

HALO-ryhmä: Tapani Palosaari, Eeva Mäkinen, Marko Kataja, Pirjo Räsänen, Minna Kaila, Hannu Uusitalo

Silmänpohjan nesteinen ikärappeuma: mitä tiedämme lasiaisen sisäisestä angiogeneesin estosta?

Tärkein tieto

- Silmänpohjan nesteinen ikärappeuma on merkittävin näkövammaisuuden aiheuttaja Suomessa. Sairauden nopean etenemisen vuoksi hoito on aloitettava kiireellisesti, yleensä kolmen viikon sisällä.
- Lasiaiseen injektiona annettavat, verisuonimuodostusta estävät lääkkeet näyttävät olevan merkittävä parannus tämän potilasryhmän hoidossa.
- Injektiohoito näyttää tehoavan hyvin, ja haittavaikutuksia tulee harvoin, kun toimenpide suoritetaan asianmukaisesti ja steriileissä olosuhteissa. Vakavin komplikaatio on endoftalmiitti, joka voi aiheuttaa näön menetyksen.
- Tutkimustieto lääkkeiden tehosta ja turvallisuudesta on peräisin satunnaistetuista tutkimuksista (pegaptanibi, ranibitsumabi) tai laajoista potilassarjoista (bevasitsumabi).
- Tieto pitkäaikaisvaikutuksista ja haittavaikutuksista puuttuu vielä. Tekeillä on bevasitsumabia ja muita verisuonimuodostuksen estäjiä vertailevia satunnaistettuja tutkimuksia. Näiden ensimmäisiä tuloksia voidaan odottaa vuonna 2009.

Silmänpohjan ikärappeuma (degeneratio maculae senilis) voidaan jakaa kuivaan ja nesteiseen muotoon. Kuivan muodon osuus on noin 80 %, se on lievempi, eikä siihen ole tehokasta hoitoa. Nesteisessä ikärappeumassa

verkkokalvon takaa suonikalvosta kasvaa hauraita uudisverisuonia verkkokalvolle. Muodostuneet haitalliset verisuonet vuotavat herkästi verkkokalvon eri kerroksiin aiheuttaen näön nopean heikkenemisen.

Kohderyhmä

Suomessa ilmaantuu noin 2 300 uutta nesteistä ikärappeumatapausta vuodessa, ja noin 900 potilasta näkövammautuu ikärappeuman vuoksi vuosittain (Petri Tommila, suullinen tiedonanto). Yli 70-vuotiailla suomalaisilla vaikeiden rappeumamuotojen prevalenssi on 8,2 % (1). Ikärappeuma aiheuttaa Näkövammarekisterin mukaan 40 % kaikesta ja 60 % yli 65-vuotiaiden näkövammaisuudesta (2). Väestön vanhetessa ikärappeumatapaukset ja sairauden aiheuttamat haitat ja kustannukset lisääntyvät merkittävästi. Nesteisen ikärappeuman hoidoilla voidaan estää sairauden aiheuttamaa näön heikkenemistä. Rappeuman edetessä ilmenevä aistinsolukato on palautumaton.

Ikärappeuma vaikuttaa esimerkiksi autolla ajoon, lukemiseen, kellon tunnistamiseen ja rajaa potilaan toimintakykyä merkittävästi. Elämänlaatu heikkenee selvästi, keskimäärin se on ollut 0,64 (0,51–0,80) asteikolla, jossa arvo 0 vastaa kuolemaa ja 1 täyttä terveydentilaa. Tutkimuksessa käytettiin kolmea elämänlaatumittaria: the National Eye Institute Visual Function Questionnaire [NEI-VFQ], 36-item Short Form Health Survey [SF-36] ja Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS] (3). Vertailussa oli oireileva HIV-infektio (elämänlaatuarvo 0,65) ja kotidialyysihoitoinen krooninen munuaisten vajaatoiminta (elämänlaatuarvo 0,54).

Väestötutkimusten perusteella ikärappeuman riskitekijöitä ovat ikä, rotu, sukutausta ja tupakointi. Tämän lisäksi UV-altistuksella, sydän- ja verisuonisairauksilla ja ravintotekijöillä on osoitettu olevan merkitystä riskitekijöinä (4,5,6). Kromosomissa 1 esiintyvän komplementti H -geenin polymorfian ja ikärappeuman välisen kytkennän selviäminen (7,8,9,10,11) on avannut uusia mahdollisuuksia paitsi geneettisen riskin myös ikärappeuman patogeneesiin ymmärtämiseen. Myöhemmin on osoitettu myös muiden geenien polymorfoiden yhteys ikärappeumaan (12,13,14).

Angiogeneesi verkkokalvosairauksien synnyssä

Sarveiskalvo, mykiö ja silmän sisäosat täyttävät kammioneste ja lasiainen ovat silmän optiset, läpinäkyvät osat ja ovat siksi verisuonettomia. Verkkokalvon alla olevassa suonikalvossa eli korioideassa taas on elimistön tihein suonitus, ja kudoksessa on elimistön vilkkain verenkierro. Normaalisti silmässä on siis hyvin voimakas verisuonten kasvua ja toimintaa säätelevä järjestelmä. Sen häiriöt voivat aiheuttaa verisuonten uudiskasvun silmän verisuonettomiin kudoksiin tai muuttaa verisuonten läpäisykykyä. Esimerkiksi verkkokalvon keskeisen osan ikärappeumassa, diabeetisessa retinopatiassa ja keskosien verkkokalvosairaudessa (ROP) voi angiogeneesilla ja sen säätelyllä olla keskeinen merkitys (15,16).

Vaskulaarinen endoteliaalinen kasvutekijä, VEGF

VEGF-perhe muodostuu veri- ja imusuonten endoteelisolujen kasvua ja toimintaa säätelevistä valkuaisaineista, jollaisen ennakoitiin olevan tärkeitä verkkokalvosairauksien taustatekijöitä jo kauan sitten (17). VEGF-molekyylillä karakterisoidiin vuonna 1989 (18,19,20,21). Sitä esiintyy ainakin neljänä alatyypinä ja se sitoutuu ainakin kolmeen endoteelisolun solukalvon VEGF-reseptoriin. Alatyypin vaikutukset ja sitoutuminen reseptoreihin vaihtelevat, ja hypoksia säätelee merkittävästi VEGF:n ilmenemistä (22).

VEGF ja silmä

VEGF osallistuu verkkokalvon normaaliin verisuonituksen kehittämiseen (23,24), ja se on välttämätön endoteelisolujen eloon jäämisessä uusien verisuonten syntyessä. Verenkierron alettua toimia VEGF:n merkitys normaalista vähenee (25). Verkkokalvon iskemia aiheuttaa VEGF:n ilmenemisen kokeellisissa malleissa (26,27). Nesteisessä ikärappeumassa kasvutekijän on osoitettu ilmenevän kirurgisesti poistetuissa uudissuonikalvojen muuntuneissa retinan pigmenttiepiteelisoluissa (28). VEGF:n vaikutusta on estetty eri tavoin neutraloimalla. Silmän uudissuonituksen estämiseen on käytetty alun perin suolistoalueen syövän hoitoon kehitettyä bevasitumabia (Avastin), VEGF-aptameeri pegaptanibia (Macugen), sekä bevasitumabin lyhennettyä vasta-ainemolekyylin (Fab-fragmentin) sisältävää ranibitsumabia (Lucentis) toistuvina ruiskeina lasiaiseen.

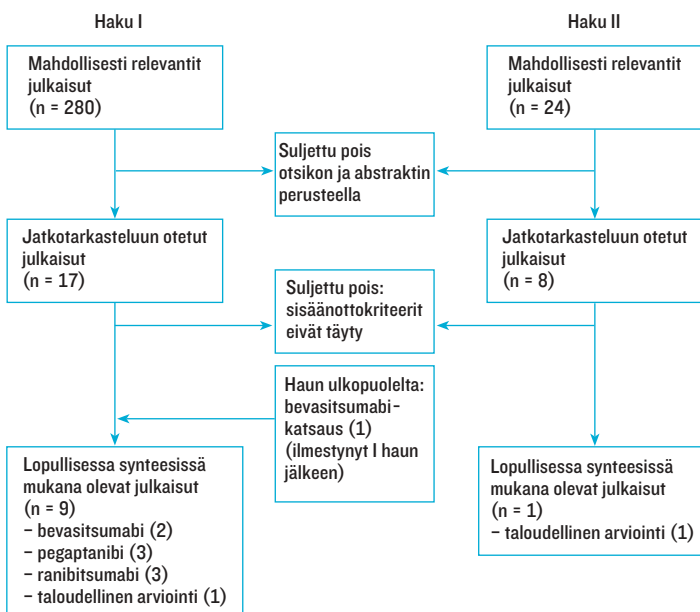
Ranibitsumabilla ja bevasitumabilla on sama farmakologinen vaikutus: epäselektiivinen VEGF-molekyylien toiminnan esto. Ranibitsumabin molekyyl koko on pienempi verkkokalvon paremman läpäisevyyden aikaansaamiseksi. Se sitoutuu bevasitumabia voimakkaammin reseptoreihin, mutta bevasitumabissa on kaksi sitoutumiskohtaa verrattuna ranibitsumabin yhteen, ja sen puoliintumisaika on pidempi niin lasiaisessa kuin plasmassa (29). Näistä poiketen pegaptanibi on selektiivinen VEGF-alatyypin 165 estäjä.

