

Der Ophthalmologe

Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Frühgeborenenretinopathie

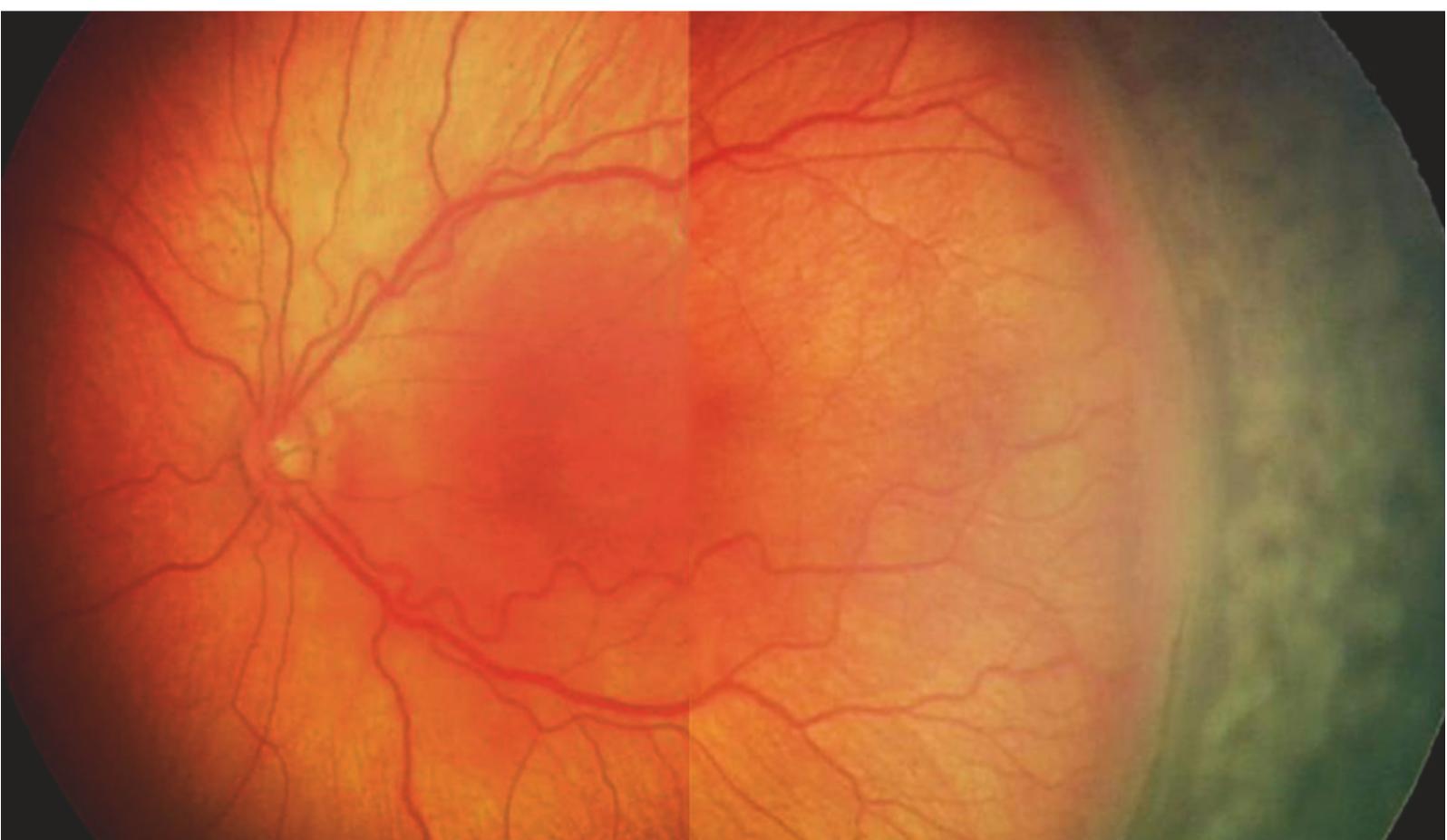
Aktuelle Entwicklungen in Therapie
und Epidemiologie

Indexed in Science Citation Index Expanded and Medline

 Trabekulektomie mit Mitomycin C

Konjunktivales Melanom. Standardisiertes
Vorgehen in Diagnostik, Therapie und
Nachsorge

**Intraokulare Entzündung
bei multipler Sklerose**



Ophthalmologie 2018 · 115:454–455
<https://doi.org/10.1007/s00347-018-0683-3>
 Online publiziert: 7. März 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018



T. U. Krohne

Universitäts-Augenklinik Bonn, Bonn, Deutschland

Frühgeborenenretinopathie

Aktuelle Entwicklungen in Therapie und Epidemiologie

An deutschen Krankenhäusern wurden im Jahr 2016 64.839 Kinder als Frühgeborene, also noch vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (Gestationsalter $\leq 36+6$ Wochen), entbunden (Daten: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen [IQTIG]). Dies entspricht einer Frühgeburtenrate von 8,4% aller Krankenhausgeburten. Zusammen mit der zunehmenden Anzahl der Geburten insgesamt ist auch die Anzahl der Frühgeborenen in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen. So erhöhte sich allein in den vergangenen 5 Jahren die Anzahl der in neonatologischen Fachabteilungen behandelten Frühgeborenen um 20% (Abb. 1).

