vorwiegend klassische CNV bei AMD keine anderen Behandlungsmethoden etabliert sind.</p>
PDT Anwendergruppe	<p>Einzig verfügbare Behandlungsmethode.</p>
8.	<p><b>Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der PDT verbunden ?</b></p>
DOG, BVA, RG	<p>Die Sehstörungen nach PDT waren bei allen Patienten im vollen Umfang reversibel. Verbesserte Infusionstechnik verhindert Reaktionen an Einstichstelle. Lichtschutz unerlässlich für 48 h.</p>
CIBA Vision, BPI, VFA	<p>Alle gemeldeten unerwünschten Ereignisse (UE) aus TAP und VIP-Studien: 3685 (Verumgruppe) und 1789 (Placebogruppe). Okuläre UE sind sehr gering und in den Gruppen vergleichbar häufig. Gesichtsfeldausfälle und Schleiersehen bei Verum öfter und generell vorübergehender Natur. Systemische UE am Häufigsten bei Extravasation an der Einstichstelle. Bei Einhaltung von Lichtschutzmaßnahmen über 48 h sind lichtinduzierte Hautreakti-</p>

	onen vermeidbar. Der Grund der Rückenschmerzen bei Infusion ist unklar. 1,9% Studienabbrüche wegen UE in Verteporfin-Gruppe. Bei OHS 76,9% UE..
PDT Anwendergruppe	Nur minimale Risiken durch PDT: selten allergische Reaktionen, starke Rückenschmerzen während Infusion. Bei Überdosis oder Überbestrahlung retinale Gefäßverschlüsse.

<b>9. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern ?</b>	
DOG, BVA, RG	Augenfacharzt mit Erfahrung in fluoreszenzangiografischer Bewertung, Absolvierung eines strukturierten Kurses, Laserschutzbeauftragter.
CIBA Vision, BPI, VFA	Verweis auf die Qualitätsleitlinien von BVA und DOG sowie Verweis auf die Empfehlungen zu Therapie und Qualitätssicherung der PDT-Anwendergruppe.
PDT Anwendergruppe	Erfahrungen in der Fluoreszenzangiographie, etc. (Verweis auf beigelegte Richtlinien)

<b>10. Welche Methoden stehen zur Behandlung der o.g. genannten Erkrankung grundsätzlich zur Verfügung ?</b>	
DOG, BVA, RG	keine außer der PDT, die bei den zu erwartenden Patientenzahlen ähnlich leicht durchführbar und vorhersagbar effektiv sind.
CIBA Vision, BPI, VFA	Derzeit keine anderen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung dieser speziellen AMD-Form mit subfovealen CNV, von subfovealen CNV bei PM, OHS, 'Angioid Streaks' und idiopathischer CNV..
PDT Anwendergruppe	'keine'

<b>11. Ist angesichts dieser Behandlungsalternativen die Behandlung mit PDT erforderlich und wenn ja warum ?</b>	
DOG, BVA, RG	Erforderlich, weil es bei AMD mit vorwiegend klassische CNV und bei pathologischer Myopie mit CNV keine gesicherte therapeutische Alternative gibt.
CIBA Vision, BPI, VFA	Da für die o.g. Indikationen keine Behandlungsalternativen existieren, ist die PDT mit Verteporfin erforderlich.
PDT Anwendergruppe	'entfällt'

<b>12. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz der genannten Erkrankung in Deutschland ?</b>	
DOG, BVA, RG	AMD-Prävalenz: 20% (65-74 L.J.) und 35% (75-84 L.J.) (Framingham-Studie).

	<p>Prävalenz der AMD Spätformen 1%(65-74 L.J.) und 5% (75-84 L.J.).                  Inzidenz-Schätzung der AMD Spätformen 1,2% / Jahr (75-84 L.J.) (CIBA Vision).                  Neuerkrankungen an AMD mit klassischer / überwiegend klassischer CNV in Deutschland: 7000 / Jahr.                  Inzidenz der PM mit subfovealen CNV in Deutschland max. 80 - 100 / Jahr.</p>
CIBA Vision, BPI, VFA	<p>AMD-Prävalenz: keine exakten Daten für Deutschland vorliegend. (Übersicht internationaler Studien).                  Basierend auf Studien neueren Datums wird die Prävalenz der trockenen oder exsudativen AMD-(Spät)form für Deutschland auf 20% (65-74 L.J.) und 35% (75-84 L.J.) geschätzt. Der Anteil der "späten, exsudativen Form der AMD (neovaskuläre und/oder atrophische Form)" ist 1-2% (65-74L.J.) und 5% (75-84%). Die exsudative (neovaskuläre) Form der AMD betrifft nur 10-20% aller AMD, ist aber Ursache für 80-90% der Erblindungen.                  Bei Annahme von 1,2% Prävalenz der exsudativen Form der AMD würden in 2000 etwa 430.000 an der "exsudativen und / oder atrophischen Form der AMD" leiden. Inzidenz: Fünfjahres-Inzidenz von etwa 30.000 Personen mit exsudativer oder atrophischer AMD.                  Prävalenz der PM mit CNV: Schätzungen bei 50.000 weltweit. OHS und idiopathischer CNV selten.                  Für Deutschland liegen keine konkreten Zahlen vor.</p>
PDT Anwendergruppe	<p>Prävalenz der AMD ca. 1% der über 65-jährigen, die Inzidenz liegt bei 5.000 - 10.000 pro Jahr.                  Genaue Zahlen liegen für Deutschland nicht vor.</p>

<b>13.</b>	<b>Wie werden sich diese Raten unter Berücksichtigung des demografischen Faktors in den nächsten 5 Jahren voraussichtlich verhalten ?</b>
DOG, BVA, RG	Inzidenz und Prävalenz werden in Deutschland in den nächsten 5 Jahren deutlich ansteigen.
CIBA Vision, BPI, VFA	Aufgrund von Modellrechnungen des statistischen Bundesamtes wird bis 2020 mit einem Zuwachs von 19% der Patienten mit später AMD gerechnet.
PDT Anwendergruppe	Da PM und OHS jüngere Patienten betreffen, ist nicht mit Zuwachs der Prävalenz zu rechnen. Zunahme aufgrund der Altersstruktur der Bevölkerung.

<b>14.</b>	<b>Wie hoch sind die jährlichen Behandlungskosten einer PDT einschließlich Kontrolluntersuchungen pro Patient ?</b>
DOG, BVA, RG	A) Kalkulierte Kosten bei Punktwert von 0,10 DM pro Behandlung: 570 DM (ärztliche Behandlung) und 3360 DM (Medikament).
	Bei einer Einjahres-Inzidenz von 7.000 AMD-Patienten Kosten für PDT bei AMD : 86,8 Mio.DM (1.Jahr), 141,6 Mio.DM (2.Jahr), 169,1 Mio.DM (3.Jahr), 177,8 Mio.DM (4.Jahr).