Kuvio I.

Katsauksen julkaisujen haku ja valinta. Haku I: helmi-maaliskuu 2007.
Haku II: kesäkuu 2007, täydentävä haku taloudellista arviointia varten.

Haku I: helmi-maaliskuu 2007.

Haku II: kesäkuu 2007, täydentävä kirjallisuushaku taloudellista arviointia varten.



Hoitokäytäntö ennen angiogeneesin estoa

Polttolaserhoito on pisimpään käytössä ollut nesteisen ikärappeuman vaikuttava hoitomuoto. Siinä uudissuonitus tuhotaan yleensä argon-laserilla (30). Hoito voidaan antaa, jos uudissuonitus sijaitsee fovean ulkopuolella. Laserointi keskelle tarkannäön aluetta huonontaa välittömästi näöntarkkuutta. Hoidon jälkeen uudisverisuonitus uusii noin puolella potilaista.

Fotodynaaminen- eli valoaktivaatiohoito tuli Suomessa käyttöön vuonna 2000. Sen avulla näkökyvyn heikentymistä voidaan estää silloinkin, kun uudissuoniverkko sijaitsee tarkannäön alueen keskikohdan alla. Tätä hoitoa on annettu yliopistosairaaloissa, keskussairaaloissa sekä muutamassa yksityisessä laitoksessa.

Fotodynaamista hoitoa on kontrolloimattomissa koeasetelmissä tehostettu lisäämällä hoitoon lasiaiseen ruiskutettava triamsinoloni-injektio, joka vaikuttaa vähentävän hoidon uusimisen tarvetta ja parantavan näkötuloksia (31). Kortisonivalmisteiden haittavaikutuksia ovat harmaakaihi ja silmänpaineen nousu.

Arviointitutkimuksen menetelmät

Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida kolmen VEGF:n estäjän (pegaptanibi, ranibitsumabi, bevasitsumabi) tehoa, turvallisuutta ja kustannusvaikuttavuutta silmänpohjan nesteisen ikärappeuman hoidossa lasiaisen sisäisesti annosteltuna. Arviointi perustuu järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen.

Kirjallisuushaku tehtiin työryhmän ja informaattikon yhteistyönä. Tehoa ja turvallisuutta koskeva kirjallisuushaku tehtiin helmi–maaliskuussa 2007 seuraavista tietokannoista: CRD (DARE, NHS EED, HTA), Cochrane Central, Current Controlled Trials, Embase ja Ovid Medline. Taloudellista arviointia varten tehtiin täydentävä kirjallisuushaku Medline-tietokannoista kesäkuussa 2007. Aineistoa etsittiin myös tarkasteluun valittujen artikkelien lähdeviitteistä.

Embase-tietokannan haut rajattiin alkamaan vuoden 2005 alusta. Muita aika- tai kielirajauksia ei asetettu. Hakustrategiat esitellään tämän artikkelin pdf-version liitteenä (www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 24/2008).

Artikkelien valinta

Tehon ja turvallisuuden arviointiin hyväksyttiin kliiniset alkuperäistutkimukset ja järjestelmälliset katsaukset, joiden aiheena on pegaptanibin, ranibitsumabin tai bevasitsumabin lasiaisen sisäinen käyttö nesteisen ikärappeuman hoidossa – ainoana hoitona tai muihin hoitomuotoihin yhdistettynä.

Koska kyseessä on hoitointerventioiden vertailu, etusijalle asetettiin satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset. Kirjallisuushakumme ajankohtana bevasitsumabista ei ollut julkaistu satunnaistettuja tutkimuksia silmäsairauksien hoidossa. Lääkettä käytetään kuitenkin maailmalla laajalti nesteisen ikärappeuman hoidossa. Niinpä turvallisuustiedon keräämiseksi bevasitsumabin osalta päätettiin hyväksyä myös muut silmänpohjan ikärappeumaa koskevat kliiniset tutkimukset.

Kirjallisuushakumme jälkeen ilmestyi yksi järjestelmällinen katsaus bevasitsumabista neovaskulaaristen silmäsairauksien hoidossa (32). Tämä sisältää 11 julkaistua, vähintään 100 potilaan sarjaa bevasitsumabista ikärappeuman hoidossa ja 8 julkaistua potilassarjaa, joiden aiheena on jokin muu neovaskulaarinen silmäsairaus. Bevasitsumabia koskeva näyttö päätettiin rajata tähän katsaukseen ja internet-pohjaiseen kyselytutkimukseen lääkkeen haittavaikutuksista (33).

Taloudellista arviointia varten kartoitettiin tutkimukset, joissa käsitellään pegaptanibin, ranibitsumabin tai bevasitsumabin kustannusvaikuttavuutta nesteisen ikärappeuman hoidossa. Kirjallisuushaun aineistosta kolme artikkelia hyväksyttiin tarkempaan tarkasteluun ja arvioitiin terveystaloudellisten julkaisujen kriteerejä käyttäen (34).

Kaksi työryhmän jäsentä (MK, EM) teki aineiston ensimmäisen karsinnan otsikoiden ja abstraktien perusteella kumpikin itsenäisesti työskennellen. Mahdollisesti tutkimukseen otettavat artikkelit tarkistettiin täysimittaisina julkaisuina. Lopullinen valinta ja epäselvien tapausten arviointi tapahtui työryhmän yhteistyönä.

Hyväksymisstrategia esitetään kuviossa 1. Lopulliseen tarkasteluun jäi kymmenen julkaisua: seitsemän alkuperäistyötä, yksi järjestelmällinen katsaus ja kaksi kustannusvaikuttavuusarviointia.

Tutkimustieto

Pegaptanibia (Macugen) ja ranibitsumabia (Lucentis) on tutkittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimusjärjestelyissä, joissa lääkkeen toistuvaa annostelua neljän (ranibitsumabi) tai kuuden (pegaptanibi) viikon välein on verrattu ns. sham-injektioon, jossa normaalin injektioprotokollan mukaan on käytetty injektioruiskua potilaan silmän pinnalla (35,36,37,38,39,40). Tutkimukset ovat lääkkeitä valmistavien lääkeyritysten rahoittamia.

Pegaptanibin Vision-tutkimus ja ranibitsumabin Anchor- ja Marina-tutkimukset ovat kaksoissokkoutettuja, ja ranibitsumabin Focus-tutkimuksessa sokkoutettiin potilas ja näöntarkkuuden tutkija, mutta ei hoitojen annosta päättävää lääkärää. Osassa tutkimuksista on selvitetty injektiona annettavan lääkeaineen yhdistämistä aiempaan käypään hoitoon eli fotodynaamiseen hoitoon (Vision, Focus) (taulukko 1).

Kaikkien tutkimusten päävastemuuttuja oli vähemmän kuin 15 kirjainta (kolme ETDRS-näöntutkimustaulun riviä) menettäneiden potilaiden prosentuaalinen osuus (näön stabiiloituminen). Tutkimusten sisäänottokriteerit ovat melko yhteneväiset. Vallitsevasti klassisiin tapauksiin rajatuissa tutkimuksissa (Focus ja Anchor) leesiot ovat kuitenkin oleellisesti pienempiä.

Oleelliset tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 2 (ks. laajempi taulukko internet-aineistossa). Kaikissa tutkimuksissa on todettu tilastollisesti merkitsevä ero hoito- ja verrokkiryhmien välillä päävastemuuttujassa. Ranibitsumabilla todettu näöntarkkuuden keskimääräinen paraneminen on oleellinen ero pegaptanibin tuloksiin verrattuna.

Bevasitsumabin oftalmologisesta käytöstä ei löytynyt kirjallisuushaussamme yhtään satunnaistettua tutkimusta.

Taulukko 1.

Tutkimuksissa käytetyt potilaiden sisäänottokriteerit, jotka ovat pääosiltaan yhteneväiset.

