

18. Finger PT, Gelman YP, Berson AM, Szechter A. Palladium-103 plaque radiation therapy for macular degeneration: results of a 7 year study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1497-1503
19. Saric B, Sikic J, Katusic D, Vukojevic N. Brachytherapy—optional treatment for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Coll Antropol* 2001;25 Suppl:89-96
20. Kirwan JF, Constable PH, Murdoch IE, Khaw PT. Beta irradiation: new uses for an old treatment: a review. *Eye (Lond)* 2003;17:207-215
21. Hokkanen J, Heikkonen J, Holmberg P. Theoretical calculations of dose distributions for beta-ray eye applicators. *Med Phys* 1997;24:211-213
22. Avila MP, Farah ME, Santos A, et al. Twelve-month short-term safety and visual-acuity results from a multicentre prospective study of epiretinal strontium-90 brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009;93:305-309
23. Avila MP, Farah ME, Santos A, et al. Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study of intraocular, epiretinal radiation therapy for the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD. *Retina* 2009;29:157-169
24. Archer DB, Gardiner TA. Ionizing radiation and the retina. *Curr Opin Ophthalmol* 1994;5:59-65
25. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:765-773
26. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:609-614
27. Mauget-Faysse M, Coquard R, Francais-Maury C, et al. Radiothérapie dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge: facteurs de risque de survenue des complications, prévention et traitement des effets secondaires. *J Fr Ophtalmol* 2000;23:127-136
28. Kumar B, Palimar P. Accelerated radiation retinopathy in diabetes and pregnancy. *Eye* 2000;14 ( Pt 1):107-108
29. Logani S, Cho AS, Ali BH, et al. Single-dose compared with fractionated-dose radiation of the OM431 choroidal melanoma cell line. *Am J Ophthalmol* 1995;120:506-510
30. Chakravarthy U. Radiotherapy for choroidal neovascularisation of age-related macular degeneration: a fresh perspective. *Eye (Lond)* 2000;14 ( Pt 2):151-154
31. Rizzo S, Belting C, Genovesi-Ebert F, di Bartolo E. Incidence of retinal detachment after small-incision, sutureless pars plana vitrectomy compared with conventional 20-gauge vitrectomy in macular hole and epiretinal membrane surgery. *Retina* 2010;30:1065-1071
32. Laude A, Tan LE, Wilson CG, et al. Intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration and inter-individual variations in vitreous pharmacokinetics. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:466-475

## Stellungnahme

### Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zum Einsatz von Bevacizumab in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie

Stand: 20.12.2011

#### Kernaussagen der Stellungnahme

##### 1. Off-label-Charakter:

Der Einsatz von Bevacizumab in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie (ROP) stellt eine Off-label-Anwendung des Medikaments dar. Klinische Daten zu Langzeitverläufen, sowie zu potentiellen lokalen und systemischen Nebenwirkungen liegen bisher nur in Ansätzen vor. Die Entscheidung zur Therapie mit Bevacizumab kann daher in jedem Fall nur nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung der Eltern und in enger Abstimmung mit dem betreuenden Neonatologen erfolgen.

##### 2. Behandlungskriterien:

Die Kriterien für eine prinzipielle Behandlungsbedürftigkeit der ROP entsprechen der Definition in der aktuellen gemeinsamen Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands und der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin [14]. Die Injektion von Bevacizumab sollte nur in Zentren erfolgen, die auch die Therapie der ROP mittels Laserkoagulation durchführen können.

##### 3. Zone II:

Bei behandlungsbedürftiger ROP in der anterioren (peripheren) Zone II (Stadium 3 mit Plus-Symptomatik) ist weiterhin die retinale Laserkoagulation die Therapie der Wahl. Bei behandlungsbedürftiger ROP in der posterioren (zentralen) Zone II

(Stadium 3 mit Plus-Symptomatik) sind Laserkoagulation und die Injektion von Bevacizumab nach aktuellem Forschungsstand ähnlich wirksam, so dass auch hier bis zum Vorliegen weiterer Studiendaten eine Therapie mittels Laserkoagulation und nur in Ausnahmefällen eine Injektion von Bevacizumab empfohlen wird.

##### 4. Zone I:

Bei behandlungsbedürftiger ROP in Zone I (Stadien 1 bis 3 mit Plus-Symptomatik und Stadium 3 ohne Plus-Symptomatik) scheint nach derzeitiger Datenlage die Therapie mit Bevacizumab therapeutisch sinnvoll. Als alternative Behandlungsform ist weiterhin die Laserkoagulation möglich.