	<p>B) Bei einer Einjahres-Inzidenz von 30.000 AMD-Patienten Kosten für PDT bei AMD: 372,4 Mio.DM (1.Jahr), 606,8 Mio.DM (2.Jahr), 724,5 Mio.DM (3.Jahr), 761,8 Mio.DM (4.Jahr).</p> <p>C) Mittelbare Kosten: um 7.000 neuerkrankte Patienten pro Jahr zu erfassen, müssen 90.000 Angiografien zusätzlich durchgeführt werden, welche 30 Mio. DM kosten.</p>
CIBA Vision, BPI, VFA	Da keine EBM-Ziffer existiert, kann über Kosten ärztlicher Leistungen keine Aussage gemacht werden. (Verweis auf die Kalkulationen von BVA und PDT-Anwendergruppe). Der Herstellerpreis für Visudyne wird bei 1.150 Euro (2.250 DM) liegen. Apothekenverkaufspreis etwa 3.300 DM.
PDT Anwendergruppe	etwa 15.000 DM pro Jahr

<b>15. Wie hoch sind die Behandlungskosten einschließlich begleitender Diagnostik unter PDT im Vergleich zu der bisher möglichen Therapie ?</b>	
DOG, BVA, RG	Die unter Frage 14 kalkulierten Kosten müssen zusätzlich zum Jahresbudget aufgebracht werden.
CIBA Vision, BPI, VFA	Keine Aussage mangels vergleichbarer anderer Therapiemöglichkeiten.
PDT Anwendergruppe	'entfällt'

<b>16. Können andere direkte und indirekte Kosten der GKV durch den Einsatz der PDT vermieden werden, in welcher Höhe ist damit zu rechnen ?</b>	
DOG, BVA, RG	Zugunsten der GKV sind keine Kosten durch die PDT vermeidbar.
CIBA Vision, BPI, VFA	Zur Indikation AMD: (Verweis auf IGSF-Gutachten) Einsparungen bei primären und sekundären Hilfsmitteln (Sehhilfen). Schätzung der Kosten für Blindheit und hochgradige Sehbehinderung 1,87 Mrd.DM / Jahr. Annahme eines AMD-Anteils von 23%. = 430 Mio.DM. Bei PDT-Ansprechen von 60% Einsparungen von ca. 258 Mio.DM. Der Gewinn an Lebensqualität ist finanziell nicht zu erfassen. Zur Indikation PM: Arbeitsunfähigkeit und Rentenversicherung. Der Gewinn an Lebensqualität ist finanziell auch bei PM nicht zu erfassen.
PDT Anwendergruppe	Nach erfolgreicher PDT und Verhinderung einer Erblindung kann eingespart werden: Blindengeld, Motilitätstraining, Blindenhund, Pflegestufen, vergrößernde Sehhilfe und Lesegerät, Kosten der Arbeitsunfähigkeit, Zahlungen nach dem Schwerbehindertengesetz, Steuerermäßigungen durch eingetretene Er-

blindung, sonstige Vergünstigungen (öffentliche Verkehrsmittel, Rundfunk, Telefon).

**Anmerkungen :**

zu D) (CIBA) : EMEA / CPMP-Zulassung bezieht sich nur auf AMD !!

zu 0.

und 3.(CIBA):

Die Indikation 'vorwiegend klass. CNV beruht auf TAP-Subgruppenanalyse und ist statistisch schwach gesichert.

zu 1. (DOG):

Es gibt zumindest Daten zur Intra-Observer-Variabilität.

zu 2.:

Blindheit wird in US-Studien anders definiert (2/10) als in Deutschland (1/50+DOG)

zu 5.:

Behandler der TAP-Studie wurden nach 2 Jahren demaskiert, 3- und 4-Jahres-Ergebnisse werden weniger statistisch fest sein.

zu 12.(CIBA):

Begriff ist falsch: "späte, exsudative Form der AMD (neovaskuläre und/oder atrophische Form)

zu 12 (CIBA):

Prävalenz 50000 für PM nicht weltweit sondern für Deutschland !

zu 14 (DOG):

Bei einer Versagerquote von 41% (Frage 5) bedeutet die Kumulation der Kosten aus dem Vorjahr, dass auch bereits erblindete Patienten weiterbehandelt werden. Die absolute Kostenkumulation setzt voraus, dass kein Patient mehr stirbt.

## 12.4. Ergänzende Recherche in Pharmadatenbanken - Neue Indikationen für Verteporfin

**Recherche:** Recherchiert wurde in STN<sup>1</sup> am 17.07.2000 in folgenden Datenbanken:

- PHAR (Pharmaprojects)
- PHIN (Pharmaceutical & Healthcare Industry News Archives)
- PHIC (Pharmaceutical & Healthcare Industry News Current)
- ADISINSIGHT (ADIS R & D Insight)

### **Ergebnis:**

In den vier Datenbanken fanden sich unter der Eingabe von „verteporfin?“ 53 Treffer.

#### Pharmaprojects

In diesem Dokument finden sich folgende Diagnosen außerhalb der Makuladegeneration:

- Aids
- Arteriosklerose
- Diabetische Retinopathie
- Glaukom
- Hauttumoren
- Katarakt sekundär
- Multiple Sklerose
- Psoriasis
- Transplantatabstoßung
- Tumor intraokulär
- Zervikale Dysplasie

#### PHIN

In diesem Dokument finden sich folgende Indikationen, die über die Makuladegeneration hinausgehen:

- Myopie
- Psoriasis
- Psoriasisarthritis

#### PHIC

In diesem Dokument finden sich folgende Indikationen, die über die Makuladegeneration hinausgehen:

keine.

---

<sup>1</sup> Scientific & Technical Information Network

## ADISINSIGHT

In diesem Dokument finden sich folgende Indikationen, die über die Makuladegeneration hinausgehen:

- Aids
- Chronische Leukämien
- Hauttumoren (Non-melanoma, Basalzellkarzinome)
- Histoplasmose
- Koronare Re-Stenosierung
- Lymphome
- Multiples Myelom
- Myeloablation
- Myopie
- Psoriasis
- Rheumatoide Arthritis

### **Zusammenfassung:**

Es finden sich folgende weitere Indikationen:

- Aids
- Arteriosklerose
- Chronische Leukämien
- Diabetische Retinopathie
- Glaukom
- Hauttumoren (Non-melanoma, Basalzellkarzinome)
- Histoplasmose
- Katarakt sekundär
- Koronare Re-Stenosierung
- Lymphome
- Multiple Sklerose
- Multiples Myelom
- Myeloablation
- Myopie
- Psoriasis
- Psoriasisarthritis
- Rheumatoide Arthritis
- Transplantatabstoßung
- Tumor intraokulär
- Zervikale Dysplasie

### **Recherche:**

Recherchiert wurde in der Hinterlegungsdatenbank des BfArM, am 17.07.2000 unter dem Stoffnamen: Verteporfin.