» Die Anzahl der Frühgeborenen in Deutschland ist in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen

Bei 11.854 dieser Kinder wurde im Jahr 2016 ein augenärztliches Screening auf Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“ [ROP]) durchgeführt. Dabei wurde in 417 Fällen eine höhergradige ROP (Stadium 3–5) festgestellt, und 233 Kinder benötigten eine Therapie der ROP. Interessierte können diese und andere relevante Daten zu Frühgeburtslichkeit und ROP in Deutschland in den Bundesauswertungen des IQTIG (www.iqtig.de/qs-verfahren/) und, aufgetrennt für die einzelnen neonatologischen Fachabteilungen in Deutschland, im Informationsportal des IQTIG (www.perinatalzentren.org) einsehen. Zu der zusätzlichen Zahl

von Frühgeborenen, die außerhalb von neonatologischen Fachabteilungen augenärztlich untersucht oder behandelt wurden, liegen dagegen bisher keine bundesweit einheitlich erfassten Daten vor.

Von den 233 vom IQTIG erfassten ROP-Behandlungen im Jahr 2016 erfolgte die überwiegende Zahl (123 Fälle, 53%) mittels intravitrealer Anti-VEGF („vascular endothelial growth factor“)-Therapie, die übrigen mit Laserkoagulation, Operation oder sonstigen Verfahren. Dieser hohe Wert ist bemerkenswert, da die erste prospektive randomisierte Studie zur Anti-VEGF-Therapie der ROP (BEAT-ROP-Studie) gerade einmal 5 Jahre vorher veröffentlicht wurde. Angesichts der raschen Verbreitung dieser neuen Therapieoption der ROP ist die genaue Kenntnis der aktuellen Forschungsergebnisse zu ih-

ren Anwendungsgebieten und -grenzen, Komplikationsrisiken und Langzeiteffekten für den behandelnden Augenarzt von zunehmender klinischer Relevanz.

Im vorhergehenden Leitthema „Frühgeborenenretinopathie“ in *Der Ophthalmologie* 12/2012 haben wir bereits die Grundlagen von Pathogenese, Screening und Therapie der ROP umfassend dargestellt [1–4]. Aufbauend auf diesen weiterhin aktuellen Übersichtsarbeiten werden in dem vorliegenden Leitthema die neuen Entwicklungen zur Therapie und Epidemiologie der ROP erläutert. Zunächst gibt A. Stahl einen Überblick über die aktuellen Studienergebnisse zur Anti-VEGF-Therapie der ROP, insbesondere auch der kürzlich veröffentlichten CARE-ROP-Studie zur Wirksamkeit von Ranibizumab. Anschließend beschreiben T.U. Krohne et al. den aktuellen Kenntnisstand zu den Langzeiteffekten

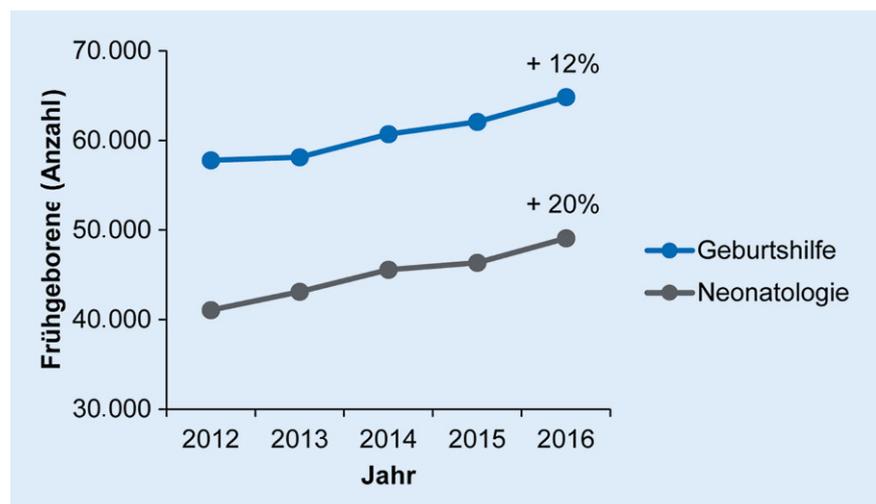


Abb. 1 ▲ Die Anzahl der Frühgeborenen in Deutschland ist über die vergangenen 5 Jahre kontinuierlich angestiegen. Dargestellt sind die Zahlen aller an deutschen geburtshilflichen bzw. neonatologischen Fachabteilungen behandelten Frühgeborenen, erhoben vom Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG)

der Anti-VEGF-Therapie der ROP und den resultierenden Konsequenzen für die klinische Anwendung. Die Originalarbeit von *P.P. Larsen et al.* beleuchtet dann anhand von ROP-Screeningergebnissen deutscher Universitätskliniken die Trends der ROP-Inzidenz über die letzten Jahre. Schließlich stellt die Originalarbeit von *J. Walz et al.* die aktuelle Auswertung der im Retina.net-ROP-Register erfassten Daten zur ROP-Behandlung in Deutschland dar.

Ich danke allen Autoren für ihre engagierte Mitarbeit an diesem Leitthema und hoffe, dass wir Ihnen als Leser mit den folgenden Beiträgen interessante und praxisrelevante Einblicke in die neuen Entwicklungen der augenärztlichen Versorgung der ROP bieten können



Korrespondenzadresse



Prof. Dr. T. U. Krohne
 Universitäts-Augenklinik
 Bonn
 Ernst-Abbe-Str. 2,
 53127 Bonn, Deutschland
 krohne@uni-bonn.de

Interessenkonflikt. T.U. Krohne: Alimera Sciences, Bayer, Heidelberg Engineering, Novartis.