- Yli 50 vuoden ikä (Vision, Anchor, Focus, Marina)
- Ikärappeuman aiheuttama subfoveaalinen uudissuonitus (Vision, Anchor, Focus, Marina)
- Näöntarkkuus 20/40–20/320 (Vision, Anchor, Focus, Marina)
- Leesiossa yli 50 % uudissuonitusta (vuotoa tai pigmenttiepiteelin irtaamaa alle 50 %) (Vision, Anchor, Focus, Marina)
- Verenvuodon maksimikoko alle 1 MPS DA (Anchor, Focus, Marina)
- Leesion pinta-ala alle 12 näköhermon pinta-ala (2,54 mm²) (Vision, Marina), tai PDT:hen verratuissa tutkimuksissa leesion halkaisija alle 5 400 µm (Anchor, Focus)
- Täysin piilevissä uudissuonituksissa viimeaikaista huononemista (etenevää trendiä), jonka merkinä voi olla verenvuoto, näön heikkeneminen (Vision, Marina), leesion angiografisen koon kasvu (Marina) tai lipidieksudaatit (Vision)
- Anchor: aiempi ektrafoveaalinen laser sallittu
- Marina: aiempi ektrafoveaalinen laser sallittu
- Focus: laser ja PDT sallittu
- Vision: ainoastaan yksi aiempi PDT sallittu, jos annettu 8–13 viikon sisällä

Koostartikkelin mukaan tammikuuhun 2007 mennessä oli julkaistu 11 potilassarjaa nesteisen ikäräppöydyksen hoidosta, 8 sarjaa muiden silmäsairauksien hoidosta, ja lisäksi kansainvälisissä kokouksissa on esitetty 10 muuta yli 100 potilaan julkaisematonta aineistoa (32). Kaikkiaan näissä on esitetty yli 3 500 potilaan hoitojen tulokset 3–12 kuukauden seuranta-aikana. Sittemmin julkaisujen määrä on lisääntynyt jyrkästi. Julkaistujen sarjojen mukaan bevasitsumabilla voidaan estää nesteisen ikäräppöydyksen aiheuttamaa näön heikkenemistä, ja tutkimuksissa on yleisesti todettu näöntarkkuuden keskimääräinen paraneminen hoidon seurauksena.

Tänä vuonna ilmestyneessä kanadalaisessa HTA-raportissa arvioidaan VEGF:n estäjien vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta ikäräppöydyksen potilailla verrattuna fotodynaamiseen hoitoon (verteporfiini-PDT) (41). Tähän järjestelmälliseen katsaukseen löydettiin kolme oman hakumme jälkeen ilmestynyttä satunnaistettua työtä, joissa verrataan be-

vasitsumabia fotodynaamiseen hoitoon (42,43,44). Bevasitsumabilla saavutettiin näissä kolmessa tutkimuksessa parempi hoitotulos kuin fotodynaamisella hoidolla. Lisäksi yhdessä tutkimuksessa bevasitsumabin ja fotodynaamisen hoidon yhdistelmä tuotti paremman tuloksen kuin kumpikaan hoitomuoto yksinään (44). Tutkimusten potilasmäärät olivat kuitenkin pieniä ja seuranta-ajat lyhyitä (3–6 kuukautta).

Haittavaikutukset

VEGF:n estäjien lasiaisen sisäiseen annosteluun liittyvät haittavaikutukset voidaan jakaa injektiotapahtumaan liittyviin ja lääkeaineeseen liittyviin haittavaikutuksiin. Lääkeaineeseen liittyvät haittavaikutukset voidaan edelleen jakaa silmään kohdistuviin ja systeemisiin. Tutkittua tietoa haittatahtumista on korkeintaan kaksi vuotta kestäneestä hoidosta (35,40).

Taulukko 2.

Oleelliset tulokset: pegaptanibin ja ranibitsumabin teho myyntiannoksilla vuoden seurannassa (laajempi taulukko internet-aineistossa).

Tutkimus	Interventiotilaat vs. verrokki, n	Diagnoosit	Interventio	Visuksen stabiloituminen	Seuranta
VISION (36)	297 vs. 304 (295 vs. 298 sai hoidon)	Kaikentyyppinen nesteinen AMD ¹	Pegaptanibi 0,3 mg 6 vk:n välein vs. sham-injektio, lisäksi sallittu tuon ajan käypä hoito	70 % vs. 55 %	54 vk
MARINA (40)	240 vs. 238	Täysin tai vallitsevasti piilevä nesteinen AMD	Ranibitsumabi 0,5 mg vs sham -injektio kk:n välein	94,6 % vs. 62,2 %	12 kk
ANCHOR (39)	140 vs. 143	Vallitsevasti klassinen nesteinen AMD	Ranibitsumabi 0,5 mg kuukausittain vs. PDT 3 kk:n välein	96,4 % vs. 64,3 %	12 kk
FOCUS (38)	106 vs. 56	Vallitsevasti klassinen nesteinen AMD	PDT + ranibitsumabi 0,5 mg vs. PDT + sham -injektio	90,5 % vs. 67,9 %	12 kk

¹AMD = age-related macular degeneration = silmänpohjan ikäräppöydyksen.

Taulukko 3.

Injektioon liittyvät vakavat silmähaitat kolmessa VEGF:n estäjä tutkimuksessa (laajempi taulukko internet-aineistossa).

Tutkimus	Interventio	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus tutkimusryhmissä, %	
			Lumeinjektio, n = 236	Ranibitsumabi ¹ , n = 477, %
MARINA (40) 24 kk n = 716	Ranibitsumabi 0,3 tai 0,5 mg tai lumeinjektio (sham) kuukauden välein	Endoftalmiitti	0	1,0
		Uveiitti	0	1,3
		Verkkokalvoirtauma	0,4	0
		Verkkokalvovoreikä	0	0,4
		Lasiaisvuoto	0,8	0,4
		Mykiön vaurio	0	0,2
ANCHOR (39) 12 kk n = 423	Ranibitsumabi 0,3 tai 0,5 mg kuukauden välein tai PDT 3 kuukauden välein	Endoftalmiitti	PDT, n = 143 0	Ranibitsumabi ¹ , n = 277 0,7
		Uveiitti	0	0,4
		Verkkokalvoirtauma	0,7	0,4
		Verkkokalvovoreikä	0	0
		Lasiaisvuoto	0	0,4
		Mykiön vaurio	0	0
VISION (35, 37) 24 kk n = 892/374	Pegaptanibi (0,3, 1,0 tai 3,0 mg) tai lumeinjektio (sham) 6 viikon välein PDT sallittu lisähoitona	Endoftalmiitti	Pegaptanibi ¹ , 1. vuosi, n = 892 1,3	Pegaptanibi ¹ , 2. vuosi, n = 374 1,1
		Traumaattinen kaihi	0,6	0,3
		Verkkokalvon irtauma	0,7	1,9

¹Lääkeryhmissä mukana kaikki tutkitut annokset: ranibitsumabilla 0,3 ja 0,5 mg, pegaptanibilla 0,3, 1,0 ja 3,0 mg, VISION-tutkimuksessa ei raportoitu erikseen lumeryhmän vakavia silmähaittoja.

Injektiotapahtumaan liittyvistä vakavista haittavaikutuksista tärkeimmät ovat silmän sisäinen tulehdus eli endoftalmiitti, verkkokalvon irtauma ja mykiövaurio. Pegaptanibin ja ranibitsumabin laajoissa tutkimuksissa (35,39,40) endoftalmiitin kumulatiivinen riski potilasta kohden oli noin 1 %, verkkokalvon irtauman riski 0–1,9 % ja mykiövaurion riski 0–0,6 % (taulukko 3, ks. laajempi taulukko internet-aineistossa).

Tavallisin lääkeaineeseen liittyvä silmään kohdistuva haittavaikutus em. tutkimuksissa oli silmän ohimenevä tulehdusreaktio. Systeemisissä haittavaikutuksissa ei ollut eroa hoito- ja verokkiryhmien välillä. Ranibitsumabin hoitoannoksen on epäilty lisäävän hieman aivohalvauksen riskiä, mikä on meneillään olevan SAILOR-tutkimuksen perusteella otettava huomioon (45).

Potilassarjoissa raportoidut bevasitsumabin haittavaikutukset ja niiden esiintyminen ovat olleet samankaltaisia kuin pegaptanibin ja ranibitsumabin. Bevasitsumabin turvallisuuden tutkimiseksi on tehty myös internet-pohjainen maailmanlaajuinen tutkimus, johon osallistui 70 keskusta 12 maasta (33). Annettujen injektioiden määrä ylitti 7 000, eikä minkään haittavaikutuksen esiintyvyys ylittänyt 0,21 %:ia.