### **Ergebnis:**

Es fanden sich vier Treffer.

- 1: „ophthalmologische, Photodynamische Therapie“
- 2: „Neovaskularisation bei altersbedingter Makula-Degeneration mittels Photodynamischer Therapie“
- 3: „Chronisch-stationäre Plaque-Psoriasis“
- 4: „Neovaskularisation bei altersbedingter Makula-Degeneration oder pathologischer Myopie“.

### **Zusammenfassung:**

Von daher finden sich in der Hinterlegungsdatenbank der Zulassungsbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), zwei Indikationen, die in Deutschland klinisch geprüft werden und über die EMEA-Opinion hinausgehen. Es handelt sich um die pathologische Myopie und die Plaque-Psoriasis.

## 12.5. Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien)

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

### Neufassung der Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 beschlossen, die Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß

§ 135 Abs. 1 i. V. m. § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V sowie die zugehörigen Anlagen in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 460), unter gleichzeitiger Neufassung der Überschrift wie folgt neu zu fassen:

### Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien)

#### 1. Gesetzliche Grundlagen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen in der vertragsärztlichen Versorgung zulasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit – auch im Vergleich zu bereits zulasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung

2. die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und

3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft die zulasten der Krankenkassen erbrachten vertragsärztlichen Leistungen daraufhin, ob sie den Kriterien nach Abs. 1 Nr. 1 entsprechen. Falls die Überprüfung ergibt, dass diese Kriterien nicht erfüllt werden, dürfen die Leistungen nicht mehr als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden.

#### 2. Voraussetzungen für die Überprüfung neuer Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

2.1 Als „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden können nur Leistungen gelten, die

- noch nicht als abrechnungsfähige ärztliche Leistungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) enthalten sind oder die
- als ärztliche Leistungen im EBM aufgeführt sind, deren Indikationen aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren.

Bestehen Zweifel, ob es sich um eine „neue“ Methode im Sinne der vorangehenden Definition handelt, so ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses gemäß § 87 SGB V einzuholen.

2.2 Die Überprüfung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode erfolgt gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im hierzu durch den Bundesausschuss beauftragten Arbeitsausschuss. Dabei muss die zu prüfende Methode im Antrag in ihrer Art und bezüglich ihrer Indikation klar beschrieben sein.

2.3 Anträge sind schriftlich zu begründen. Mit der Begründung sind Angaben

- zum Nutzen der neuen Methode
- zur medizinischen Notwendigkeit
- und zur Wirtschaftlichkeit auch im Vergleich zu bereits erbrachten Methoden

zu unterbreiten und mit Unterlagen gemäß 7.1, 7.2 und 7.3 durch den Antragsteller zu belegen.

2.4 Der Antrag soll darüber hinaus Angaben zu den in 4.1 dieser Richtlinie aufgeführten Kriterien enthalten, um den beauftragten Arbeitsausschuss in die Lage zu versetzen, eine Entscheidung über die Prioritäten vorzunehmen.

#### 3. Voraussetzungen für die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

3.1 Als „erbrachte vertragsärztliche Leistungen“ im Sinne des § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V gelten Methoden und zugrunde liegende Indikationen, die im EBM enthalten sind. In Zweifelsfällen ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V einzuholen.

3.2 Die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen erfolgt auf Initiative eines der Mitglieder des Bundesausschusses im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss. Dabei bezieht sich die Überprüfung auf konkrete Methoden und definierte Indikationen, auch wenn diese im EBM Bestandteil komplexer Leistungsbeschreibungen sind.

3.3 Zur Überprüfung einer bereits erbrachten, bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Methode ist durch die veranlassende Krankenkassen- oder Ärzteseite im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss schriftlich darzulegen und durch geeignete Unterlagen zu belegen, welche schwerwiegenden, begründeten Hinweise dafür vorliegen, dass die betreffende Methode in der vertragsärztlichen Versorgung nicht oder nur teilweise den gesetzlichen Kriterien hinsichtlich des „Nutzens“, der „medizinischen Notwendigkeit“ oder „Wirtschaftlichkeit“ entspricht.

#### 4. Prioritätenfestlegung

4.1 Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss legt unter Berücksichtigung der Relevanz der Methode bei der Diagnostik oder Behandlung bestimmter Erkrankungen, den mit der Anwendung verbundenen Risiken und unter Berücksichtigung voraussichtlicher wirtschaftlicher Auswirkungen fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

4.2 Der Arbeitsausschuss kann die Beratung einer Methode ablehnen, wenn keine aussagefähigen Beurteilungsunterlagen gemäß den Nummern 7.1, 7.2 und 7.3 vorliegen.

4.3 Die erneute Beratung einer abgelehnten oder anerkannten Methode er-

## BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

folgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).

#### 5. Vorankündigung der Überprüfung, Einholung von Stellungnahmen

Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen. Dabei wird Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften und ggf. – auf Anforderung des Arbeitsausschusses – Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Der Arbeitsausschuss kann Sachverständige hinzuziehen. Für die Stellungnahmen ist der Fragebogen des Arbeitsausschusses zugrunde zu legen. Zur Abgabe der Stellungnahmen ist durch den Arbeitsausschuss eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll. Innerhalb der vorgegebenen Frist sind alle relevanten Unterlagen einzureichen, die geeignet sind, um den „Nutzen“, die „medizinische Notwendigkeit“ und die „Wirtschaftlichkeit“ der betreffenden Methoden nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu belegen.

Die Stellungnahmen haben die in Nummer 2.3 dieser Richtlinie niedergelegten Kriterien zu beachten.

#### 6. Verfahren der Überprüfung

6.1 Der vom Bundesausschuss hierzu beauftragte Arbeitsausschuss stützt sich bei der Überprüfung auf die Darlegungen gemäß Nummer 2.3 beziehungsweise Nummer 3.3 sowie auf die Unterlagen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 des Antragstellers oder der veranlassenden Seite im Bundesausschuss, sowie auf die mit den Stellungnahmen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 eingegangenen Unterlagen.

In die Überprüfung können insbesondere auch die Ergebnisse eigener Recherchen des Bundesausschusses, wie zum Beispiel umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien, Auswertungen medizinischer Datenbanken sowie vom Bundesausschuss zusätzlich eingeholte Gutachten einbezogen werden.