Literatur

1. Krohne TU (2012) Retinopathy of prematurity: current aspects of pathogenesis, diagnostics and therapy. *Ophthalmologie* 109:1173–1173. <https://doi.org/10.1007/s00347-012-2615-y>
2. Krohne TU, Aisenbrey S, Holz FG (2012) Current therapeutic options in retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie* 109:1189–1197. <https://doi.org/10.1007/s00347-012-2618-8>
3. Oberacher-Velten I, Segerer H, Helbig H (2012) Ophthalmological screening for retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie* 109:1182–1188. <https://doi.org/10.1007/s00347-012-2617-9>
4. Stahl A, Lagrèze WA, Agostini HT (2012) Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie* 109:1174–1181. <https://doi.org/10.1007/s00347-012-2616-x>



22. Münchner Schwindel-Seminar: Grundlagen und Aktuelles Periphere, zentrale und funktionelle Schwindelsyndrome, Augenbewegungs- und Gangstörungen

Am 20. und 21. Juli 2018 findet das inzwischen 22. Münchner Schwindel-Seminar unter der Leitung von M. Strupp, M. Dieterich, A. Zwergal, M. Canis und T. Brandt statt. Es wird gemeinsam vom Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, der Neurologischen Klinik sowie der HNO-Klinik des Klinikums der LMU München organisiert.

Am ersten Tag der Veranstaltung finden zwei parallele Vortragsreihen statt:

1. Für Teilnehmer mit geringeren Vorkenntnissen werden systematisch die folgenden Themen dargestellt: Anatomie und Physiologie der vestibulären und okulomotorischen Systeme, Erhebung der Anamnese, klinische Untersuchung der beiden Systeme, apparative Untersuchungsverfahren sowie Übersichtsreferate zu peripheren, zentralen und funktionellen Erkrankungen.
2. Für Teilnehmer mit guten Vorkenntnissen werden die wichtigsten peripheren, zentralen und funktionellen Schwindelsyndrome mit deren aktuellen diagnostischen Kriterien und Behandlungsmöglichkeiten dargestellt sowie neue wissenschaftliche Aspekte besprochen.

Am zweiten Tag werden parallel Kurse mit praktischen „hands-on“-Übungen zur klinischen und apparativen Diagnostik und zur Therapie angeboten. Hier liegen die Schwerpunkte auf Augenbewegungsstörungen, Gangstörungen und Untersuchung der Haltungskontrolle, apparativen Untersuchungsverfahren wie Videokopfpuls-

test, Physiotherapie, Schwindel bei Kindern und der Psychotherapie des funktionellen Schwindels. Diese Kurse sind geeignet für Neurologen, HNO- und Augenärzte, Orthoptistinnen, Physiotherapeuten und MTAs. Sie sollen in die jeweiligen Untersuchungstechniken und Therapieverfahren einführen und Kenntnisse und praktische Fertigkeiten vertiefen (Dauer je 90 Min.).

Veranstalter:

Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, Neurologische Klinik und HNO-Klinik
 Klinikum der Universität München, Campus Großhadern
 Marchioninistraße 15, 81377 München

Anmeldung:

www.deutsches-schwindelzentrum.de
 Anmeldeschluss ist der 10. Juli 2018.



Andreas Stahl

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

Studienüberblick zur Frühgeborenenretinopathie

Aktueller Wissensstand und Ausblick

Erste klinische Studien

Die Frühgeborenenretinopathie stellt nach wie vor – trotz bedeutender Fortschritte in der neonatalen Intensivmedizin – eine der wichtigsten Erblindungsursachen im Kindesalter dar [1]. Die ersten prospektiv kontrollierten Studien zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie wurden in den späten 1980er-Jahren durchgeführt [2]. Dies bedeutet, dass die ersten in einer prospektiven Therapiestudie behandelten Patienten aktuell noch nicht einmal ihr 40. Lebensjahr erreicht haben. Selbst mit den ältesten Therapieverfahren zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie besteht also ein Überblick über gerade einmal eine Generation an Patienten.

» Die Studien CRYO-ROP und ETROP sind wichtige Grundlagen der Lasertherapie bei Frühgeborenenretinopathie

Das Ziel der ersten Behandlungsstudie, der CRYO-ROP-Studie, war die Verminderung der Erblindungsrate bei Kindern mit schwerer Frühgeborenenretinopathie. Die Ergebnisse der Studie belegten, dass durch Kryokoagulation der peripheren avaskulären Netzhaut in den als „threshold disease“ bezeichneten Stadien die Erblindungsrate um 50 % gegenüber der nichtbehandelten Kontrollgruppe reduziert wurde [2]. Als „threshold disease“ galt eine Frühgeborenenretinopathie Stadium 3+ in Zone I oder II über mindestens 5 zusammenhängende oder 8 nicht zusammenhängende Uhrzeiten.

Diese Stadien haben auch heute noch Bestand in den aktuellen Therapieempfehlungen zur Frühgeborenenretinopathie in Deutschland, allerdings ergänzt um die Stadien 1+, 2+ und 3– in Zone I sowie die erst später eingeführte Entität der aggressiv-posterioren „retinopathy of prematurity“ (AP-ROP) [3].

Anders als in Deutschland gelten in vielen anderen Ländern bereits frühere Stadien als Therapieindikation. Die Behandlungsempfehlungen dieser Länder berufen sich auf Ergebnisse der Studie Early Treatment of Retinopathy of Prematurity (ETROP) [4]. Diese Studie führte den Begriff der „pre-threshold disease“ ein und schloss unter dieser Definition bereits das Stadium 2+ in Zone II sowie alle Stadien 3+ in Zone II unabhängig von der Zahl der betroffenen Uhrzeiten ein. Außerdem wurde in der ETROP-Studie mit Laserkoagulation anstelle von Kryokoagulation behandelt. Die Ergebnisse zeigten in der Gruppe mit frühem Therapiebeginn (also bereits in den „Pre-Threshold-Stadien“) eine Reduktion der ungünstigen Visusergebnisse von 20 auf 14 % und eine Reduktion der ungünstigen strukturellen Ergebnisse von 16 auf 9 % gegenüber Augen, in denen erst bei Auftreten einer „threshold disease“ behandelt wurde [5]. Allerdings muss dabei zum einen bedacht werden, dass eine frühere Indikation zur Therapie auch ein niedrigeres Alter der Kinder bei der Behandlung bedeutet, was v. a. bei längerer Narkosedauer relevant sein kann. Und es muss abgewogen werden, dass nicht alle Kinder mit „pre-threshold disease“ auch tatsächlich zur „threshold disease“ voranschreiten, sondern dass es, v. a. im Stadium 2+ in Zone II auch selbstlimitierende