##### 5. Stadium 4 und 5:

Bei ROP im Stadium 4 und 5 ist die Datenlage zur intravitrealen Injektion von Bevacizumab derzeit für eine Empfehlung nicht ausreichend. In Einzelfällen wurde eine Zunahme der vitreoretinalen Traktionen nach Injektion von Bevacizumab in diesen fortgeschrittenen Stadien der ROP beschrieben.

##### 6. Kombinationstherapie:

Eine zeitgleiche Kombination der Injektion von Bevacizumab mit einer Laserkoagulation als Ersttherapie der ROP erscheint nicht sinnvoll.

##### 7. Durchführung der Therapie:

Für die intravitreale Injektion von Bevacizumab bei Frühgeborenen existieren bisher noch kei-

ne Dosisfindungsstudien. Jedoch ist nach derzeitiger Datenlage die Wirksamkeit von 0,625 mg (0,025 ml) Bevacizumab belegt. Höhere Dosen sollten nicht verwendet werden. Ob möglicherweise auch geringere Dosen wirksam sind, wird derzeit in Studien untersucht. Die Injektion sollte in einem Limbusabstand von 1,0 bis 2,0 mm erfolgen. In der Regel wird die Injektion in Tropfanästhesie und Sedierung oder in Intubationsnarkose durchgeführt. Es wird eine 30- oder 31-Gauge-Injektionsnadel von maximal 13 mm Länge verwendet. Die Injektion erfolgt unter sterilen Bedingungen unter bestmöglicher Berücksichtigung der Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Durchführung intravitrealer Injektionen [6].

**8. Nachkontrollen:**

Nachkontrollen mit funduskopischer Netzhautuntersuchung in Mydriasis sollten mindestens einmal innerhalb der ersten drei Tage nach Injektion zum Ausschluss einer Endophthalmitis, danach zumindest ein und zwei Wochen nach Injektion zum Ausschluss einer Krankheitsprogression durchgeführt werden. Die anschließenden Untersuchungsintervalle richten sich nach dem Effekt der Therapie

und dem Vaskularisationsgrad der peripheren Netzhaut. Da in Studien neu aufgetretene Rezidive noch Monate nach Injektion beobachtet wurden und da nach Injektion die Netzhautperipherie nicht immer komplett vaskularisiert wird, muss nach derzeitiger Studienlage nachkontrolliert werden, bis entweder eine vollständige Vaskularisation der peripheren Netzhaut oder ein über mehrere Nachkontrollen stabiler Netzhautbefund beobachtet wird. Ein definiertes Kontrollschema für diese und die weiteren Kontrollen liegt derzeit noch nicht vor, so dass der betreuende Augenarzt die Intervalle individuell festlegen muss.

**9. Rezidivbehandlung:**

Sowohl nach Laserkoagulation als auch nach Injektion mit Bevacizumab kann ein unzureichender Therapieeffekt oder ein Rezidiv beobachtet werden. Während nach Laserbehandlung eine erneute Therapie gegebenenfalls bereits nach einigen Tagen oder Wochen notwendig sein kann, ist dieses Intervall nach Behandlung mit Bevacizumab typischerweise länger. Kommt es nach Bevacizumab zu einem Rezidiv, muss individuell entschieden werden, ob eine Wiederholung der Behandlung oder der Wechsel auf eine andere Therapieform sinnvoll ist.

**Stellungnahme**

**1 Einleitung und Definitionen**

Diese Stellungnahme dient der Bewertung der klinischen Evidenz zum Einsatz der intravitrealen Injektion von Bevacizumab (Avastin®; IVA) in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie (retinopathy of prematurity, ROP), insbesondere in Abgrenzung zur etablierten Laserkoagulation (LK) der avaskulären Netzhautareale mit dem Argon- oder Diodenlaser [21, 28, 34]. Zum Einsatz anderer VEGF-hemmender Medikamente bei der ROP liegen bisher kaum klinische Daten vor, so dass hierzu im Rahmen dieser Stellungnahme keine Aussage getroffen werden kann.