6.2 Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien des „Nutzens“,

der „medizinischen Notwendigkeit“ und der „Wirtschaftlichkeit“ erfolgt einzeln in der Reihenfolge nach den Nummern 7.1 bis 7.3. Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt, in Anlehnung an internationale Evidenzkriterien den Evidenzstufen gemäß den Nummern 8.1 und 8.2 zugeordnet und in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen.

Unter Abwägung aller vorliegenden Unterlagen gibt der Arbeitsausschuss eine zusammenfassende Beurteilung der betreffenden Methode als Beschlussempfehlung an den Bundesausschuss.

6.3 Die Anerkennung einer Methode als vertragsärztliche Leistung setzt voraus, dass die in § 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V vorgegebenen Kriterien vom Ausschuss als erfüllt angesehen werden. Der Ausschuss einer Methode erfolgt, wenn eines oder mehrere der o. g. Kriterien nicht erfüllt sind.

6.4 Besondere Anforderungen werden an den Nachweis des Nutzens entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gestellt: Danach ist der Nutzen einer Methode in der Regel durch mindestens eine Studie der Evidenzklasse I zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode Studien dieser Evidenzklasse nicht vor, so entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

6.5 Auf Vorschlag des Arbeitsausschusses kann der Bundesausschuss in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre aussetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in den Nummern 7.1. bis 7.3 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung insbesondere auch durch ein Modellverfahren i. S. der §§ 63–65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Der Bundesausschuss kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuss die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

#### 7. Kriterien

7.1 Die Überprüfung des „Nutzens“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis folgender Unterlagen:

– Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen

– Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode

– Abwägung des Nutzens gegen die Risiken

– Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen („outcomes“)

– Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung

7.2 Die Überprüfung der „medizinischen Notwendigkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen:

– zur Relevanz der medizinischen Problematik

– zur Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung

– zum Spontanverlauf der Erkrankung

– zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen

7.3 Die Überprüfung der „Wirtschaftlichkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur:

– Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf den einzelnen Patienten

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden

#### 8. Bewertung der Unterlagen

8.1 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu therapeutischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (zum Beispiel: „Gute klinische Praxis“ [GCP], Consort)

II a: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien

II b: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe

II c: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit beziehungsweise ohne die zu untersuchenden Interventionen

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte

8.2 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu diagnostischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie,

## BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

folgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).

### 5. Vorankündigung der Überprüfung, Einholung von Stellungnahmen

Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen. Dabei wird Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften und ggf. – auf Anforderung des Arbeitsausschusses – Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Der Arbeitsausschuss kann Sachverständige hinzuziehen. Für die Stellungnahmen ist der Fragebogen des Arbeitsausschusses zugrunde zu legen. Zur Abgabe der Stellungnahmen ist durch den Arbeitsausschuss eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll. Innerhalb der vorgegebenen Frist sind alle relevanten Unterlagen einzureichen, die geeignet sind, um den „Nutzen“, die „medizinische Notwendigkeit“ und die „Wirtschaftlichkeit“ der betreffenden Methoden nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu belegen.

Die Stellungnahmen haben die in Nummer 2.3 dieser Richtlinie niedergelegten Kriterien zu beachten.

### 6. Verfahren der Überprüfung

6.1 Der vom Bundesausschuss hierzu beauftragte Arbeitsausschuss stützt sich bei der Überprüfung auf die Darlegungen gemäß Nummer 2.3 beziehungsweise Nummer 3.3 sowie auf die Unterlagen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 des Antragstellers oder der veranlassenden Seite im Bundesausschuss, sowie auf die mit den Stellungnahmen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 eingegangenen Unterlagen.

In die Überprüfung können insbesondere auch die Ergebnisse eigener Recherchen des Bundesausschusses, wie zum Beispiel umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien, Auswertungen medizinischer Datenbanken sowie vom Bundesausschuss zusätzlich eingeholte Gutachten einbezogen werden.

6.2 Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien des „Nutzens“,

der „medizinischen Notwendigkeit“ und der „Wirtschaftlichkeit“ erfolgt einzeln in der Reihenfolge nach den Nummern 7.1 bis 7.3. Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt, in Anlehnung an internationale Evidenzkriterien den Evidenzstufen gemäß den Nummern 8.1 und 8.2 zugeordnet und in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen.

Unter Abwägung aller vorliegenden Unterlagen gibt der Arbeitsausschuss eine zusammenfassende Beurteilung der betreffenden Methode als Beschlussempfehlung an den Bundesausschuss.

6.3 Die Anerkennung einer Methode als vertragsärztliche Leistung setzt voraus, dass die in § 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V vorgegebenen Kriterien vom Ausschuss als erfüllt angesehen werden. Der Abschluss einer Methode erfolgt, wenn eines oder mehrere der o. g. Kriterien nicht erfüllt sind.

6.4 Besondere Anforderungen werden an den Nachweis des Nutzens entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gestellt: Danach ist der Nutzen einer Methode in der Regel durch mindestens eine Studie der Evidenzklasse I zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode Studien dieser Evidenzklasse nicht vor, so entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

6.5 Auf Vorschlag des Arbeitsausschusses kann der Bundesausschuss in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre aussetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in den Nummern 7.1. bis 7.3 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung insbesondere auch durch ein Modellverfahren i. S. der §§ 63–65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Der Bundesausschuss kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuss die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

### 7. Kriterien

7.1 Die Überprüfung des „Nutzens“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis folgender Unterlagen:

– Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen

– Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode  
– Abwägung des Nutzens gegen die Risiken

– Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen („outcomes“)  
– Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung

7.2 Die Überprüfung der „medizinischen Notwendigkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen:

– zur Relevanz der medizinischen Problematik

– zur Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung

– zum Spontanverlauf der Erkrankung

– zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen

7.3 Die Überprüfung der „Wirtschaftlichkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur:

– Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf den einzelnen Patienten

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden

### 8. Bewertung der Unterlagen

8.1 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu therapeutischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (zum Beispiel: „Gute klinische Praxis“ [GCP], Consort)

II a: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien

II b: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe

II c: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit beziehungsweise ohne die zu untersuchenden Interventionen

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte

8.2 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu diagnostischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie,

## BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

durchgeführt und veröffentlicht gemäß international anerkannten Standards (z. B.: „Gute klinische Praxis“ [GCP], Consort)<sup>1</sup>

II a: Evidenz aufgrund prospektiver Diagnose-Studien mit validierten Zielgrößen (so genannten Goldstandards), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurden und in denen Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden

II b: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand validierter Zielgrößen (so genannten Goldstandards) bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben

II c: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand einer nicht validierten diagnostischen Referenzgröße bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

### 9. Empfehlungen zur Qualitätssicherung

Zu neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, werden zugleich mit der Anerkennung Empfehlungen abgegeben über die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und über die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Dabei folgt der Bundesausschuss dem Aufbau und der inhaltlichen Gestaltung der Vereinbarungen der Partner der Bundesmantelverträge nach § 135 Abs. 2 SGB V, die ihrerseits daraufhin die entsprechenden verbindlichen Vereinbarungen zur Qualitätssicherung treffen können.