Verläufe gibt. Diese Abwägungen spielten eine Rolle bei der Erstellung der deutschen Screeningleitlinie und werden aktuell im Rahmen der Überarbeitung der Leitlinie erneut evaluiert. Die überarbeitete Screeningleitlinie der neonatologischen und ophthalmologischen Fachgesellschaften wird voraussichtlich im Laufe des Jahres 2018 erscheinen.

Laserkoagulation als evidenzbasierte Therapie

Basierend auf den genannten Studiendaten stellt die retinale Laserkoagulation das derzeit am besten dokumentierte Behandlungsverfahren der Frühgeborenenretinopathie dar. Die Behandlung der Patienten in der ETROP-Studie fand in den Jahren 2000–2002 statt [5]; die ersten Patienten dieser gut dokumentierten Kohorte erreichen demnach aktuell gerade die Volljährigkeit. Dies ist wichtig zu betonen, da alle neuen Therapieformen sich gegen die retinale Laserkoagulation behaupten müssen, gerade in Bezug auch auf ihre jeweiligen Langzeitergebnisse. Aufgrund der Tatsache, dass bei der Frühgeborenenretinopathie eine Behandlung erfolgt, lange bevor funktionelle Visus- oder Entwicklungsuntersuchungen durchgeführt werden können, ist der Faktor Zeit in der Nachkontrolle von besonderer Relevanz. Erste Aussagen zur pädiatrischen Entwicklung sind typischerweise im Alter von 2 Jahren, erste gut verlässliche Visusmessungen im Alter von 5 Jahren möglich. In den initialen Verlaufskontrollen nach Behandlung sind dagegen lediglich morphologische Veränderungen evaluierbar. Eine wichtige Erkenntnis der ETROP-Studie war, dass

nach Lasertherapie ungünstige morphologische und/oder funktionelle Verläufe in immerhin 55 % der in Zone I behandelten Kinder auftraten [5]. In der Untergruppe der Augen mit AP-ROP wurde sogar in der Hälfte der Fälle über ein Fortschreiten der Erkrankung zur traktiven Amotio berichtet. Diese Daten belegen, dass gerade für die schweren Erkrankungsverläufe in der zentralen Netzhaut ein dringender Bedarf zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten über die Laserkoagulation hinaus besteht.

Behandlung mit VEGF-Inhibitoren

Erste Fallberichte

Die erste Publikation zur Verwendung von Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) bei Frühgeborenenretinopathie erschien in Form eines Fallberichts im Jahre 2007 [6]. Allerdings bezog sich diese Beschreibung auf die intravitreale Injektion von Bevacizumab nach bereits erfolgter Lasertherapie bei AP-ROP. Kurz darauf erschien die erste kleine Fallserie über 3 Augen, die mit Bevacizumab als Monotherapie ebenfalls bei AP-ROP behandelt worden waren [7]. Der gesamte Erfahrungsschatz zur Anti-VEGF-Therapie bei Frühgeborenenretinopathie überblickt also derzeit maximal 11 Jahre, wobei die ersten Fallberichte und kleinen Fallserien sicherlich weit von den Qualitätsansprüchen an randomisierte kontrollierte Studien entfernt sind. Beispielsweise fand bis zum Jahr 2017 nie eine strukturierte Dosisfindungsstudie für VEGF-Inhibitoren bei der Frühgeborenenretinopathie statt.

» Empirisch wurde in den ersten Studien meist die halbe Erwachsenendosis Bevacizumab verwendet

Empirisch wurde in den ersten Studien meist die halbe Erwachsenendosis Bevacizumab verwendet, also 0,625 mg. Da die behandlungsbedürftige Frühgeborenenretinopathie aber in etwa 97 % der Fälle bilateral auftritt [8], wird ein Kind, das

Hier steht eine Anzeige.



zum Behandlungszeitpunkt meist etwa 2 kg Körpergewicht aufweist, bei diesem Vorgehen mit der vollen Erwachsenen-dosis Bevacizumab behandelt. Dies ist bedeutsam, da für erwachsene Patienten bekannt ist, dass eine einzige unilaterale Bevacizumabinjektion die systemischen VEGF-Spiegel über Wochen unter die Nachweisgrenze der üblichen Testverfahren supprimieren kann [9]. Sato et al. wiesen als erste nach, dass dies auch bei Frühgeborenen der Fall ist [10]. Dies wurde später von anderen Arbeitsgruppen bestätigt [11]. Auch wenn die Bedeutung einer solchen systemischen VEGF-Inhibition für die Entwicklung von Frühgeborenen nicht abschließend geklärt ist, so muss doch festgestellt werden, dass VEGF ein wesentlicher Wachstumsfaktor für die Organogenese von beispielsweise Gehirn und Lunge ist – beides Organe, die in diesem Entwicklungsalter noch nicht ausgereift sind.

BEAT-ROP-Studie

Das Akronym BEAT-ROP steht für „Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of ROP“ [12]. Der „angiogenic threat“ der Frühgeborenenretinopathie, auf den sich die Autoren der Studie beziehen, ist in **Abb. 1c** sehr gut exemplarisch illustriert: Es zeigt sich eine ausgeprägte Tortuositas und Dilatation der Gefäße am hinteren Pol sowie eine prominente und stark vaskularisierte Leiste knapp temporal der Makula. Dieser Befund entspricht einer Frühgeborenenretinopathie Stadium 3 in Zone I mit schwerer „plus disease“. Gerade solch schwere Ausprägungen der Erkrankung mit wenig vaskularisierter Netzhaut sind häufig diejenigen, die auch bei stadiengerechter Lasertherapie ungünstige Verläufe nehmen [5].