Bevacizumab besitzt bisher weder eine Zulassung für die Anwendung am Auge, noch für den Einsatz bei Kindern [8]. Die Therapie der ROP mit Bevacizumab stellt somit eine Off-label-Anwendung des Medikaments dar. Klinische Daten zu funktionellen Ergebnissen, Langzeitverläufen, sowie möglichen lokalen und systemischen Nebenwirkungen liegen bisher nur in Ansätzen vor. Bekannt ist, dass bei ROP und anderen Augenkrankungen intravitreal injiziertes Bevacizumab in die systemische Zirkulation übergehen und so zu einer deutlichen Suppression der systemischen VEGF-Spiegel über Zeiträume von mehreren Wochen führen kann [23, 32]. Somit kann insbesondere beim frühgeborenen Kind eine Beeinflussung von Prozessen der Gewebe- und Organreife, bei denen VEGF involviert ist (z.B. Neurogenese, Lungenreife), bei momentan noch unzureichender klinischer Datenlage nicht ausgeschlossen werden. Ein Einsatz der IVA bei der ROP anstelle der etablierten LK sollte deshalb nur nach eingehender Abwägung der Argumente in Bezug auf den individuellen Patienten, in enger Abstimmung mit den behandelnden Ne-

onatalogen und nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung der Eltern erfolgen. Da in einigen Fällen eine ergänzende LK nach erfolgter IVA erforderlich werden kann, sollte die IVA außerdem nur an spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die über ausreichende Erfahrung in der Durchführung des ROP-Screenings und der Laserbehandlung der ROP verfügen.

**1.1 Einteilung der ROP**

Die Einteilung der ROP (Zonen und Stadien), sowie die Definition von Plus-Symptomatik und AP-ROP richten sich nach der revidierten Fassung der International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) aus dem Jahr 2005 [13].

**1.2 Behandlungsbedürftigkeit der ROP**

Die Kriterien für eine Behandlungsbedürftigkeit der ROP sind in der „Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen“ von DOG, Retinologischer Gesellschaft, BVA und Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrischer Intensivmedizin aus dem Jahr 2008 definiert und werden unverändert beibehalten [14].

**1.3 BEAT-ROP-Studie**

Mit dem Einsatz der medikamentösen VEGF-Inhibitoren in der Augenheilkunde steht für die ROP erstmals eine Therapieform zur Verfügung, die das Potential besitzt, nicht nur eine Rückbildung bestehender Neovaskularisationen, sondern auch eine Normalisierung und Fortsetzung der physiologischen Vaskularisierung der peripheren Netzhaut zu bewirken [28, 34]. Aufbauend auf einer Reihe von Fallberichten und unkontrollierten Fallserien untersucht die Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP)-Studie als bisher größte und einzige kontrollierte randomisierte Studie an 150 Kindern die Wirkung der IVA im Vergleich zur konventionellen LK. In einer ers-

Abkürzungen	
AP-ROP	Aggressive posteriore Frühgeborenenretinopathie (aggressive posterior retinopathy of prematurity)
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
ITN	Intubationsnarkose
IVA	Intravitreale Injektion von Bevacizumab (Avastin®)
LK	Laserkoagulation der avaskulären Netzhautareale mittels Dioden- oder Argonlaser
ROP	Frühgeborenenretinopathie (retinopathy of prematurity), auch Retinopathia praematurorum (RPM)
VEGF	Gefäßendothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)

ten im Frühjahr 2011 veröffentlichten Auswertung der Ergebnisse wurden die Rezidivraten nach einmaliger Behandlung bis zu einem postmenstruellen Alter von 54 Wochen verglichen [25]. Hierbei zeigte sich bei ROP in Zone I ein statistisch signifikanter Vorteil der IVA gegenüber der LK (Rezidivrate 6% vs. 42%), während bei ROP in Zone II kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar war. Funktionelle Daten der behandelten Kinder wurden bisher nicht veröffentlicht.

## 2 Therapieempfehlungen

Bezüglich der Art der therapeutischen Intervention kann bei noch fehlenden vergleichenden Studiendaten zu funktionellen Ergebnissen und Langzeitverläufen von IVA und LK bisher keine dieser beiden Therapieformen als überlegen bezeichnet werden. Sowohl die IVA, als auch die LK stellen mögliche Behandlungsoptionen dar, ohne dass eine allgemeingültige verbindliche Therapieempfehlung ausgesprochen werden kann. Allerdings gibt es bei der individuellen Therapieentscheidung einige Parameter, welche die Entscheidungsfindung erleichtern können. Hier spielt insbesondere die von der ROP betroffene Zone der Netzhaut eine wichtige Rolle.