Käytettävissä olevan tiedon valossa pegaptanibi, ranibitsumabi ja bevasitsumabi ovat kaikki hyvin siedettyjä lasiaisen-sisäisesti annosteltuna ja korkeintaan kaksi vuotta kestävä hoidon aikana. Silmään kohdistuvat, injektioon liittyvät, vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia, mutta voivat pahimmillaan aiheuttaa näkökyvyn romahtamisen. Näiden haittavaikutusten minimoimiseksi huolellinen aseptiikka pistostahtumassa on ensiarvoisen tärkeää.

Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

Kaksi julkaisua (46,47) täytti hyvätasoisien kustannusvaikutavuustutkimuksen kriteerit (34). Molemmat Markov-mallinukseen perustuvat työt on tehty Southamptonin yliopistossa, ja kustannustiedot on kerätty pääasiassa Ison-Britannian terveydenhuoltojärjestelmästä. Rafteryn ym. tutkimus (47) on julkaistu British Journal of Ophthalmologyssa toukokuussa 2007. Colquittin ym. työ (46) on kansallisia hoitosuosituksia antavan NICE:n (National Institute for Health and

Clinical Excellence) tilaama ja sen internet-sivuilla julkaistu HTA-arviointi marraskuulta 2006.

Ranibitsumabi ja bevasitsumabi

Rafteryn ym. työssä (47) verrattiin ranibitsumabin ja bevasitsumabin kustannusvaikuttavuutta. Arviointi suoritettiin vertaamalla kustannuksia laatu-painotteisiin elinvuosiin (QALY) kymmenen vuoden ajalle. Analyysi on tehty erikseen kahdelle potilasryhmälle: 1) vallitsevasti klassiset silmänpohjamuutokset, joiden hoitona on injektio kuukausittain vuoden ajan ja 2) minimaalisesti klassiset/piilevät silmänpohjamuutokset, joiden hoitona on injektio kuukausittain kahden vuoden ajan. Annostiheys perustuu ranibitsumabin myyntiläpätutkimuksiin. Tiedot ranibitsumabin tehosta ja turvallisuudesta on kerätty julkaistuista tutkimuksista. Suoran vertailutiedon puuttuessa bevasitsumabille on määritelty tehon ja turvallisuuden vaihteluväli suhteessa ranibitsumabiin: teho oletetaan mallissa 0,1–0,9-kertaiseksi ja haittavaikutukset 1–2-kertaisiksi. Ranibitsumabi siis oletetaan kliinisesti vaikuttavammaksi ja yhtä turvalliseksi tai turvallisemmaksi kuin bevasitsumabi. Lääkkeiden hinnat ovat Yhdysvaltojen myyntihintoja, ja muut hoitokustannukset perustuvat Ison-Britannian rekisteritietoihin. Bevasitsumabin annoshinnaksi on valittu kirjallisuudessa käytetyn hintahaarukan (17–50 USD) yläraja, 50 USD. Perustapausanalyysissä ranibitsumabin kerta-annoksen hinta on 39-kertainen bevasitsumabin verrattuna, herkkyysanalyysissä hintojen suhdetta on pienennetty 25- ja 10-kertaiseksi. Mallissa on kuusi Markov-tilaa, näistä viisi on näöntarkkuuteen liittyviä terveydentiloja, joiden utiliteettiarvot on poimittu aiemmista tutkimuksista. Kuudes mahdollinen tila on kuolema. Kustannukset ja utiliteetit on diskontattu 3,5 %:n vuosikorolla.

Artikkelissa todetaan, ettei ranibitsumabi ole nykyisillä hinnoilla kustannusvaikuttava vaihtoehto nesteisen ikärappeuman hoidossa bevasitsumabiin verrattuna, ellei sen teho ole vähintään 2,5 kertaa parempi. Vallitsevasti klassista tautimuotoa hoidettaessa bevasitsumabin tehon pitäisi olla 40 prosenttia ranibitsumabin tehosta, jotta ranibitsumabihoi-dolla saavutettaisiin NICE:n käyttämä hyväksyttävän kustannusvaikuttavuuden raja, 30 000 punttaa (44 000 euroa) laatu-painotteista elinvuotta kohden. Minimaalisesti klassista/pii-

Taulukko 4.

Kolmen VEGF:n estäjän laskennallinen annoshinta ikärappeuman hoidossa.

Kaupan nimi	Vaikuttava aine	Valmistemuoto	Hinta, euroa ¹	Suosittelun kerta-annos	Yhden annoksen hinta, euroa
Avastin	Bevasitsumabi	Infuusiokonsentraatti liuosta varten 25 mg/ml	470,25 (4 ml) 1 749,57 (16 ml)	Ei virallista indikaatiota ikärappeuman hoidossa Tutkimuksissa käytetty useimmiten annosta 1,25 mg	20,90 ²
Lucentis	Ranibitsumabi	Injektioneste, liuos 10 mg/ml	1 534,70 (0,3 ml)	0,5 mg	1 534,70
Macugen	Pegaptanibi	Injektioneste, liuos 0,3 mg (kerta-annosuisku)	889,84 (0,3 mg)	0,3 mg	889,84

¹ Hinta Pharmacia Fennicassa lokakuussa 2007.

² Laskettu Lynch-Cheng-katsauksen (32) esittämällä tavalla: yhdestä 4 ml:n ampullista saatavissa 20–25 annosta, jolloin yhden annoksen keskimääräinen hinta on 470,25 e/22,5 = 20,90 e.

levää tautimuotoa hoidettaessa ranibitsumabin kustannusvaikuttavuussuhde on edellä mainittua huonompi. Jos lääkkeiden teho ja haittavaikutukset ovat samaa tasoa, hoitokustannukset ovat bevasitsumabilla 2,6 % ranibitsumabihoidon kustannuksista.

Ranibitsumabi ja pegaptanibi

Colquittin ym. laajassa HTA-arvioinnissa (46) verrattiin ranibitsumabin ja pegaptanibin kliinistä vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta muihin Ison-Britannian hoitokäytännön mukaisiin menetelmiin: Verteporfiini-PDT vallitsevasti klassisten muutosten hoidossa sekä paras mahdollinen tukihoido kaikissa nesteisen ikärappeuman tyypeissä. Tukihoidolla tarkoitetaan tässä huonontuneeseen näöntarkkuuteen ja näkövammaisuuteen liittyviä kuntouttavia toimia sekä tupakoinnin lopettamiseen ja vitamiinilisten käyttöön tähtäävää neuvontaa.

Näyttö kliinisestä vaikuttavuudesta perustuu järjestelmälliseen katsaukseen, jota on täydennetty lääkevalmistajien toimittamilla dokumenteilla. Pegaptanibin osalta näyttö perustuu VISION-tutkimukseen ja ranibitsumabin osalta MARINA-, ANCHOR-, PIER- ja FOCUS-tutkimuksiin. Kaikki viisi tutkimusta on luokiteltu menetelmällisesti hyvätaoisiksi.

Kustannusvaikuttavuusanalyysi on tehty Markov-mallilla kahdelle tarkastelujaksolle: lyhyen aikavälin (1–2 vuotta) arvio perustuu kliinisten tutkimusten seuranta-aikoihin ja pidemmän aikavälin (10 vuotta) arvio tutkimustulosten ekstrapolointiin pidemmälle tarkastelujaksolle. Mallissa on viisi tilaa eri näöntarkkuuksille sekä kuolema. QALY-laskelmiin tarvittavat utiliteetit eri näöntarkkuuden tiloille saatiin kirjallisuudesta, ja ne perustuvat ajanvaihtelumenetelmään (time trade-off). Mallit ovat ns. jälkimmäisen silmän malleja, eli mallissa oletetaan, että ilman hoitoa potilaan näöntarkkuus huononee ja utiliteetti-arvo alenee. Kustannuksissa otettiin huomioon interventioista lisääntynyt resurssien käyttö ja näkökyvyn heikentymisestä aiheutuvat kustannukset. Sekä kustannukset että utiliteetit diskontattiin käyttämällä 3,5 %:n vuosikorkoa. Eri muuttujien ja oletusten vaikutusta lopputulokseen arvioitiin herkkyysanalyysillä.

Kun pegaptanibin kustannusvaikuttavuutta verrattiin tavanomaiseen hoitoon lyhyellä aikavälillä (2 vuotta), oli lisäkustannus 163 600 punttaa yhtä laatupainotteista lisäelinvuotta kohden. Pidentettäessä tarkastelujaksoa kymmeneen vuoteen oli pegaptanibin lisäkustannus tavanomaiseen hoitoon verrattuna 31 000 punttaa yhtä laatupainotteista lisäelinvuotta kohden (tarkastelussa mukana kaikki nesteisen ikärappeuman tyypit). Herkkyysanalyysin mukaan pegaptanibi on kustannusvaikuttava vaihtoehto 17 prosentin todennäköisyydellä, kun maksuhalukkuuden rajana on 20 000 punttaa (29 300 euroa) laatupainotteista elinvuotta kohti ja 58 prosentin todennäköisyydellä, kun maksuhalukkuuden rajana on 30 000 punttaa (44 000 euroa) laatupainotteista elinvuotta kohti.