Die **Abb. 1d** zeigt dasselbe Auge nach Anti-VEGF-Therapie: Die Tortuositas und Dilatation der Gefäße am hinteren Pol ist zurückgegangen, die prominente Leiste und die pathologischen präretinalen Gefäße sind verschwunden, und die physiologische Vaskularisierung ist (anders als nach Lasertherapie) in die Peripherie vorangeschritten. Es zeigen sich aber auch, trotz bereits langem Ver-

Ophthalmologie 2018 · 115:456–463 <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0720-2>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

A. Stahl

Studienüberblick zur Frühgeborenenretinopathie. Aktueller Wissensstand und Ausblick

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Behandlung der Frühgeborenenretinopathie hat durch die Einführung der Therapie mit Antikörpern gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) eine neue Dynamik erhalten. Dieser Überblick über die aktuelle Studienlage soll dabei helfen, informiert abzuwägen, welche Therapie in welchem Stadium sinnvoll ist und auf welche Besonderheiten geachtet werden sollte.

Methoden. In diesem Beitrag werden die wichtigsten klinischen Studien zur Therapie der Frühgeborenenretinopathie zusammengefasst und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Therapieentscheidung diskutiert.

Ergebnisse. Die längste Nachbeobachtungszeit besteht für Kinder der CRYO-ROP-Studie, die mit retinaler Kryokoagulation behandelt wurden. Nachfolgend hat sich, basierend u. a. auf Daten der ETROP-Studie, die Lasertherapie als Standard in der Behandlung der Frühgeborenenretinopathie etabliert. Für

die Anti-VEGF-Behandlung existieren aktuell mit BEAT-ROP, CARE-ROP und PEDIG drei prospektive klinische Studien. Sie belegen insgesamt eine gute Wirksamkeit der Anti-VEGF-Therapie, betonen allerdings auch das Risiko teilweise später Rezidive sowie die noch nicht abschließend geklärten Fragen der Medikamentenwahl, Dosisfindung und systemischer Langzeitsicherheit.

Schlussfolgerung. Die Therapiewahl bei der Frühgeborenenretinopathie bleibt eine Einzelfallentscheidung, bei der viele Faktoren berücksichtigt werden müssen. Die hier zusammengefassten Daten klinischer Studien können dabei als Entscheidungshilfe dienen und weisen auf spezifische Besonderheiten der jeweiligen Therapieform hin.

Schlüsselwörter

Frühgeborenenretinopathie · Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor · Laserkoagulation · Bevacizumab · Ranibizumab

Review of clinical trials in retinopathy of prematurity. Current state and future perspectives

Abstract

Background. The treatment of retinopathy of prematurity (ROP) has gained a new dynamic since the introduction of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy. This review summarizes clinical trial data in order to aid informed decision-making.

Methods. In this article, pivotal clinical trials are summarized and discussed with regard to their implications for ROP therapy.

Results. The longest follow-up phase exists for children treated in the CRYO-ROP study, which used retinal cryocoagulation to treat ROP. Based on results of the ETROP study and others, retinal laser therapy has replaced cryotherapy as standard of care. For anti-VEGF treatment, three controlled clinical trials exist to date: BEAT-ROP, CARE-ROP, and the PEDIG study. Combined, these studies demonstrate

efficacy of anti-VEGF in treating acute ROP. However, they also emphasize the risk of (late) recurrences and the largely unsolved questions regarding choice of drug and dose as well as long-term safety.

Conclusion. Treatment of ROP remains a highly individual decision in which many variables need to be considered. The data discussed in this article can help in decision-making and emphasize the unique characteristics of the available therapeutic approaches, in particular regarding postoperative follow-up.

Keywords

Retinopathy of prematurity · Vascular endothelial growth factor · Laser coagulation · Bevacizumab · Ranibizumab

lauf nach Behandlung, noch avaskuläre Anteile der Netzhaut in der Peripherie.

Diese Abbildung illustriert daher neben dem Erfolg, den eine Anti-VEGF-Behandlung bei der Frühgeborenenretinopathie haben kann, auch einen

der wesentlichen Nachteile gegenüber der Lasertherapie: Zwar werden avaskuläre Netzhautareale nach Anti-VEGF-Therapie durch physiologische Gefäße erschlossen und nicht durch funktionsloses Narbengewebe ersetzt, es verbleiben