<sup>1</sup> In dieser Studie wird ein therapeutisches Konzept in einem der Studienarme durch die zu evaluierende Diagnostik induziert bzw. modifiziert, während in einem anderen Studienarm zu diesem Zwecke die bisher etablierte Diagnostik angewendet wird. Der klinische Erfolg in den Studienarmen muss anhand prospektiv festgelegter Zielgrößen verglichen werden.

### 10. Dokumentation

Zur Überprüfung einer Methode wird zusammenfassend intern dokumentiert:

- der Antrag bzw. die Initiative zur Überprüfung und die Begründung
- die der Beschlussempfehlung zugrunde liegenden Unterlagen und ihre Bewertung
- Beschlussempfehlung und Begründung
- gegebenenfalls Empfehlungen zur Qualitätssicherung

### 11. Ergebnisse der Überprüfungen, Veröffentlichung

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen veröffentlicht die Ergebnisse der Überprüfungen gemäß § 135 Abs.1 SGB V als Beschlüsse in folgenden Anlagen:

- Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden
- Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

#### Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

1. Ambulante Durchführung der LDL-Elimination als extrakorporales Hämotherapieverfahren
2. Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger
3. Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe
4. Stoßwellenlithotripsie bei Harnsteinen
5. Bestimmung der otoakustischen Emissionen
6. Viruslastbestimmung bei HIV-Infizierten
7. Osteodensitometrie bei Patienten, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf eine Osteoporose besteht

#### Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

1. Elektro-Akupunktur nach Voll\*
2. „Heidelberger Kapsel“ (Säurewertmessung im Magen durch Anwendung der Endoradiosonde)\*
3. Intravasale Insufflation bzw. andere parenterale Infiltration von Sauerstoff und anderen Gasen\*
4. Oxyontherapie (Behandlung mit ionisiertem Sauerstoff-/Ozongemisch)\*
5. Behandlung mit niederenergetischem Laser (Soft- und Mid-Power-Laser)\*

6. Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne\*

7. Immuno-augmentative Therapie\*
8. Lymphozytäre Autovaccine-Therapie bei HIV-Patienten\*
9. Magnetfeldtherapie ohne Verwendung implantierter Spulen\*
10. Autohomologe Immuntherapie nach Kief\*
11. Haifa-Therapie\*
12. Doman-Delacato bzw. BIBIC-Therapie\*
13. Verfahren der refraktiven Augen-chirurgie\*
14. Hyperthermiebehandlung der Prostata\*
15. Transurethrale Laseranwendung zur Behandlung der Prostata\*
16. Hyperbare Sauerstofftherapie\*
17. Bioresonanzdiagnostik, Bioresonanztherapie, Mora-Therapie und vergleichbare Verfahren\*
18. Autologe Target Cytokine-Behandlung nach Klehr (ATC)\*
19. Kombinierte Balneo-Phototherapie (zum Beispiel Psorimed/Psorisal, zum Beispiel Tomes)\*\*
20. Thermotherapie der Prostata (z. B. transurethrale Mikrowellentherapie der Prostata, TUMT)\*\*
21. Hoch dosierte, selektive UVA1- Bestrahlung\*\*
22. Colon-Hydro-Therapie und ihre Modifikationen
23. Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) bei orthopädischen, chirurgischen und schmerztherapeutischen Indikationen
24. Pulsierende Signaltherapie (PST)
25. Niedrigdosierter, gepulster Ultraschall
26. Neurotopische Therapie nach Desnizza und ähnliche Therapien mit Kochsalzlösungsinjektionen
27. Balneophototherapie (Nicht-synchrone Photosoletherapie, Bade-PUVA)

### In-Kraft-Treten

Die Richtlinien treten am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bonn, den 10. Dezember 1999

Bundesausschuss der Ärzte  
und Krankenkassen

Der Vorsitzende  
J u n g

\* bisher Anlage 2 (nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der NUB-Richtlinien

\*\* bisher Anlage 3 (nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, da keine für die Beurteilung ausreichenden Unterlagen vorgelegt wurden) der NUB-Richtlinien

## 12.6. Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)

### Kassenärztliche Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Dezernat 1 - Leistungsevaluation



Arbeitsausschuß "Ärztliche Behandlung" des  
Bundesausschusses der Ärzte und  
Krankenkassen

Herbert-Lewin-Str. 3  
50931 Köln

Postfach 41 05 40  
50865 Köln

Dr. Paul Rheinberger

Telefon 0221-4005-0

Durchwahl 0221-4005-328

Telefax 0221-4005-176

18. April 2000

Ihr Schreiben vom

Ihr Zeichen

Unser Zeichen  
(bitte in der Antwort angeben)

M 30

Dr. R/koe

### Antrag auf Überprüfung der Photodynamischen Therapie (PDT) gem. § 135 Abs. 1 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit beantragt die KBV die Überprüfung der Photodynamischen Therapie (PDT) bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes durch den vom Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen beauftragten Arbeitsausschuß "Ärztliche Behandlung".

#### Antragsbegründung:

Die Antragsbegründung stützt sich im wesentlichen auf ausführliche Unterlagen des Berufsverbandes der Augenärzte (Anlage).

#### Zur Methode:

Das Prinzip der PDT beruht auf einer in Ausdehnung und Stärke beeinflussbaren, lokalen nichtthermischen Gewebeschädigung. Voraussetzung ist die Gabe eines Photosensitizers (z.B. Verteporfin) und dessen Aktivierung mit Laserlicht einer spezifischen Wellenlänge. Seit etwa 4 Jahren wird die PDT in der Augenheilkunde als Alternative zum thermischen Verfahren der Laserkoagulation bei Gefäßneubildungen der Netzhaut und Aderhaut erprobt, hierbei besonders am zentralen Augenhintergrund (Macula) im Bereich des schärfsten Sehens. Diese Behandlungsmethode ist derzeit nicht Gegenstand der vertragsärztlichen Versorgung, d.h. sie kann derzeit nicht als GKV-Leistung durchgeführt und abgerechnet werden.

g:\dez1 alle\ev\az-texte\m\30 makulade\material\antrag\_anschreiben.doc

Indikationen:

In der Augenheilkunde wird derzeit die feuchte altersabhängige Maculadegeneration als Hauptindikation der PDT angesehen. Zudem wird diese Therapie bei choroidalen Neovaskularisationen anderer Genese, bei der proliferativen Diabetischen Retinopathie, bei retinalen Neovaskularisationen nichtdiabetischer Genese und anderen Indikationen erprobt.