### 2.1 ROP in Zone II (Stadium 3+)

In der BEAT-ROP-Studie wurden Kinder mit Erkrankung in Zone II nur dann eingeschlossen, wenn die ROP in der posterioren Zone II lokalisiert war [24]. Die Grenze zwischen der posterioren (zentralen) und der anterioren (peripheren) Zone II wird als Linie um die Papille mit einem Radius entsprechend dem dreifachen Abstand zwischen Papille und Fovea definiert. Bei ROP in der posterioren Zone II bestand hinsichtlich der Rezidivrate zwar eine Tendenz zugunsten der IVA, aber kein statistischer Unterschied zwischen IVA und LK, so dass hier hinsicht-

lich der Rezidivhäufigkeit beide Behandlungsformen als ähnlich wirksam angesehen werden können. Zur ROP in der anterioren Zone II liegen bisher noch kaum Daten hinsichtlich der Therapie mittels IVA vor. Angesichts der vergleichbaren Wirksamkeit von LK und IVA sowie der noch begrenzten klinischen Datenlage hinsichtlich der Nebenwirkungen und Langzeitverläufe der IVA wird deshalb bei behandlungsbedürftiger ROP sowohl in der posterioren als auch in der anterioren Zone II im Regelfall weiterhin eine Therapie mittels LK und nur im Ausnahmefall eine IVA empfohlen. Eine solche Ausnahme kann das Vorliegen einer aggressiven posterioren ROP (AP-ROP) sein. Allerdings liegen zur AP-ROP bisher ebenfalls nur sehr begrenzte Daten zum Einsatz der IVA vor [31, 36].

### 2.2 ROP in Zone I (Stadium 1+, 2+ und 3+/-)

Die ROP in Zone I unterscheidet sich von der ROP in Zone II durch ein schlechteres Ansprechen auf die LK mit einer deutlich höheren Rezidivrate [24] und möglicherweise sogar durch unterschiedliche zugrundeliegende Krankheitsprozesse [9]. Im Gegensatz zur posterioren Zone II zeigte sich in der BEAT-ROP-Studie für die Zone I eine signifikant niedrigere frühe Rezidivrate nach IVA verglichen mit LK (6% vs. 42%), bei einem bisher veröffentlichten Nachbeobachtungszeitraum bis zur 54. Woche postmenstruellen Alters (Alter ab dem ersten Tag der letzten Menstruation der Mutter, im Gegensatz zum postnatalen Alter) [24]. Zudem sind bei LK in Zone I ausgeprägte Gesichtsfeldeinschränkungen zu erwarten, während die IVA eine Fortsetzung der Vaskularisierung der peripheren Netzhaut ermöglicht und Gesichtsfeldeinschränkungen somit möglicherweise vermindern kann. Angesichts dieser Vorteile erscheint nach derzeitiger Datenlage bei behandlungsbedürftiger ROP in Zone I (alle

Stadien mit Plus-Symptomatik und Stadium 3 ohne Plus-Symptomatik) die Off-label-Therapie mittels IVA therapeutisch sinnvoll. Funktionelle Langzeitergebnisse für die IVA stehen derzeit allerdings noch aus; ebenso fehlen Daten zu möglichen systemischen Nebenwirkungen. Die Entscheidung zur Behandlung mittels IVA muss daher nach den in der Einleitung genannten Kriterien auf individueller Basis getroffen werden. Als alternative Behandlungsform in Zone I ist auch weiterhin die LK möglich.

### 2.3 ROP im Stadium 4 bis 5

Aufgrund unzureichender Studiendaten können zur Behandlung der ROP in den Stadien 4 und 5 mittels IVA keine Empfehlungen gegeben werden. In diesen fortgeschrittenen Stadien der ROP scheint jedoch besondere Vorsicht geboten, da nach IVA im Stadium 4 in mehreren Fallberichten die rasche Entstehung einer ausgeprägten traktiven Vitreoretinopathie beschrieben wurde [12, 30, 38], ähnlich dem bekannten Effekt einer intravitrealen VEGF-Inhibition bei proliferativer diabetischer Retinopathie mit traktiven Veränderungen [3].

## 3 Durchführung der Therapie

Aufgrund des Off-label-Status von Bevacizumab in der ROP-Therapie und der beschränkten Anzahl von klinischen Studien sind Parameter zur Durchführung der Behandlung, wie z.B. Medikamentendosierung und Nachbehandlungskriterien, bisher nicht eindeutig definiert. Allerdings können aus den bisher veröffentlichten kleineren Studien und Fallserien die folgenden Anhaltspunkte zur IVA bei ROP abgeleitet werden.