Hoidettaessa vallitsevasti klassisia muutoksia ranibitsumabilla on lisäkustannus 202 450 punttaa laatupainotteista lisäelinvuotta kohden verrattuna fotodynaamiseen hoitoon ja vastaavasti 160 200 punttaa verrattuna muuhun tukihoidoon tarkastelujakson ollessa vuoden. Minimallisesti klassista ja

piilevää tautimuotoa hoidettaessa lisäkustannus on noin 152 450 punttaa laatupainotteista elinvuotta kohti muuhun tukihoidoon verrattuna. Pidentettäessä tarkastelujaksoa kymmeneen vuoteen ranibitsumabin lisäkustannus on 15 600 punttaa verrattuna fotodynaamiseen hoitoon ja 11 400 punttaa verrattuna muuhun vallitsevasti klassisen taudin tukihoidoon. Minimallisesti klassista ja piilevää tautimuotoa hoidettaessa lisäkustannus on vastaavasti 25 100 punttaa muuhun tukihoidoon verrattuna. Herkkyysanalyysi osoitti, että ranimatsumabi, hoidettaessa vallitsevasti klassisia muutoksia, on 72 prosentin todennäköisyydellä kustannusvaikuttavaa verrattuna fotodynaamiseen hoitoon, kun maksuhalukkuuden rajana on 20 000 punttaa laatupainotteista elinvuotta kohti ja 97 prosentin todennäköisyydellä, kun maksuhalukkuus on 30 000 punttaa laatupainotteista elinvuotta kohti. Verrattaessa ranibitsumabia tukihoidoon, hoidettaessa vallitsevasti klassisia muutoksia, vastaavat luvut olivat 95 ja 99 prosenttia. Potilailla, joilla on minimallisesti klassiset/piilevät muutokset, todennäköisyydet olivat vastaavasti 15 ja 81 prosenttia.

Sekä pegaptanibin että ranibitsumabin osalta tulokset olivat varsin herkkiä tarkastelujakson suhteen: mitä lyhyempi se oli, sitä suurempi oli kustannus laatupainotteista elinvuotta kohti. Molempien lääkkeiden tuloksiin vaikutti myös hoidon toteutustapa, ts. oletettiin hoito annettavaksi polikliinisesti vai päiväkirurgisesti. Pegaptanibin tuloksiin herkkyysanalyysissä vaikuttivat lisäksi sen arvioitu vaikutus taudin kulkuun hoidon päättymisen jälkeen, näöntarkkuus ennen hoidon aloitusta ja näkövammaisuuteen liittyvät kustannukset. Ranibitsumabin osalta tuloksiin vaikuttivat tarkastelujakson pituuden lisäksi injektiomäärät ja mallissa käytetty hoitoon soveltuvien potilaiden osuus.

Artikkelin valuuttamuunnokset on tehty vuoden 2006 keskimuunnoksilla, GBP > EUR kerroin on 1,46725.

Kustannukset Suomessa

Kustannusvaikuttavuustietoa Suomen oloista ei ole käytettävissä. Taulukossa 4 on esitetty kolmen VEGF:n estäjän annoshinnat Suomessa. Hintatiedot on poimittu sähköisestä Pharmaca Fennicasta lokakuussa 2007, ja ne kuvastanevat hyvin kolmen valmisteen hintojen keskinäistä suhdetta. Sairaanhoidopiirit voivat ostaa lääkkeitä jonkin verran tässä ilmoitettua edullisemmin.

Annoshinnan lisäksi hoidon kokonaiskustannuksiin vaikuttavat annosväli ja kliininen vaste. Bevasitsumabin kohdalla on otettava huomioon myös kerta-annoksen valmistamiseen ja säilyttämiseen liittyvät seikat.

Pohdinta

Vaikka ranibitsumabia ja pegaptanibia ei olekaan tutkimuksissa suoraan verrattu toisiinsa, vaikuttavat ranibitsumabin tulokset paremmilta, ja erityisesti sen avulla aikaansaatu näöntarkkuuden keskimääräinen paraneminen on oleellinen ero pegaptanibiin verrattuna. Yhdysvalloissa käytetään nykyään ikärappeuman hoitoon pääasiassa ranibitsumabia yksinään tai bevasitsumabia joko yksinään tai verteporfiinin ja/tai triamsinolonin kanssa (48). VEGF:n estäjiä on käytetty

myös silmän muiden uudissuonisairauksien hoitoon. Satunnaistettuja tutkimuksia on käynnissä ainakin diabeettisen silmänsairauden, verkkokalvon laskimotukosten ja keskosen verkkokalvosairauden hoidosta (49,50).

Uudisverisuonituksen estäjien käyttö Suomen silmäklinikoissa selvitettiin tätä katsausta varten sähköpostikyselyllä elokuussa 2007. Silmänpohjan nesteistä ikärappeumaa hoitavista 13 yksiköstä pegaptanibi oli käytössä seitsemässä, ranibitsumabi kymmenessä ja bevasitsumabi yhdeksässä.

Bevasitsumabin käyttö nesteisen ikärappeuman hoidossa alkoi ennen ranibitsumabin markkinoille tuloa. Julkaistujen tutkimusten perusteella bevasitsumabi vaikuttaa teholtaan ja haittavaikutuksiltaan ranibitsumabiin verrattavalla, joskin näyttö on laadultaan heikompiasoista. Laajin bevasitsumabin oftalmologisen käytön turvallisuuteen liittyvä aineisto perustuu maailmanlaajuiseen internet-pohjaiseen tutkimukseen (33), jonka luotettavuus ei ole yhtä hyvä kuin kontrolloitujen tutkimusten. Voidaan kuitenkin olettaa, että kahdesta muusta VEGF:n estäjästä selvästi poikkeava haittavaikutusprofiili olisi noussut esiin tässä tutkimuksessa.

Ranibitsumabin ja bevasitsumabin samanlaisesta vaikutusmekanismista huolimatta on valmisteilla myös eroja molekyylikoon ja sitä myötä kudosten penetraation, vasta-aineen sitoutumisherkkyuden, reseptoripäiden lukumäärän ja puoliintumisaikojen suhteen. Tämän hetkisen näytön perusteella on mahdotonta sanoa, onko näillä merkitystä klinisen vasteen kannalta, eikä sitä voida osoittaa kuin satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. Näitä on tekeillä sekä Yhdysvalloissa (CATT) että Isossa-Britanniassa (ABC, IVAN) julkisella rahoituksella (49,50). Ensimmäisiä tuloksia odotetaan vuonna 2009.

Bevasitsumabin rekisteröidyt käyttöaiheet ovat metastasoitunut paksu- tai peräsuoli-, rinta- tai keuhkosyöpä vain syövän hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Lääkelaitos sekä sosiaali- ja terveysministeri vastauksessaan kirjalliseen kysymykseen ovat kiinnittäneet huomiota bevasitsumabin virallisesta käyttöaiheesta poikkeavaan (off label) käyttöön (51,52). Bevasitsumabin off label -käyttö näyttää jatkuvan Yhdysvalloissa ainakin Medicaren piirissä olevien ja arvioiden mukaan myös muidenkin potilaiden hoidossa (48). Italiassa korvataan vain bevasitsumabi, ja monessa maassa on meneillään selvityksiä päätöksentekoa varten (Claudia Wild, Ludwig Bolzman Institute, Itävalta, kyselyyn perustuva henkilökohtainen tiedonanto).

Kaikkien lääkkeiden osalta julkaistut tutkimukset perustuvat korkeintaan kahden vuoden seurantaan. Vielä ei tiedetä, mitkä ovat hoidon pitkäaikaiset vaikutukset tai haittavaikutukset ja kuinka useasti ja pitkään hoitoja tarvitsee toistaa. Tämä vaikeuttaa hoitojen taloudellisten vaikutusten ja resurssitarpeen arviointia.

Tämänhetkisen tiedon mukaan VEGF:n estäjien muihin ikärappeumahoitoihin yhdistämisen eduista ei löydy kunnollista näyttöä. Vaikka suoranaista vertaavaa tutkimusta ei ole tehty, ranibitsumabin ja verteporfiinin yhdistelmä ei vaikuta parempitehoiselta kuin pelkkä ranibitsumabi (38,39). Yhdistelmähoitojen toivotaan kuitenkin vähentävän uusinta-hoitojen tarvetta, ja tämän selvittämiseksi on meneillään lukuisia tutkimuksia.