Nutzen und medizinische Notwendigkeit:

Nach Angaben des Berufsverbandes der Augenärzte leiden in Deutschland ca. 55.000 Personen an feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD). Die Zahl der Neuerkrankungen wird auf 30.000 p.a. geschätzt. Die Erkrankung führt in der Regel zur Erblindung. Die Photodynamische Therapie soll die drohende Erblindung der Erkrankten verzögern oder möglicherweise vermeiden, wobei für beide Ausprägungen der AMD derzeit keine Standardtherapie etabliert ist. Für die aggressivere feuchte Form der AMD ist keine Therapieoption in Ihrer Wirkung belegt.

Wirtschaftlichkeit:

Nach einer Kostenschätzung des BV der Augenärzte sind allein für die Behandlung von 30.000 Patienten jährlich ca. 300 Mio. DM an Arzneimittelkosten und ca. 55 Mio. DM an Behandlungskosten zu erwarten. Demgegenüber stehen die volkswirtschaftlichen Kosten einer verfrühten Erblindung, die Pflegeaufwendungen verursachen.

Angaben zur Priorisierung:

Der hohe Leidensdruck der von Erblindung bedrohten Patienten führt dazu, daß die sofortige Kostenübernahme durch die GKV erwartet und eingeklagt wird, obwohl bisher erst kurzfristige Studienergebnisse vorliegen. Die schlechte Prognose der feuchten AMD im Bezug auf eine drohende Erblindung verbunden damit, daß bisher effektive Behandlungsmöglichkeiten fehlen, haben überdies zu einer gezielten Bewerbung und Verbreitung der Methode geführt.

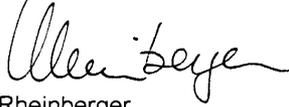
Da nach derzeitigem Wissensstand die Dauer des Therapieeffektes begrenzt ist, so dass die Behandlung 3-4 mal im Jahr wiederholt werden muß, werden durch die Therapie sehr hohe Kosten verursacht. Gleichzeitig zeichnet sich eine erhebliche Indikationsausdehnung ab.

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung sieht aus diesen Gründen und gestützt auf die Unterlagen des Berufsverbandes der Augenärzte eine so hohe Beratungspriorität, daß zugleich beantragt wird, dieses Thema sobald als möglich und an erster Stelle der Prioritätenliste zu behandeln.

Kassenärztliche Bundesvereinigung  
Dezernat 1 - Leistungsevaluation

**KBV**  
Seite 3

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Rheinberger

ANLAGE

#### Literatur

1. Miller JW, Schmidt EU, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua H, Barbazetto I et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study [comment] [see comments]. Arch Ophthalmol 1999; 117(9):1161-1173.
2. Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Bunse A, Laqua H, Gragoudas E et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1998; 236(5):365-374.
3. Schmidt EU, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto- I, Gragoudas ES et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study [comment] [see comments]. Arch Ophthalmol 1999; 117(9):1177-1187.
4. TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group [see comments]. Arch Ophthalmol 1999; 117(10):1329-1345.

## 12.7. Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Bundesanzeiger

G 7777 A

# Bundesanzeiger

ISSN 0344-7634

Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz

Seite 8781

Jahrgang 52

Ausgegeben am Freitag, dem 12. Mai 2000

Nummer 90

★

**Bekanntmachung** [1251 A]  
**weiterer Beratungsthemen des Bundesausschusses  
der Ärzte und Krankenkassen  
zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1  
Fünftes Bund Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 27. April 2000

Gemäß Nummer 5 der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) veröffentlicht der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen. Der Arbeitsausschuss hat am 27. April 2000 beschlossen, die

Photodynamische Therapie (PDT) bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes

prioritär zu beraten.

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtung, Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis und Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten, Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Nur bei einer abschließenden positiven Beurteilung des Bundesausschusses zu den gesetzlich vorgegebenen Kriterien des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit dieser Methode kann eine Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zugelassen werden.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkatalogs des Ausschusses innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog zur Stellungnahme sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie auf schriftliche Anforderung bei der

Geschäftsführung  
des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“  
des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen  
Postfach 41 05 50  
50865 Köln  
Tel.: 02 21/40 05-3 28

Köln, den 27. April 2000

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen  
Der Vorsitzende  
Jung

## 12.8. Fragenkatalog

# Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

## Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“

27.04.2000

### Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur

### Photodynamischen Therapie bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zu Lasten der GKV angewendet werden darf.

#### **Beraten werden vor allem folgende Indikationen zur Photodynamischen Therapie bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes :**

- Exsudative Form der altersabhängigen Makuladegeneration mit choroidalen Neovaskularisationen (CNV)
- Choroidale Neovaskularisationen anderer Genese (z.B. pathologische Myopie mit CNV, Pseudo-POHS / POHS mit CNV, CNV nach traumatischen Augenläsionen)

Da die Beratung indikationsbezogen erfolgt, ist es erforderlich, dass Sie Ihre Stellungnahme jeweils indikationsbezogen abgeben. Sollten Sie zu mehreren Indikationen Stellung nehmen wollen, bitten wir Sie, diesen Fragenkatalog jeweils einzeln zu beantworten. Möchten Sie zu einer Indikation Stellung nehmen, die oben nicht aufgeführt ist, so benennen Sie auch diese.

**Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme, indem Sie Ihre Antworten auf unserer Fragen durch Angabe von Quellen (z.B. wiss. Literatur, Studien, Konsensusergebnisse, Leitlinien) belegen.**

**Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse, in denen Sie diejenigen wiss. Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Methode maßgeblich sind.**

**Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.**

## **Fragenkatalog zur Photodynamischen Therapie (PDT) bei Erkrankungen des zentralen Augenhintergrundes**

### **Fragen zur Technik**

- A) Beschreiben Sie die Methodik der Therapie und benennen Sie die Einzelkomponenten des Behandlungssystems. Gibt es verschiedene Verfahren, wie werden diese bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen ?
- B) Kann diese Behandlung nur durch Ärzte durchgeführt werden ?
- C) Benennen Sie die Zweckbestimmungen, auf die sich die CE-Zulassung des Lasersystems bezieht. Ergänzen Sie diese Angaben um die Risikoanalysen, klinischen Bewertungen sowie gegebenenfalls klinischen Prüfungen, die der CE-Zulassung zugrunde liegen.
- D) In welchem Zulassungsstadium befindet sich (national und international) das verwendete Arzneimittel ? Welche Unterlagen wurden hierzu von welcher Stelle vorgelegt ?

### **Fragen zur Therapie**

- 0. Auf welche Patientengruppe, Indikation und Stadium bezieht sich Ihre Stellungnahme ?