### 3.1 Dosierung, Limbusabstand, Anästhesie

Die veröffentlichten Daten zur Durchführung einer IVA bei ROP sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Spanne der be-

schriebenen Dosierungen umfasst 0,312 - 1,25 mg, wobei die am häufigsten (in 159 von 223 veröffentlichten Fällen) verwendete Dosierung bei 0,625 mg Bevacizumab in 0,025 ml liegt, entsprechend der Hälfte der meistverwendeten Erwachsenenendosierung von 1,25 mg in 0,05 ml. Kritisch anzumerken ist, dass diese Dosierung empirisch gewählt wurde und bisher keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden. Die Tatsache, dass selbst bei einer Dosis von 0,312 mg Bevacizumab ein Rückgang der ROP beobachtet wurde [22], lässt vermuten, dass die optimale Dosis bei ROP niedriger als 0,625 mg liegen könnte. Höhere Dosierungen als 0,625 mg sollten nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht verwendet werden.

Für die Injektion wurde in den bisher veröffentlichten Studien meist ein Limbusabstand von 1,0 - 2,0 mm verwendet, der als gute Orientierung für eine sichere Pars-plana-Injektion bei Frühgeborenen gelten kann. Da die Längenzunahme der Pars plana im letzten Trimenon jedoch sowohl mit dem Alter, als auch mit der Bulbuslänge stark ansteigt [10], sollte das postmenstruelle Alter und der Reifungsgrad des individuellen Kindes bei der Wahl des Limbusabstands im Rahmen der obengenannten Grenzen mit berücksichtigt werden. Möglich ist auch eine transilluminationsteuerte Abstandsfindung [29]. Verwendet wird eine 30- oder 31-Gauge-Injektionsnadel von maximal 13 mm Länge. Unmittelbar nach erfolgter IVA sollte eine Funduskontrolle und bei Anzeichen einer druckbedingten Netzhautischämie eine Druckentlastung erfolgen.

Die intravitreale Injektion sollte nach Möglichkeit in einem OP-Saal bzw. sterilen Eingriffsraum durchgeführt werden. Bezüglich der Desinfektion muss in Absprache mit den betreuenden Neonatologen entschieden werden, ob wegen der bei Frühgeborenen erhöhten Gefahr einer jodinduzierten Hypothyreose mit jodfreien Desinfektionsmit-

Tab.1 Parameter der Durchführung der IVA in den bisher publizierten Studien.

Studie (chronologisch)	Bevacizumab-Dosierung	Limbusabstand	Narkose	Patientenzahl
Shah et al. [33]	0,75 mg (0,03 ml)	1 mm	Lokal	1
Travassos et al. [36]	0,75 mg (n.v.)	1,5 mm	Lokal + Sedierung	1
Chung et al. [5]	0,75 mg (0,03 ml)	1 mm	ITN <sup>1</sup>	1
Honda et al. [12]	0,4 mg (k.A.)	k.A.	ITN	1
Mintz-Hittner et al. [25]	0,625 mg (0,025 ml)	1,5 mm	Lokal + Sedierung <sup>2</sup>	11
Kusaka et al. [16]	0,5 mg (k.A.)	0,5 mm	ITN	14
Kong et al. [15]	0,5 mg (k.A.)	k.A.	k.A.	1
Lalwani et al. [18]	0,63 mg (0,03 ml)	k.A.	Lokal	3
Quiroz-Mercado et al. [30]	1,25 mg (0,05 ml) <sup>3</sup>	2 mm	ITN	13
Nonobe et al. [27]	0,75 mg (0,03 ml)	k.A.	ITN	6
Zepeda-Romero et al. [38]	0,4 mg (k.A.)	k.A.	ITN <sup>1</sup>	1
Kychenthal et al. [17]	0,625 mg (k.A.)	1 mm	Lokal <sup>4</sup>	8
Dorta et al. [7]	0,625 mg (k.A.)	1 mm	Lokal <sup>4</sup>	7
Law et al. [19]	0,75 mg (0,03 ml)	1 mm	Lokal + Sedierung	7
Altinsoy et al. [2]	0,75 mg (n.v.)	n.v.	n.v.	2
Lee et al. [20]	0,5 mg (0,02 ml)	k.A.	ITN <sup>1</sup>	8
Nazari et al. [26]	0,625 mg (0,025 ml)	1,5 mm	Lokal	8
Atchaneeyasakul et al. [4]	0,75 mg (k.A.)	k.A.	k.A.	1
Wu et al. [37]	0,625 mg (0,025 ml)	k.A.	Sedierung <sup>2</sup>	27
Hoang et al. [11]	0,75 mg (0,025 ml)	k.A.	Sedierung	1
Ahmed et al. [1]	0,625 mg (k.A.)	k.A.	ITN <sup>1</sup>	8
Mintz-Hittner et al. [24]	0,625 mg (0,025 ml)	2,5 mm	Lokal + Sedierung	75
Roohipoor et al. [31]	0,625 mg (0,025 ml)	1 mm	ITN	12
Lorenz [22]	0,312 mg (0,025 ml)	1,0 - 1,5 mm	Lokal + Sedierung <sup>2</sup>	6
	<b>Spanne:</b> <b>0,312 - 1,25 mg</b>	<b>Spanne:</b> <b>0,5 - 2,5 mm</b>		<b>Summe: 223</b>