Lasiainen sisäisen angiogeneenin estohoito on merkittävä kehitysaskel nesteisen ikärappeuman hoidossa, ja sille on ominaista tehoaminen nesteisen ikärappeuman eri muotoihin. Jos laseroidessa oli tärkeää tietää, mihin hoidetaan ja saada laservaikutus tunkeutumaan kohdekudokseen (mikä selittää laserin ja fotodynaamisen hoidon erilaisen tehon eri ikärappeumatyypeissä), näyttää angiogeneenin esto toimivan kaikissa muodoissa. Käytännössä melkein kaikkia tuoreita nesteisiä ikärappeumatapauksia voidaan hoitaa. Kun lisäksi kontrolli- ja uusintahoitotiheys on 4–6 viikkoa verrattuna aiemmin käytetyn verteporfiinihoidon kolmeen kuukauteen, merkitsee tämä huomattavaa potilasmäärien ja käyntien lisäystä, joka tulisi ottaa huomioon silmäyksiköiden resurssissa. Hoidon kustannuksiin vaikuttavat merkittävästi hoitoprosessien sujuvuus ja tehokkuus. Myös potilaiden kannalta tällainen melko tiheää seuranta vaativa hoito kannattaisi järjestää siten, että kontrollikäynti ja uusi lääkkeen annostelu tapahtuisivat samalla kertaa ja mahdollisimman lähellä potilasta.

Kirjallisuutta

- 1 Laatikainen L, Hirvelä H. Prevalence and visual consequences of macular changes in a population aged 70 years and older. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:105–10.
- 2 Ojamo M. Näkövammarekisterin vuosikirja 2005. Stakes. Näkövammaisten keskusliitto ry 2006.
- 3 Submacular surgery trials (SST) research group. Patients' perceptions of the value of current vision. Assessment of preference values among patients with subfoveal chorioidal neovascularization. The submacular surgery trials vision preference value scale: SST report no. 6. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1856–67.
- 4 Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:227–53.
- 5 Klein R, Peto T, Bird A, Vannewick MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486–95.
- 6 Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B ym. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564–72.
- 7 Klein RJ, Zeiss C, Chew EY ym. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385–9.
- 8 Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV ym. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:7227–32.
- 9 Edwards AO, Rittler R III, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421–4.
- 10 Haines JL, Hauser MA, Schmidt S ym. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419–21.
- 11 Seitsonen S, Lemmelä S, Holopainen J ym. Analysis of variants in the complement factor H, the elongation of very long chain fatty acids-like 4 and the hemicentin 1 genes of age-related macular degeneration in the Finnish population. *Mol Vis* 2006; 12:796–801.
- 12 Conley YP, Jakobsdottir J, Mah T ym. CFH, ELOVL4, PLEKHA1 and LOC387715 genes and susceptibility to age-related maculopathy: AREDS and CHS cohorts and meta-analyses. *Hum Mol Genet* 2006;15:3206–18.
- 13 Dewan A, Liu M, Hartman S ym. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:989–92.
- 14 Yang Z, Camp NJ, Sun H ym. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:992–3.
- 15 Adamis AP, Miller JW, Bernal MT ym. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445–50.
- 16 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG ym. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480–7.
- 17 Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal disorders. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948;68:137–80.
- 18 Connolly DT, Olander JV, Heuvelman D ym. Human vascular permeability factor. Isolation from U937 cells. *J Biol Chem* 1989;264:20017–24.
- 19 Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851–8.
- 20 Keck PJ, Hauser SD, Krivi G ym. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309–12.
- 21 Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306–9.
- 22 Goldberg MA, Schneider TJ. Similarities between the oxygen-sensing mechanisms regulating the expression of vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J Biol Chem* 1994;269:4355–61.
- 23 Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995;1:1024–8.
- 24 Stone J, Itin A, Alon T ym. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995;15:4738–47.
- 25 Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development* 1998;125:1591–8.

- 26 Miller JW, Adamis AP, Shima DT ym. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994;145:574-84.
- 27 Pierce AE, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219-28.
- 28 Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:855-68.
- 29 Mannermaa E, Urtti A, Kaarniranta K. Silmänpohjan nesteisen ikärappeuman uudet lääkkeet. *Duodecim* 2007;123:2229-37.
- 30 Macular photocoagulation study (MPS) group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1982;100:912-8.
- 31 Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-25.
- 32 Lynch S, Cheng C. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *Ann Pharmacother* 2007;41:614-25.
- 33 Fung A, Rosenfeld P, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9.
- 34 Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press 2005.
- 35 D'Amico DJ, Patel M, Adamis AP ym. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113:1001.e1-6.
- 36 VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr ym. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1508.e1-25.
- 37 Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
- 38 Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA ym. FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1532-42. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2007;125:138.
- 39 Brown DM, Kaiser PK, Michels M ym. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
- 40 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS ym. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- 41 Brown A, Hodge W, Kymes S ym. Management of neovascular age-related macular degeneration: Systematic drug class review and economic evaluation [Technology overview number 43]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2008.
- 42 Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN, El Haibi CP, Jaafar RF, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab vs verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1357-61.
- 43 Hahn R, Sacu S, Michels S ym. Intravitreal bevacizumab versus verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in patients with neovascular age-related macula degeneration. *Ophthalmologie* 2007;104:588-93.
- 44 Lazić R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1179-85.
- 45 www.amd.org/site/PageNavigator/AMD_Update_OI2907
- 46 Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. Technology Assessment Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence. 2006 Nov. <http://guidance.nice.org.uk/download.aspx?o=435422>
- 47 Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1244-6.
- 48 Williams DF. Luento: Bevacizumab as primary therapy within the U.S. American Academy of Ophthalmology (AAO). Vitreoretinal update 2007 -tapahtuma, New Orleans, USA 9.11.2007.
- 49 www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593450
- 50 www.controlled-trials.com
- 51 Palva E. Bevasitumabin (Avastin) käyttöle silmänpohjan kostean ikärappeuman hoidossa ei ole perusteita. *TABU* 2007;3:19.
- 52 Ministeri Hyssälän vastaus kirjalliseen kysymykseen 12.10.2007 (KK 318/2007 vp). http://www.eduskunta.fi/faktatmp/utatmp/akxtmp/kk_318_2007_p.shtml

English summary

Age-related macular degeneration: what do we know about intravitreal inhibition of angiogenesis?

Age-related macular degeneration is the most important cause of visual impairment in Finland. When loss of vision is imminent, its treatment needs to be commenced quickly (in less than three weeks). Drugs that are injected intravitreally and that inhibit angiogenesis seem to be a significant advance in treating this group of patients. The treatment appears to be effective and adverse effects uncommon when the injections are given under appropriate, sterile conditions. The most severe complication is endophthalmitis, which can cause loss of vision.

Evidence of the efficacy and safety comes from randomised controlled trials (pegaptanib, ranibizumab) and comprehensive case series (bevacizumab). Data on long term effects and adverse effects are still to be published. Randomised trials comparing bevacizumab with other angiogenesis inhibitors are underway. The first results are expected in 2009.

Minna Kaila
M.D., Ph.D., Pediatric Allergist, Senior Medical Officer, Adjunct Professor
Finohta, Finnish Office for Health Technology Assessment
University of Tampere

Tapani Palosaari, Eeva Mäkinen, Marko Kataja, Pirjo Räsänen, Hannu Uusitalo

HALO-ryhmä:

Tapani Palosaari
LL, silmätautien erikoislääkäri
Oulun yliopistollinen sairaala, silmätautien klinikka
Ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia

Eeva Mäkinen
LL, tutkijalääkäri
Finohta/Stakes Tampereen alueyksikkö
eeva.makinen@stakes.fi
Ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia

Marko Kataja
LL, silmätautien erikoislääkäri
TAYS, Silmä-, korva- ja suusairauksien vastuualue
Ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia

Pirjo Räsänen
FT, erikoistutkija
Finohta/Stakes
Ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia

Minna Kaila
dosentti, ylilääkäri
Finohta/Stakes, Tampereen alueyksikkö
Ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia

Hannu Uusitalo
professori, ylilääkäri
Tampereen yliopisto, TAYS, Lääketieteen laitos
Kirjoittaja on toiminut luennoitsijana, osallistunut koulutukseen ja saanut apurahaa lääkeryrityksen tai sen hallinnoiman rahaston kautta/tuella

Liiteaineisto

www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelo > 24/2008

Liitetaulukko 2.

Oleelliset tulokset: pegaptanibin ja ranibitsumabin teho myyntiannoksilla vuoden seurannassa.