### Fragen zum therapeutischen Nutzen

- 1. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die Indikation zur PDT bei o.g. Erkrankung eindeutig festgelegt und abgegrenzt ? Geben Sie Sensitivität und Spezifität dieser Parameter an.
- 2. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o.g. Erkrankung und wie ist deren Spontanverlauf ?
- 3. Welche dieser Ziele sind in welchem Stadium der o.g. Erkrankung mit der PDT zu erreichen ? Wie häufig und wie vollständig werden diese Ziele erreicht ?
- 4. Mit welcher Diagnostik wird das therapeutische Ergebnis beurteilt ?
- 5. Wie lange hält der Behandlungserfolg vor ? Können Aussagen über die jährliche Frequenz von Folgetherapiesitzungen gemacht werden ? Wie hoch ist der jährliche prozentuale Anteil an Therapieversagern nach erfolgreichem Beginn einer PDT ?
- 6. Wie ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit der PDT im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf ?
- 7. Ist die Behandlung mit PDT alternativ oder additiv anzuwenden ? Werden andere Methoden hierdurch überflüssig ?
- 8. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der PDT verbunden ?
- 9. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern ?

### Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

10. Welche Methoden stehen zur Behandlung der o.g. genannten Erkrankung grundsätzlich zur Verfügung ?

11. Ist angesichts dieser Behandlungsalternativen die Behandlung mit der PDT erforderlich und wenn ja warum ?

### Fragen zur Wirtschaftlichkeit

12. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankung in Deutschland ?

13. Wie werden sich diese Raten unter Berücksichtigung des demografischen Faktors in den nächsten 5 Jahren voraussichtlich verhalten ?

14. Wie hoch sind die jährlichen Behandlungskosten einer PDT einschließlich Kontrolluntersuchungen pro Patient ?

15. Wie hoch sind die Behandlungskosten einschließlich begleitender Diagnostik unter PDT im Vergleich zu der bisher möglichen Therapie ?

16. Können andere direkte und indirekte Kosten der GKV durch den Einsatz der PDT vermieden werden, in welcher Höhe ist damit zu rechnen ?

## **12.9. Beschlussbegründung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen**

### **Begründung des Beschlusses des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen**

zur

#### **Photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer choriodaler Neovaskularisation**

##### Zur Methode und ihren Indikationen:

Veränderungen am zentralen Augenhintergrund (Makula) im Bereich des schärfsten Sehens (Fovea) führen über eine Netzhautschädigung zum raschen Sehverlust. Seit etwa vier Jahren wird in der Augenheilkunde als Alternative zum thermischen Verfahren der Laserkoagulation bei Gefäßneubildungen (Neovaskularisationen) der Aderhaut (Chorioidea) die sogenannte Photodynamische Therapie (PDT) erprobt. Die PDT ist eine kombinierte Behandlungsmethode bestehend aus der intravenösen Gabe eines Photosensibilisators (z.B. Verteporfin) und dessen lokaler Aktivierung mit nicht-thermischem Laserlicht einer spezifischen Wellenlänge.

Als Hauptindikation der PDT wird derzeit die "altersabhängige feuchte Makuladegeneration (AMD) mit subfoveolären klassischen choriodalen Neovaskularisationen" angesehen. Die Therapieform wird bei weiteren neovaskulären Augenkrankungen erprobt.

##### Beratung:

Die eingegangenen Stellungnahmen, Empfehlungen aus evidenzbasierten Leitlinien (sofern vorhanden) und die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen benannt und durch eine Eigenrecherche identifiziert, wurden detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung in den Bundesausschussgeremien bewertet.

Leitlinien: In den vorliegenden Leitlinien wurde die PDT nicht als Therapieoption benannt.

HTA-Gutachten: Für die Beratung lagen keine HTA-Gutachten vor, welche die Bewertung der PDT zum Inhalt hatten.

Stellungnahmen: Auf die Veröffentlichung hin sind sechs Stellungnahmen eingegangen. In den Stellungnahmen wird die PDT vorwiegend positiv bewertet, es

werden jedoch die hohen Behandlungskosten und die Problematik der Indikationsstellung mittels der Fluoreszenzangiographie thematisiert.

Aktuelle medizinisch-wissenschaftlichen Literatur: Im Vordergrund der wissenschaftlichen Veröffentlichungen stehen die Studienergebnisse zur Anwendung der PDT bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen (TAP-Studie, 2-Jahresergebnisse). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das Arzneimittel Verteporfin in Europa von der EMEA zugelassen. Darüber hinaus gibt es inzwischen erste Ergebnisse zur Anwendung der PDT bei der neovaskulären pathologischen Myopie (VIP-Studie, 1-Jahresergebnisse).

#### Ergebnisse der Beratung:

Notwendigkeit: Das feuchte Spätstadium der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) ist für rund ein Viertel aller Erblindungsfälle bei Personen über 65 Jahren verantwortlich, aufgrund der demografischen Entwicklung ist mit einer Zunahme um ein Fünftel bis zum Jahre 2020 zu rechnen. Beim Spontanverlauf der AMD mit Gefäßneubildungen sind etwa 80% der Erblindungen auf die feuchte Spätform mit Gefäßneubildungen zurückzuführen. Derzeit ist von 30.000 Betroffenen auszugehen, jährlich kommen 7.000 bis 10.000 Patienten hinzu.

Zur Behandlung werden pharmakologische, chirurgische und strahlentherapeutische Therapien erprobt. Am häufigsten eingesetzt wird die Laserkoagulation, die jedoch häufig mit einer sofortigen Sehverschlechterung einhergeht. Die Laserkoagulation wird deshalb von den Patienten kaum akzeptiert und hat sich auch nach Angaben der Augenärzte nicht bewährt.

Nutzen: Die aktuelle Analyse und Bewertung aller Stellungnahmen, der wissenschaftlichen Literatur und sonstigen Fundstellen ergab, dass die Wirksamkeit der PDT bei der Indikation der neovaskulären AMD mit subfoveolären klassischen Neovaskularisationen durch die bisher veröffentlichten Ergebnisse der TAP-Studie dahingehend belegt ist, dass durch die (ggf. wiederholte) Anwendung dieser Therapie die Progredienz einer drohenden Erblindung aufgehalten oder verzögert werden kann. Unter Studienbedingungen verhinderte die PDT bei etwa 16% der behandelten Patienten über diesen Zeitraum einen weiteren Sehkraftverlust.