<sup>1</sup>Eingriff kombiniert mit Laserkoagulation, <sup>2</sup>ITN falls Kind instabil, <sup>3</sup>Eingriff kombiniert mit Parazentese, <sup>4</sup>In Anästhesiebereitschaft, n.v. Publikation nicht verfügbar, k.a. keine Angaben, ITN Intubationsnarkose

teln (z.B. Octenisept®, Lavasept®) desinfiziert werden soll. Die Injektion kann entweder in Tropfanästhesie, kombiniert mit einer Sedierung unter anästhesiologischer bzw. neonatologischer Aufsicht, oder alternativ in Intubationsnarkose durchgeführt werden.

### 3.2 Kombinationstherapie mit LK und IVA

In Einzelfallstudien wird über positive Effekte einer Kombinationstherapie von LK und IVA berichtet [1, 5, 20], wobei jedoch aufgrund des Fehlens von Kontrollen keine vergleichenden Aussagen in Bezug auf die Monotherapie möglich sind. Da sich durch

eine geeignete Monotherapie bereits in den meisten Fällen ein ausreichender Therapieerfolg erreichen lässt [24], erscheint eine Kombinationstherapie zur Steigerung des Therapieeffekts im Regelfall nicht notwendig. Eine Kombinationstherapie würde außerdem die Nachteile beider Monotherapien addieren, insbesondere die LK-induzierten Gesichtsfeldausfälle und die potentiellen systemischen Nebenwirkungen der IVA. Da die LK zu einer vorübergehenden Störung der äußeren Blut-Retina-Schranke führt, kann zudem spekuliert werden, dass es bei einer Kombinationstherapie zu einem vermehrten Austreten von Bevaci-

zumab in die Zirkulation, verbunden mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen, kommen könnte. Bis zum Vorliegen von entsprechenden Studienergebnissen erscheint somit aus den genannten theoretischen Erwägungen insbesondere bei der Ersttherapie der ROP eine Kombination von LK und IVA gegenüber der Monotherapie nicht sinnvoll.

### 3.3 Nachkontrolle nach Therapie

Nach erfolgter IVA sollte mindestens eine Kontrolle zum Abschluss behandlungsassoziierter Komplikationen innerhalb der ersten drei Tage nach Interven-

tion stattfinden. Da es sich bei der IVA um einen intraokularen Eingriff handelt, muss bei dieser Kontrolle besonders auf Zeichen einer Endophthalmitis geachtet werden. Darüber hinaus sollte zumindest orientierend der Augendruck und die retinale Perfusion kontrolliert sowie eine Linsenverletzung und eine Netzhautablösung ausgeschlossen werden. Die nächsten Kontrollen sollten mindestens einmal pro Woche in den ersten beiden Wochen nach Injektion erfolgen. Ein besonderes Augenmerk muss bei diesen Kontrollen neben behandlungsassozierten Komplikationen auf eine mögliche

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Krankheitsprogression trotz Injektion gelegt werden.

Die anschließenden Untersuchungsintervalle richten sich nach dem Effekt der Therapie und dem Vaskularisationsgrad der peripheren Netzhaut. Da Rezidive nach IVA noch sehr viel später als nach LK auftreten können (entsprechend den Ergebnissen der BEAT-ROP-Studie mindestens bis zu einem postmenstruellen Alter von 54 Wochen [24]) und da nach IVA die Netzhautperipherie nicht immer komplett vaskularisiert wird, muss nach derzeitiger Studienlage nachkontrolliert werden, bis entweder eine vollständige Vaskularisation der peripheren Netzhaut oder ein über mehrere Nachkontrollen stabiler Netzhautbefund beobachtet wird. Die Intervalle und Dauer dieser Langzeitkontrollen muss der betreuende Augenarzt dem individuellen Krankheitsbild und -verlauf anpassen.

### 3.4 Unzureichendes Therapieansprechen und Rezidive

Sowohl nach LK als auch nach IVA ist sowohl ein unzureichendes Primäransprechen als auch das spätere Auftreten von Rezidiven eines behandlungsbedürftigen Stadiums nach anfänglicher Regression beschrieben worden [18, 37]. In solchen Fällen kann als Zweittherapie nach LK eine Ergänzung der LK in noch nicht ausreichend koagulierten avaskulären Arealen erfolgen. Alternativ ist, insbesondere bei bereits maximaler Laserkoagulation, eine sekundäre Behandlung mit Bevacizumab möglich.