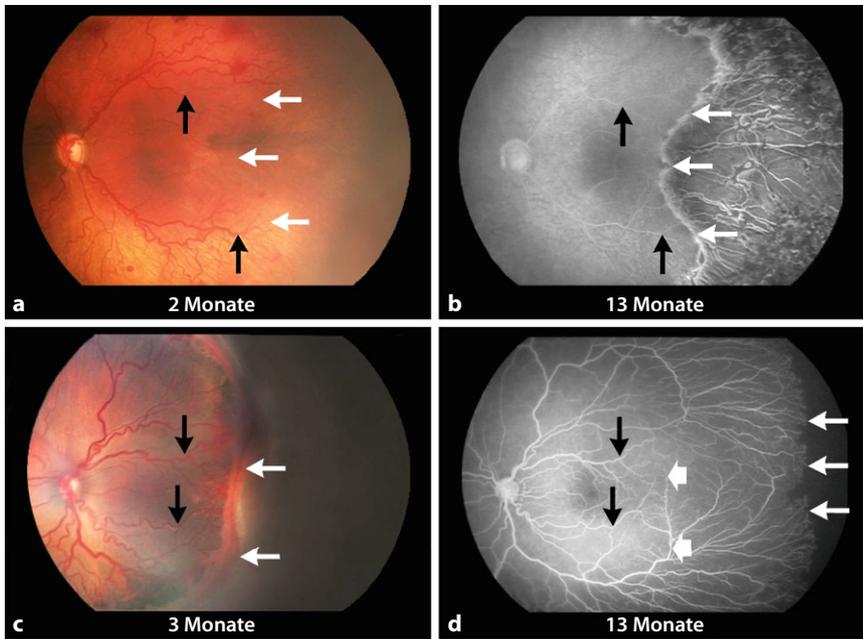


Abb. 1 ▲ Beispiel der morphologischen Befunde **a** vor und **b** nach Lasertherapie sowie **c** vor und **d** nach Anti-VEGF-Behandlung. Erläuterung s. Text. *Schwarze Pfeile* Referenzpunkte zum Vergleich der beiden zusammengehörigen Bildpaare, *schmale weiße Pfeile* aktueller Rand der physiologischen Vaskularisierung zum Zeitpunkt der Aufnahme, *breite weiße Pfeile* (d) Rand der physiologischen Vaskularisierung zum Behandlungszeitpunkt (entsprechend der prominenten Leiste in c). *Monate* Lebensalter. (Mod. nach [12], mit freundl. Genehmigung des *New England Journal of Medicine*)

aber häufig avaskuläre Bereiche in der Peripherie, die im weiteren Verlauf zu Rezidiven führen können.

Das wichtigste Ergebnis der BEAT-ROP-Studie war, dass die Bevacizumabtherapie bei behandlungsbedürftiger Frühgeborenenretinopathie in Zone I oder zentraler Zone II erfolgreich war in Bezug auf Beherrschung der akuten Krankheitsaktivität. Bis zum Zeitpunkt des primären Endpunktes bei 54 Wochen postmenstruellen Alters war die Bevacizumabtherapie für Erkrankungen in Zone I der Lasertherapie sogar überlegen. Hauptkritikpunkte an der BEAT-ROP-Studie sind, dass die angegebene Rezidivrate in der Lasergruppe mit 26% auffallend hoch war und in der Bevacizumabgruppe mit 4% ausgesprochen niedrig. In anderen Studien, welche allerdings allesamt – anders als die BEAT-ROP-Studie – keine randomisierten prospektiven Studien waren, fanden sich deutlich höhere Rezidivraten nach Bevacizumabtherapie, meist im Bereich von 12–21% [8, 13, 14]. Zudem wurde kritisiert, dass der primäre Endpunkt der BEAT-ROP-Studie relativ früh gewählt war, sodass späte

Rezidive nicht erfasst wurden. In der Folgepublikation über die BEAT-ROP-Kohorte wurde allerdings über relativ wenige späte Rezidive berichtet [15]. Die Nachkontrollen der BEAT-ROP-Kohorte belegten darüber hinaus eine deutlich bessere Refraktionsentwicklung der mit Bevacizumab behandelten Augen gegenüber Augen mit Lasertherapie. Eine hohe Myopie von >8dpt trat in der Bevacizumabgruppe nur in 4% der Augen mit Zone-I-Erkrankung auf, während dies in der Lasergruppe in 51% der Fall war. Für Augen mit behandlungsbedürftigem Befund in der posterioren Zone II lag die Rate hoher Myopie bei 2% nach Bevacizumabtherapie und bei 36% nach Laserkoagulation.

Dosisfindung und systemische Sicherheit von Bevacizumab

Zwei der wichtigsten offenen Fragen zur Anti-VEGF-Therapie sind eng miteinander verknüpft: die Frage nach der optimalen Dosierung und die Frage nach systemischer Sicherheit von VEGF-Inhibitoren in einem sich entwickelnden Organismus. Die BEAT-ROP-Studie hat,

wie bisher die meisten Studien, die halbe Erwachsenenendosis Bevacizumab zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie eingesetzt. Wie bereits ausgeführt, kommt es dadurch zu einer signifikanten und protrahierten Suppression systemischer VEGF-Spiegel [9–11]. Ob und wie sich diese systemische VEGF-Suppression auf die Entwicklung anderer Organe außerhalb des Auges auswirkt, ist aktuell unklar. Gute randomisierte klinische Studien liegen hierzu nicht vor. Retrospektive Fallserien weisen zwar einerseits identische Bayley-Scores zur frühkindlichen Entwicklung zwischen Kindern mit Laser- und Bevacizumabtherapie auf, dort finden sich aber andererseits auch mehr schwere neurologische Defizite in der Bevacizumabgruppe [16]. In anderen Studien dagegen ließ sich dieser mögliche Unterschied zwischen Bevacizumab und Lasertherapie hinsichtlich neurologischer Defizite nicht feststellen [17]. Die aktuelle Unsicherheit in der Bewertung der systemischen Sicherheit von Bevacizumab bei der Frühgeborenenretinopathie wird auch durch eine aktuelle Befragungsstudie US-amerikanischer Behandler illustriert: Während die Mehrheit der Befragten angab, eine Bevacizumabtherapie als erste Wahl bei der Therapie in Zone I einzusetzen, gaben gleichzeitig 60% der Befragten die Unklarheit der systemischen Sicherheit als größten Unsicherheitsfaktor der Behandlung an [18].