Die (bisher unveröffentlichten) Einjahresdaten einer auf zwei Jahre angelegten Studie zur Anwendung der PDT bei Patienten mit neovaskulärer pathologischer Myopie sind nach Überzeugung des Bundesausschusses nicht geeignet, den Nutzen bei dieser Indikation zu belegen. Unter Berücksichtigung des Spontanverlaufes der pathologischen Myopie mit der Möglichkeit einer Verlangsamung oder einem Sistieren der Progression ohne Therapie, werden selbst Zweijahresergebnisse nicht als aussagefähig angesehen, um einen dauerhaften Behandlungserfolg abschätzen zu können. Für die Anwendung der PDT bei pathologischer Myopie sind nach Auffassung des Ausschusses daher längerfristige Nachbeobachtungszeiten erforderlich.

Auch die wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu anderen Indikationen der PDT, die derzeit in klinischen Studien erprobt werden, und die der Ausschuss in seine Beratungen einbezogen hat (Okuläres Histoplasmosessyndrom mit chorioidalen Neovaskularisationen; Chorioidale Neovaskularisationen anderer Genese und idiopathische CNV), reichen nicht aus, um den Nutzen der PDT bei diesen Indikationen zu belegen.

Wirtschaftlichkeit: Valide Wirtschaftlichkeitsanalysen zu dieser Therapie liegen nicht vor. Die Anzahl der Behandlungen und die damit verbundenen Medikamentenkosten lassen sich wie folgt hochrechnen:

	Anzahl Behandlungen im 1. Jahr / Arzneimittelkosten	Anzahl Behandlungen im 2. Jahr / Arzneimittelkosten	Anzahl Behandlungen im 3. Jahr / Arzneimittelkosten	Anzahl Behandlungen im 4. Jahr / Arzneimittelkosten
Prävalenz: 30.000 Inzidenz 7.000 (* <sup>1</sup> )	102.000 / 340 Mio. DM	75.000 / 250 Mio. DM	56.000 / 190 Mio. DM	46.000 / 160 Mio. DM

(\*:3,4 Behandlungen im ersten, 2,1 im zweiten, 1 im dritten und 0,3 im vierten Jahr, DM 3360 / Behandlung)

Hinzu kommen für jeden untersuchten Patienten die Kosten für die Fluoreszenzangiografie, für die behandelten Patienten Kosten für die eigentliche Laser- und PDT-Behandlung, außerdem die Kosten für die Therapiekontrolle mittels Fluoreszenzangiografie.

Fazit:

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen befürwortet grundsätzlich die PDT mit Verteporfin zur Behandlung der altersabhängigen feuchten Makuladegeneration mit subfoveolären klassischen chorioidalen Neovaskularisationen, weil überzeugende Behandlungsalternativen fehlen und die Patienten von der Erblindung bedroht sind.

Da die oben genannte Indikation zur Anwendung der PDT mit Verteporin in der Augendiagnostik einen schwierigen Untersuchungssachverhalt darstellt, der mit dem etablierten Untersuchungsverfahren der Fluoreszenzangiografie sowohl hinsichtlich der Eingangs- als auch der Folgediagnostik oft nicht zweifelsfrei zu klären ist, empfiehlt der Bundesausschuss das Verfahren zwingend mit stringenten Qualitätssicherungsmaßnahmen zu begleiten.

## 12.10. Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

# Bundesanzeiger

G 7777

ISSN 0344-7634

Rechtsabteilung / BUB-Richtl.

Eingang: 18. JAN. 2001 Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz

Seite 685

Jahrgang 53

Kennzeich-  
genommen

Ausgegeben am Donnerstag, dem 18. Januar 2001

Nummer 12

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung** [1790 A]  
**einer Änderung der Richtlinien**  
**über die Bewertung**  
**ärztlicher Untersuchungs-**  
**und Behandlungsmethoden**  
**gemäß § 135 Abs. 1**  
**Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**(BUB-Richtlinien)**

Vom 16. Oktober 2000

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2000 beschlossen, die Anlage A der BUB-Richtlinien in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602) wie folgt zu ergänzen:

In der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt:

„8. Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei altersabhängiger feuchter Makuladegeneration mit subfoveolärer klassischer chorioidaler Neovaskularisation

Empfehlungen zur Qualitätssicherung und zur Dokumentation

Die o.g. Indikation zur Anwendung der PDT mit Verteporfin stellt in der Augendiagnostik einen schwierigen Untersuchungssachverhalt dar, der mit dem etablierten Untersuchungsverfahren der Fluoreszenzangiografie sowohl hinsichtlich der Eingangs- als auch der Folgediagnostik oft nicht zweifelsfrei zu klären ist.

Die Einführung der PDT mit Verteporfin bei der o.g. Indikation in den Einheitlichen Bewertungsmaßstab wird daher an die Voraussetzung geknüpft, dass zeitgleich eine Qualitätssicherungsvereinbarung nach § 135 Abs. 2 SGB V in Kraft tritt. Hierzu werden folgende Empfehlungen gegeben:

- Im Ausschuss „Qualitätssicherung“ sollte geprüft werden, ob Maßnahmen zur Indikationssicherung (insbesondere die obligate Einholung einer Zweitbefundung der Fluoreszenzangiografie) getroffen werden können.
- Alternativ sollte geprüft werden, ob die durchgeführten Fluoreszenzangiografien stichprobenhaft zweitbefundet werden.
- Der jeweilige Untersucher (Facharzt für Augenheilkunde) sollte besondere Erfahrungen in der Durchführung und Befundung von Fluoreszenzangiografien nachweisen und einen durch die DOG/BVA-Kommission akkreditierten Kurs zur PDT absolviert haben.
- Die gerätetechnischen Voraussetzungen für den Laser sind festzulegen.
- Kriterien zur Beendigung der Therapie bei Visusverschlechterung sollten festgelegt werden.
- Die umfassende Dokumentation der Befunde, repräsentativer Fluoreszenzangiografie-Bilder und des Behandlungsverlaufes sollte verpflichtend vorgegeben werden. Die Dokumentationen sind auf Verlangen der Kassenärztlichen Vereinigungen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzulegen.“

Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Köln, den 16. Oktober 2000

Bundesausschuss  
der Ärzte und Krankenkassen  
Der Vorsitzende  
Jung

**Bekanntmachung** [1791 A]  
**einer Änderung der Richtlinien**  
**über die Bewertung**  
**ärztlicher Untersuchungs-**  
**und Behandlungsmethoden**  
**gemäß § 135 Abs. 1**  
**Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**(BUB-Richtlinien)**

Vom 16. Oktober 2000

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2000 beschlossen, die Anlage B der BUB-Richtlinien in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602), zuletzt geändert am 10. April 2000 (BAnz. S. 13 396), wie folgt zu ergänzen:

In der Anlage B „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“, wird folgende Nummer angefügt:

„30. Uterus-Ballon-Therapie“.

Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Köln, den 16. Oktober 2000

Bundesausschuss  
der Ärzte und Krankenkassen  
Der Vorsitzende  
Jung