Auch nach IVA kann es zu einer unzureichenden Regression der proliferativen Veränderungen oder zu einem späteren Wiederauftreten proliferativer Veränderungen kommen. Als Zweittherapie nach IVA muss, unter anderem abhängig vom zeitlichen Abstand zur vorangegangenen Injektion, entschieden werden, ob eine Wiederholung der IVA oder der Wechsel auf eine andere Therapieform

sinnvoll ist. Eine erfolgreiche LK als Zweittherapie nach IVA wurde beschrieben [31, 37]. Daten zur wiederholten Injektion von Bevacizumab liegen dagegen derzeit nur in begrenztem Umfang vor [18, 35]. Auch für die zweite Injektion müssen die Gefahr des Bevacizumab-induzierten Fortschreitens traktiver Netzhautablösungen im Stadium 4 und 5 der ROP sowie mögliche systemische Nebenwirkungen beachtet werden. Um eine Akkumulation von intravitrealem Bevacizumab sowie eine erhöhte systemische Exposition zu vermeiden, sollten erneute Injektionen in kurzem zeitlichem Abstand nach Möglichkeit vermieden werden.

### Redaktionskomitee

(Offenlegung von Interessenkonflikten:

Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien; Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten)

**Priv.-Doz. Dr. med. Tim U. Krohne**, Bonn (federführend; Kat. 1: Novartis; Kat. 2: Novartis)

**Dr. med. Andreas Stahl**, Freiburg (federführend; Kat. 1: Novartis; Kat. 2: Novartis)

**Priv.-Doz. Dr. med. Sabine Aisenbrey**, Tübingen (Kat. 1: Bayer Healthcare; Kat. 2: Novartis, Bayer Healthcare)

**Prof. Dr. med. Bernd Bertram**, Aachen (Kat. 1: Keine; Kat. 2: Keine)

**Prof. Dr. med. Heinrich Gerding**, Olten/Schweiz (Kat. 1: Novartis; Kat. 2: Novartis, Bayer Healthcare, Allergan)

**Prof. Dr. med. Horst Helbig**, Regensburg (Kat. 1: Alcon, Allergan, Bayer Healthcare, Novartis, Pfizer; Kat. 2: Allergan, MSD, Novartis, Pfizer)

**Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Jandeck**, Frankfurt (Kat. 1: Keine; Kat. 2: Keine)

**Prof. Dr. med. Ulrich Kellner**, Siegburg (Kat. 1: Novartis; Kat. 2: Grünenthal, Novartis)

**Prof. Dr. med. Wolf A. Lagrèze**, Freiburg (Kat. 1: Keine; Kat. 2: Allergan, Merz, Novartis, Pfizer)

**Prof. Dr. med. Birgit Lorenz**, Gießen (Kat. 1: Novartis, Pfizer, Thea Pharma, ICare; Kat. 2: Novartis, Clarity)

**Dr. med. Philipp S. Mütther**, Köln (Kat. 1: Keine; Kat. 2: Keine)

**Prof. Dr. med. Johann Roeder**, Kiel (Kat. 1: Bayer Healthcare, Novartis; Kat. 2: Novartis, Bayer Health Care)

**Prof. Dr. med. Volker Seiberth**, Osnabrück (Kat. 1: Keine; Kat. 2: Keine)

Die Inhalte der Stellungnahme beruhen auf den Ergebnissen des Workshops "Frühgeborenenretinopathie", der von den beteiligten Fachgesellschaften am 29.9.2011 im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Berlin ausgerichtet wurde.

### Literatur

- Ahmed AE, Channa R, Durrani J et al. (2010) Early experience with intravitreal bevacizumab combined with laser treatment for retinopathy of prematurity. Middle East Afr J Ophthalmol 17:264-267
- Altinsoy HI, Mutlu FM, Gungor R et al. (2010) Combination of Laser Photocoagulation and Intravitreal Bevacizumab in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, Epub ahead of print
- Arevalo JF, Maia M, Flynn HW, Jr. et al. (2008) Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol 92:213-216
- Atchaneeyasakul LO, Trinavarat A (2010) Choroidal ruptures after adjuvant intravitreal injection of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. J Perinatol 30:497-499