Tutkimus	VISION Gragoudas ym 2004 (37)	MARINA Rosenfeld ym 2006 (40)	ANCHOR Brown ym 2006 (39)	FOCUS Heier ym 2006 (38)
Potilaiden määrä hoito vs. verrokki	297 vs. 304 (295 vs. 298 vähintään yksi hoito)	240 vs. 238	140 vs. 143	106 vs. 56
Ikä	53–92 vs. 52–92 v 80 vs. 78 v; 75 vs. 75 v ¹	52–93 vs. 56–94 v 77 ± 8 vs. 77 ± 7 v	54–93 vs. 53–95 v 76,0 ± 8,6 vs. 77,7 ± 7,8 v	50–91 vs. 51–93 v 74,7 ± 7,2 vs. 73,0 ± 8,7 v
Potilaat	Kaikentyypp. kostea rappeuma PC 24 % vs. 26 % MC 38 % vs. 34 % ONC 38 % vs. 40 %	Minimaalisesti klassinen (MC) tai täysin piilevä (ONC) kostea AMD MC 37,9 % vs. 36,6 % ONC 62,1 % vs. 63,4 %	Vallitsevasti klassinen kostea AMD 96,4 % vs. 98,6 %, loput MC	Vallitsevasti klassinen kostea AMD (aineistossa vain 65,7 % vs. 66,1 %) MC 30,5 % vs. 26,8 % ONC 1,9 % vs. 7,1 %
Lähtötilanne	Visus 52,8 kirj. vs. 52,7 kirj. Leesion koko 3,7 ± 2,4 vs. 4,2 ± 2,8 optic disc area	Visus 53,7 kirj. vs. 53,6 kirj. Leesion koko 4,5 ± 2,6 vs. 4,4 ± 2,5 optic disc area	Visus 47,1 kirj. vs. 45,5 kirj. Leesion koko 1,79 ± 1,54 vs. 1,88 ± 1,40 optic disc area	Visus 45,1 vs. 48,5 kirjainta Leesion koko 2,0 (1,1–3,9) vs. 2,2 (1,1–3,6) optic disc area
Interventio	Pegaptanibi 0,3 mg -injektio 6 vk välein vs. sham -injektio Potilaille sallittu tuon ajan käypä hoito (pred. klassisilla PDT 3 kk välein, jos tarvetta)	Ranibitsumabi 0,5 mg vs. sham -injektio kuukauden välein	Ranibitsumabi 0,5 mg kuukausittain vs. verteporfiini -PDT 3 kk välein (molemmille hoidoille sham)	Verteporfiini + ranibitsumabi 0,5 mg vs. verteporfiini + sham
Päävastemuuttuja (alle 15 kirjainta menettäneiden osuus)	70 % vs. 55 %	94,6 % vs. 62,2 %	96,4 % vs. 64,3 %	90,5 % vs. 67,9 %
Seuranta-aika	54 vk	12 kk	12 kk	12 kk
Katoanalyysi	93 vs. 92 %; 92 vs. 92 % ¹	Koko tutkimuksesta 80–90 % 24 kk ajan mukana Last observation carried forward	Koko tutk. 91,5 % sai hoitoa 12 kk saakka Last observation carried forward, tehoanalyysi kaikista	88,7 % vs. 91,1 % sai tutkimuslääkettä koko vuoden yli 93 % oli mukana vuoden Last observation carried forward
Kommentti	Samankaltainen tulos kaikissa leesiotyypeissä Pred. klassisissa PDT+ pegaptanibi parempi kuin pelkkä PDT MC ja ONC pegaptanibi parempi kuin ei hoitoa Keskivisuus laski 7,58/8,42 kirj. vs. 12,78/17,38 kirjainta ¹	Keskivisuus nousi 6,6 kirj. vs. 14,9 kirjaimen lasku	Keskivisuus nousi 11,3 kirj. vs. 9,5 kirjaimen lasku	Keskivisuus nousi 4,9 kirjainta vs. 8,2 kirjaimen lasku Lisääntynyt inflammaattoriski yhdistelmällä

¹Vision-tutkimuksen EOP 1003 ja EOP 1004 osat ilmoitettuna erikseen

Liitetaulukko 3.

Pegaptanibin ja ranibitsumabin haittavaikutukset. Lääkeryhmissä ilmoitetaan kaikkien tutkimuksessa käytettyjen annosten haitat yhdistettynä.

Tutkimus ja seuranta -aika potilaita yhteensä, n	Interventio	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus tutkimusryhmissä, %		
VISION (35, 37), 12 ja 24 kk n = 892/374	Pegaptanibi (0,3, 1,0 tai 3,0 mg) tai lumeinjektio (sham) 6 viikon välein	Vakava haittavaikutus (injektioon liittyvä)	Pegaptanibi 1. vuosi, n = 892	Pegaptanibi 2. vuosi, n = 374	
		Endoftalmiitti	1,3	1,1	
		Traumaattinen kaihi	0,6	0,3	
		Verkkokalvon irtauma	0,7	1,9	
		Potentiaaliset VEGF-inhibitiioon liittyvät systeemiset haitat (1. vuosi)	Lumeinjektio, n = 298	Pegaptanibi, n = 892	%
		Kaikki tromboemboliset valtimotapahtumat	6,0	5,8	
		laskimotapahtumat	5,4	5,5	
		Kaikki vakavat tromboemboliset vakavat valtimotapahtumat	0,7	0,6	
		vakavat laskimotapahtumat	3,7	3,7	
		Hypertensiiviset häiriöt	3,0	3,4	
		Vakavat vuotoapahtumat	0,7	0,3	
		Potentiaaliset VEGF-inhibitiioon liittyvät systeemiset haitat (2. vuosi)	10,4	10,1	
		Kaikki tromboemboliset valtimotapahtumat	1,0	0,8	
		laskimotapahtumat	Lumeinjektio, n = 51	Pegaptanibi, n = 374	%
		Kaikki vakavat tromboemboliset vakavat valtimotapahtumat	9,8	4,8	
		vakavat laskimotapahtumat	7,8	3,5	
		Hypertensiiviset häiriöt	2,0	1,3	
		Vakavat vuotoapahtumat	7,8	3,2	
		Silmähaittavaikutukset (> 10%) (1. vuosi)	Lumeinjektio, n = 298	Pegaptanibi, n = 892	%
		Silmäkipu	27,8	33,5	
		Lasiaissamentumat (floaters)	7,7	33,0	
		Keratitits punctata	26,5	32,1	
		Kohonnut silmänpaine (>30 / 30min)	2,7	19,8	
		Alentunut näöntarkkuus	23,8	18,6	
		Lasiaissamentumat (opacities)	9,7	18,5	
		Etukammioreaktio	5,7	14,3	
		Näköhäiriöt NAS	11,0	13,1	
		Sarveiskalvoturvotus	7,0	9,5	
		Epänormaali tunne silmässä	10,0	7,6	
		Silmähaittavaikutukset (> 10%) (2. vuosi)	Lumeinjektio, n = 51	Pegaptanibi, n = 374	%
		Silmäkipu	17,6	24,9	
		Lasiaissamentumat (floaters)	3,9	22,2	
		Keratitits punctata	27,4	23,0	
Kohonnut silmänpaine (> 30/30 min)	7,8	24,1			
Lasiaissamentumat (opacities)	11,8	12,2			
Sarveiskalvoturvotus	7,8	9,4			
Lisääntynyt kyyneleritys	11,8	8,3			
Punainen silmä	11,8	6,7			
Sumea näkö	9,8	2,9			

Liitetaulukko 3 (jatk.)