» Die bisher niedrigste erfolgreich eingesetzte Bevacizumabdosis liegt bei nur 2,5 % der Erwachsenenendosis

In Anbetracht der Tatsache, dass bereits deutlich niedrigere Dosen von Bevacizumab ausreichend zu sein scheinen, um die Frühgeborenenretinopathie zu behandeln [19–21], kann zumindest erwogen werden, eine reduzierte Bevacizumabdosis einzusetzen. Die bisher niedrigste erfolgreich eingesetzte Bevacizumabdosis betrug 0,031 mg [21]. Dies entspricht gerade einmal 2,5% der üblichen Erwachsenenendosis und liegt weit unter den 50% Erwachsenenendosis

Frühgeborenenretinopathie-Pass

für _____ Geb.-Datum: _____

Bitte diesen Pass in das gelbe U-Heft einlegen. Bitte dem Kinderarzt und Augenarzt bei jeder Untersuchung vorlegen.

Anti-VEGF am:		durchgeführt von:		Medikament:	Telefon:
Nachkontrollen (Datum)	Befund rechtes Auge	Befund linkes Auge	Nächste Kontrolle (geplantes Datum)	Bemerkung	

bei weiteren Nachkontrollen bitte weitere Seite anfügen

Seite __ von __

Abb. 2 ◀ Vorschlag für einen ROP-Pass als Möglichkeit einer lückenlosen Dokumentation der notwendigen augenärztlichen Nachkontrolltermine für Kinder nach Behandlung mit Anti-VEGF-Substanzen. Erläuterung s. Text

der BEAT-ROP-Studie. Derzeit wird untersucht, welche Effekte diese niedrige Bevacizumabdosis auf die systemischen VEGF-Spiegel hat. Aktuell ist allein aus praktischen Aspekten heraus eine Injektion solch geringer Mengen ohne Verdünnung der Bevacizumablösung problematisch. Unverdünnt wäre für 0,031 mg Bevacizumab die Injektion von 1,25 µl notwendig – ein in der Praxis unmögliches Unterfangen. Eine Verdünnung der Bevacizumablösung hingegen birgt ihre eigenen Risiken, beispielsweise hinsichtlich Verunreinigung und Wahl der geeigneten Verdünnungslösung.

CARE-ROP-Studie

Eine Alternative zur Injektion von niedrigen Dosen von Bevacizumab könnte die Verwendung von Ranibizumab darstellen. Beide Anti-VEGF-Substanzen haben vergleichbare okuläre Kinetiken, die Halbwertszeiten im Blut unterscheiden sich dagegen beträchtlich; für den VEGF-Antikörper Bevacizumab liegt die Halbwertszeit im Blut bei Tagen, für das VEGF-Antikörperfragment Ranibizumab bei Stunden [22]. Die vor

Kurzem in Deutschland durchgeführte CARE-ROP-Studie belegte eine sehr gute okuläre Wirksamkeit von Ranibizumab bei gleichzeitig fehlender Suppression systemischer VEGF-Spiegel (www.care-rop.org; [23]). In der CARE-ROP-Studie wurden in randomisiertem und doppelt verblindetem Studiendesign 24 vs. 40 % der Ranibizumab-Erwachsenendosis untersucht. Eine Wirksamkeit der Behandlung wurde für 94 % bzw. 93 % der nach Protokoll behandelten Augen gefunden; für 2 von 38 behandelten Augen wurde eine Rescue-Therapie durch Laser benötigt (ein Auge pro Dosisgruppe). Die mittleren VEGF-Spiegel im peripheren Blut wurden durch die Behandlung – anders als nach Bevacizumab – nicht supprimiert. Dies deckt sich mit Berichten aus Fallserien, wonach systemische VEGF-Spiegel nach Ranibizumabgabe zwar in den ersten Tagen supprimiert sein können, anders als nach Bevacizumab jedoch bereits ca. eine Woche nach Behandlung die Ausgangswerte wieder erreicht haben [24]. Für eine groß angelegte, weltweit durchgeführte Multicenterstudie zum Vergleich von Ranibizumab mit

Lasertherapie wurde die Rekrutierung abgeschlossen, erste Ergebnisse werden voraussichtlich Ende 2018 vorliegen (RAINBOW-Studie; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0237597). Sowohl die CARE-ROP- als auch die RAINBOW-Studie verfügen über Follow-up-Phasen bis zu 5 Jahre nach Behandlung, die auch Erkenntnisse zur Langzeitsicherheit der Therapie beisteuern werden.

Vorgehen nach Anti-VEGF-Therapie

Die Anti-VEGF-Therapie erfordert gegenüber der Lasertherapie ein Umdenken im Umgang mit postoperativen Kontrollen. Anders als nach der Lasertherapie können mit VEGF-Inhibitoren behandelte Augen zunächst einen erfreulichen Rückgang der ROP-Aktivität zeigen, häufig bis zum völligen Fehlen von Aktivitätszeichen. Durch die langsame Abnahme der Anti-VEGF-Medikation im Glaskörper bei gleichzeitig noch aktiver Expression von VEGF in peripheren avaskulären Netzhautbereichen kann es aber mit der Zeit dazu kommen, dass die noch vorhandene Menge an VEGF-Inhibitor

nicht mehr ausreicht, genügend VEGF zu binden. An diesem Punkt kommt es häufig zu einem Wiederaufflammen der Krankheitsaktivität. Nicht alle diese Rezidive sind behandlungsbedürftig. Sollten sich aber behandlungsbedürftige Stadien entwickeln, so kann entweder mittels Lasertherapie oder durch eine erneute Injektion von Ranibizumab oder Bevacizumab behandelt werden.