- Chung EJ, Kim JH, Ahn HS et al. (2007) Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 45:1727-1730
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) (2007) Empfehlung für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI). Verfügbar unter [http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/DOG\\_Empfehlung\\_Intravitreale\\_Injektionen.pdf](http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/DOG_Empfehlung_Intravitreale_Injektionen.pdf) (aufgerufen am 17.07.2011)
- Dorta P, Kychenthal A (2010) Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). Retina 30:S24-31
- European Medicines Agency (EMA) (2011) Avastin: European public assessment report - Product information. Verfügbar unter [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf) (aufgerufen am 17.07.2011)
- Flynn JT, Chan-Ling T (2006) Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. Am J Ophthalmol 142:46-59
- Hairston RJ, Maguire AM, Vitale S et al. (1997) Morphometric analysis of pars plana development in humans. Retina 17:135-138
- Hoang QV, Kiernan DF, Chau FY et al. (2010) Fluorescein angiography of recurrent retinopathy of prematurity after initial intravitreal bevacizumab treatment. Arch Ophthalmol 128:1080-1081
- Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y et al. (2008) Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 46:1061-1063
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005) The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 123:991-999
- Jandeck C, Kellner U, Lorenz B et al. (2008) Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. Ophthalmologie 105:955-963
- Kong L, Mintz-Hittner HA, Penland RL et al. (2008) Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: a morphologic study. Arch Ophthalmol 126:1161-1163

16. Kusaka S, Shima C, Wada K et al. (2008) Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 92:1450-1455
17. Kychenthal A, Dorta P (2010) Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina* 30:532-36
18. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG et al. (2008) Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 28:513-18
19. Law JC, Recchia FM, Morrison DG et al. (2010) Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 14:6-10
20. Lee JY, Chae JB, Yang SJ et al. (2010) Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:1257-1262
21. Lorenz B (2008) Aktuelle augenärztliche Aspekte der akuten Retinopathie praematurorum. *Ophthalmologie* 105:1092-1100
22. Lorenz B (2011) Kommentar: Anti-VEGF-Einsatz gut abwägen. *Klin Monbl Augenheilkd* 225:488-490
23. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M et al. (2010) Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 94:1215-1218
24. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ (2011) Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 364:603-615
25. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR, Jr. (2008) Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 28:831-838
26. Nazari H, Modarres M, Parvaresh MM et al. (2010) Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:1713-1718
27. Nonobe NI, Kachi S, Kondo M et al. (2009) Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 29:579-585
28. Oberacher-Velten IM, Helbig H (2010) VEGF-Antikörper in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie. *Klin Monbl Augenheilkd* 227:694-700
29. Patel CK, Walker NJ, Kam JK (2010) A new, theoretically safer method of intravitreal injection of bevacizumab in progressive retinopathy of prematurity using scleral transillumination. *Br J Ophthalmol* 94:1107-1109
30. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML et al. (2008) Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 28:519-25
31. Roohipour R, Ghasemi H, Ghassemi F et al. (2011) Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249:1295-301
32. Sato T, Wada K, Arahori H et al. (2011) Serum Concentrations of Bevacizumab (Avastin) and Vascular Endothelial Growth Factor in Infants With Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol*, Epub ahead of print
33. Shah PK, Narendran V, Tawansy KA et al. (2007) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 55:75-76
34. Stahl A, Agostini H, Jandek C et al. (2011) Pharmakologische Therapie der Frühgeborenenretinopathie. *Ophthalmologie* 108:777-787
35. Suk KK, Berrocal AM, Murray TG et al. (2010) Retinal detachment despite aggressive management of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 47 Online:e1-4
36. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P et al. (2007) Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 38:233-237
37. Wu WC, Yeh PT, Chen SN et al. (2011) Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. *Ophthalmology* 118:176-183
38. Zepeda-Romero LC, Liera-Garcia JA, Gutierrez-Padilla JA et al. (2010) Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 24:931-933

## Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft trauert um ihr Ehrenmitglied

**Prof. Dr. Robert Arnold Crone**  
20.10.1918 – 18.01.2012

Wir verlieren mit Professor Crone einen der bedeutendsten Ophthalmologen, der durch seine wissenschaftlichen Beiträge und seine Ausstrahlung viel dazu beigetragen hat, die Brücken zwischen der niederländischen und der deutschen Ophthalmologie zu festigen. Seine herausragenden Forschungen auf dem Gebiet der Augenmotilität und des Binokularsehens waren und sind nach wie vor wegweisend. Seine Persönlichkeit und sein Vorbild sind uns Verpflichtung zu ehren dem Gedenken.

Für das Präsidium der DOG:

**Prof. Dr. med. Klaus-Peter Steuhl**  
Präsident der DOG

**Prof. Dr. med. Anselm Kampik**  
Generalsekretär der DOG