Tutkimus ja seuranta-aika potilaita yhteensä, n	Interventio	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus tutkimusryhmissä, %	
MARINA (40), 24 kk n = 716	Ranibitsumabi 0,3 tai 0,5 mg tai lumeinjektio (sham) kuukauden välein		Lumeinjektio n = 236	Ranibitsumabi n = 477
		Endoftalmiitti	0,0	1,0
		Uveiitti	0,0	1,3
		Verkkokalvoirtauma	0,4	0,0
		Verkkokalvovoreikä	0,0	0,4
		Lasiaisvuoto	0,8	0,4
		Mykiön vaurio	0,0	0,2
		Inflammaatio		
		ei	87,3	81,1
		hiukan	10,2	11,3
		1+	2,5	4,6
		2+	0,0	0,8
		3+	0,0	0,8
		4+	0,0	1,3
		Hypertensio	16,1	16,8
		Sydäninfarkti	1,7	1,9
		Aivohalvaus	0,8	1,9
		Kuolema		
		vaskulaarinen syy	1,7	1,3
		ei-vaskulaarinen syy	0,8	1,0
Verenvuoto (muualla kuin silmässä)	5,5	9,0		
ANCHOR (39), 12 kk n = 423	Ranibitsumabi 0,3 tai 0,5 mg kuukauden välein tai PDT 3 kuukauden välein		PDT n = 143	Ranibitsumabi n = 277
		Endoftalmiitti	0,0	0,7
		Uveiitti	0,0	0,4
		Verkkokalvoirtauma	0,7	0,4
		Verkkokalvovoreikä	0,0	0,0
		Lasiaisvuoto	0,0	0,4
		Mykiön vaurio	0,0	0,0
		Inflammaatio		
		ei	96,5	85,2
		hiukan	2,8	8,7
		1+	0,7	4,0
		2+	0,0	0,7
		3+	0,0	1,1
		4+	0,0	0,4
		Hypertensio	8,4	4,3
		Sydäninfarkti	0,7	1,4
		Aivohalvaus	0,7	0,4
		Kuolema		
		vaskulaarinen syy	0,7	1,0
		ei-vaskulaarinen syy	0,7	0,7
Verenvuoto (muualla kuin silmässä)	2,1	5,8		

Liite: Hakustrategiat

HAKU I helmi-maaliskuu 2007

Tietokannat: Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) Daily Update

- 1 exp Macular Degeneration/ (4 950)
- 2 macular degeneration.mp. (4 872)
- 3 exp Vascular Endothelial Growth Factors/ (14 070)
- 4 vegf.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (13 381)
- 5 vascular endothelial growth factor\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word,subject heading word] (18 024)
- 6 pegaptanib.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (84)
- 7 lucentis.mp. (8)
- 8 Ranibizumab.mp. (44)
- 9 Macugen.mp. (18)
- 10 avastin.mp. (158)
- 11 bevacizumab.mp. (692)
- 12 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (19 368)
- 13 1 or 2 (5 976)
- 14 12 and 13 (334)
- 15 limit 14 to humans (296)
- 16 limit 15 to evidence based medicine reviews (1)
- 17 limit 15 to randomized controlled trial (12)
- 18 limit 15 to systematic reviews (8)
- 19 limit 15 to meta analysis (1)
- 20 limit 15 to (clinical trial, all or consensus development conference or controlled clinical trial or guideline or multicenter study or practice guideline or "review") (124)
- 21 evaluation studies.mp. or exp Evaluation Studies/ (356 831)
- 22 evaluation study.mp. (643)
- 23 research design.mp. or exp Research Design/ (123 947)
- 24 evidence-based medicine.mp. or Evidence-Based Medicine/ (23 889)
- 25 16 or 17 or 18 or 19 or 20 (126)
- 26 15 and (21 or 22 or 23 or 24) (54)
- 27 25 or 26 (144)
- 28 evidence based medicine.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (23 889)
- 29 randomized controlled trial.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (134 859)
- 30 systematic.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (41 203)
- 31 meta analysis.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (20 332)
- 32 clinical trial.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (247 911)
- 33 guideline.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (24 212)
- 34 multicenter study.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (63 377)
- 35 evaluation study\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (643)
- 36 14 and (28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35) (38)
- 37 36 and human\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (38)
- 38 27 or 37 (144)

Tietokanta: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <1st Quarter 2007>

- 1 exp Macular Degeneration/ (391)
- 2 macular degeneration.mp. (390)
- 3 exp Vascular Endothelial Growth Factors/ (0)
- 4 vegf.mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword] (155)
- 5 vascular endothelial growth factor\$.mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword] (208)
- 6 pegaptanib.mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword] (7)
- 7 lucentis.mp. (1)
- 8 Ranibizumab.mp. (4)
- 9 Macugen.mp. (0)
- 10 avastin.mp. (4)
- 11 bevacizumab.mp. (34)
- 12 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (242)
- 13 1 or 2 (521)
- 14 12 and 13 (14)
- 15 from 14 keep 1-14 (14)

Liite: Hakustrategiat (s. 2)

No.	Tietokanta	Hakusana	Tulokset
1	EMED	(macula\$ NEAR degeneration\$).TI,AB	3 793
2	EMED	ARMD\$.TI,AB	337
3	EMED	AMD\$.TI,AB	2 300
4	EMED	1 OR 2 OR 3	4 902
5	EMED	macula\$ NEAR degeneration\$	5 994
6	EMED	ARMD\$	348
7	EMED	AMD\$	4 936
8	EMED	5 OR 6 OR 7	9 644
9	EMED	(vascular ADJ endothelial ADJ growth ADJ factor\$2).TI,AB	13 946
10	EMED	VEGF\$.TI,AB	13 956
11	EMED	vasculotropin\$.TI,AB.	0
12	EMED	9 OR 10 OR 11	17 055
13	EMED	vascular ADJ endothelial ADJ growth ADJ factor\$2	14 002
14	EMED	VEGF\$	13 997
15	EMED	vasculotropin\$	22 734
16	EMED	13 OR 14 OR 15	24 111
17	EMED	(macugen\$ OR pegaptanib\$).TI,AB	85
18	EMED	(lucentis\$ OR ranibizumab\$).TI,AB	44
19	EMED	(avastin\$ OR bevacizumab\$).TI,AB	652
20	EMED	17 OR 18 OR 19	743
21	EMED	macugen\$ OR pegaptanib\$	371
22	EMED	lucentis\$ OR ranibizumab\$	204
23	EMED	avastin\$ OR bevacizumab\$	3 023
24	EMED	21 OR 22 OR 23	3 287
25	EMED	12 OR 20	17 480
26	EMED	16 OR 24	26 057
27	EMED	4 AND 25	261
28	EMED	8 AND 26	623
29	EMED	27 AND CLINICAL-TRIAL# AND HUMAN=YES	90
30	EMED	29 AND AT=ARTICLE	32
31	EMED	limit set 30 YEAR > 2004	24
32	EMED	28 AND CLINICAL-TRIAL# AND HUMAN=YES	279
33	EMED	32 AND AT=ARTICLE	61
34	EMED	limit set 33 YEAR > 2004	45

Liite: Hakustrategiat (s. 3)

HAKU II kesäkuu 2007

Tietokannat: Ovid MEDLINE(R) <1950 to June Week 2 2007>

1	(AMD or ARMD).tw. (3 078)
2	exp Macular Degeneration/ (8 546)
3	macular degeneration.tw. (5 591)
4	1 or 2 or 3 (11114)
5	exp Vascular Endothelial Growth Factors/ (17 174)
6	vegf\$.tw. (16 693)
7	vascular endothelial growth factor\$.tw. (16 628)
8	(pegaptanib or lucentis or macugen or avastin or bevacizumab or ranibizumab).tw. (906)
9	5 or 6 or 7 or 8 (22 777)
10	4 and 9 (508)
11	limit 10 to yr="2006 - 2007" (272)
12	exp "Costs and Cost Analysis"/ (129 907)
13	cost effective\$.ti,ab. (39 073)
14	cost utility.ti,ab. (1 035)
15	economic evaluation.ti,ab. (2 451)
16	Economics, Nursing/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics, Hospital/ or Economics, Pharmaceutical/ (31 115)
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16 (170 232)
18	11 and 17 (10)
19	from 18 keep 1-10 (10)

Tiedonhaku: Intravitreal injections for AMD

Numero: 10/07

Tietokannat: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations (prem), Ovid MEDLINE(R) Daily Update (mesx)

Hakuaika: 26.6.2007

Hakuprofiili

- 1 (macula\$ adj2 (degenerat\$ or deteriorat\$)).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw] (208)
- 2 ((wet or neovascula\$) and (AMD or ARMD)).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw] (50)
- 3 1 or 2 (209)
- 4 Vascular Endothelial Growth Factor\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw] (943)
- 5 vegf\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw] (1 068)
- 6 (inhibit\$ or antagon\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw] (27 311)
- 7 4 or 5 (1273)
- 8 6 and 7 (532)
- 9 (monoclonal adj2 antibod\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw] (1 733)
- 10 angiotensin\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw] (1 169)
- 11 9 and 10 (6)
- 12 (lucentis or ranibizumab or avastin or bevacizumab or pegaptanib or macugen).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw] (157)
- 13 ((new or intravitre\$ or ophthalmic or injection) and (therap\$ or treatment\$ or interventio\$ or medic\$ or drug or drugs)).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw] (14 483)
- 14 8 or 11 or 12 or 13 (15 000)
- 15 3 and 14 (64)
- 16 (cost\$ or econom\$ or pharmacocon\$ or fee? or charg\$ or price? or pricing).mp. or value\$.ti. (25 548)
- 17 15 and 16 (5)