Sowohl die CARE-ROP-Studie als auch die RAINBOW-Studie erlauben in ihren Studienprotokollen explizit die erneute Applikation der Anti-VEGF-Medikation in Fällen, in denen es nach initialem Therapieansprechen zu einem behandlungsbedürftigen Rezidiv kommt. Ein Argument für die wiederholte Injektion von (im Idealfall niedrig dosierten) VEGF-Inhibitoren ist, dass dieses Vorgehen eine Titrierung der Anti-VEGF-Dosis erlaubt: Viele Augen werden mit einer einmaligen Dosis ausreichend behandelt. In den Fällen, in denen aber ein behandlungsbedürftiges Rezidiv auftritt, besteht mit einer zweiten Anti-VEGF-Dosis erneut die Chance, pathologische Gefäßaktivität zu unterdrücken und die physiologische Vaskularisation weiter in die Peripherie auswachsen zu lassen. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass bei älteren Kindern die Nachkontrollen zunehmend erschwert werden, sodass bei schwieriger Untersuchbarkeit der peripheren Netzhaut auch ein sequenzielles Vorgehen aus früher Anti-VEGF-Therapie für Erkrankungsstadien in Zone I oder zentraler Zone II mit anschließender Lasertherapie im Abstand von einigen Wochen oder Monaten sinnvoll sein kann.

Bei all diesen Überlegungen kann nicht deutlich genug betont werden, dass nach Anti-VEGF-Therapie auch sehr späte Rezidive mit teils desaströsem Verlauf beschrieben worden sind. In der Kohorte des Retina.net-ROP-Registers sind Rezidive bis 5 Monate nach Bevacizumabtherapie beschrieben [8]. In einzelnen publizierten Fallberichten sind sogar Netzhautablösungen 1–3 Jahre nach Bevacizumabbehandlung dokumentiert [25–27]. Ob die Mechanismen, die zur Netzhautablösung geführt haben, bei diesen späten Rezidiven die-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Vor- und Nachteile der Laser- und Anti-VEGF-Behandlung

	Laser	Anti-VEGF
Beginn der Wirksamkeit	Nach >1 Woche [13, 14]	Innerhalb von 48 h
Nachteile der Intervention	Lange Narkosedauer Verlust peripherer Netzhautfunktion	Endophthalmitisrisiko Risiko intraokularer Verletzungen
Postoperative Problemfelder	Bei Zone-I-Erkrankungen [5] und AP-ROP [28, 29] hohe Rate an unerwünschten Ereignissen (Makulaverziehung/Amotio)	Späte Rezidive Persistierende Avaskularität
	Häufig Entwicklung einer hohen Myopie [15]	Systemische Effekte Weniger Langzeitdaten

selben sind wie bei frühen Rezidiven, ist ein wichtiger offener Punkt im aktuellen Verständnis der Krankheitsdynamik nach Anti-VEGF-Therapie.

» Nach Anti-VEGF-Behandlung muss unbedingt ein Screening auf Erkrankungsrezidive erfolgen („screening post treatment“)

Wichtig anzumerken ist, dass nach Anti-VEGF-Behandlung in jedem Fall eine zweite Screeningphase unabdingbar ist: das Screening auf Erkrankungsrezidive nach erfolgter Behandlung („screening post treatment“). Diese Nachkontrollphase muss mit engmaschigen Kontrollen meist über mehrere Monate hinweg durchgeführt werden. Damit in dieser Zeit die Information über die noch laufenden ophthalmologischen Nachkontrollen auch nach der Entlassung eines Kindes aus der stationären Betreuung nicht abreißt, ist ein „ROP-Pass“ sinnvoll, der den Eltern nach erfolgter Anti-VEGF-Therapie ausgehändigt wird und im Idealfall in das gelbe U-Heft eingelegt wird (Abb. 2). Durch diesen ROP-Pass werden auch initial nicht in die Betreuung des Kindes involvierte Ärzte über die Notwendigkeit weiterer ophthalmologischer Nachkontrollen informiert. Dies ist zum Beispiel wichtig bei unvorhergesehener stationärer Aufnahme in ein fremdes Krankenhaus.

Bewertung und Ausblick

Unter Berücksichtigung der geschilderten Überlegungen sind in Tab. 1 die

Vor- und Nachteile der Laser- und Anti-VEGF-Behandlung aufgeführt.

Sowohl basierend auf den Daten des Retina.net ROP-Register als auch nach der Stellungnahme der deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften stellt die Laserbehandlung nach wie vor die Standardtherapie der Frühgeborenenretinopathie in Deutschland dar (www.dog.org und [8]). Die Anti-VEGF-Therapie hat allerdings mittlerweile einen wichtigen Stellenwert bei zentralen Befunden wie AP-ROP und behandlungsbedürftigen Befunden in Zone I und posteriorer Zone II erlangt, da gerade bei zentralen Befunden die Lasertherapie eine hohe Rate an ungünstigen Verläufen aufweist [5, 29].

Wichtig bei der Entscheidung zur Anti-VEGF-Therapie ist die Aufklärung der Eltern über den Off-Label-Charakter der Behandlung sowie die derzeit noch lückenhaften Daten zu Dosisfindung, Medikamentenwahl und Langzeiteffekten. Nach Behandlung mit VEGF-Inhibitoren schließt sich zwingend eine mehrmonatige engmaschige Nachkontrollphase an, über die die Eltern ebenfalls im Vorfeld aufgeklärt werden müssen. Häufig erstreckt sich diese Nachkontrollphase weit in die Zeit nach Entlassung aus der stationären Behandlung und bedeutet für die Eltern eine hohe Zahl an ambulant wahrzunehmenden Kontrollterminen.

Grund für die langen Nachkontrollen nach Anti-VEGF-Therapie sind Rezidive der Erkrankungsaktivität, die entweder selbstlimitierend sein können oder zu einer erneuten Behandlungsindikation führen. Bei erforderlicher erneuter Behandlung kann entweder eine erneu-

te Anti-VEGF-Therapie oder eine Lasertherapie sinnvoll sein, abhängig u. a. von der betroffenen Zone bei Auftreten des behandlungsbedürftigen Rezidivs.

Darüber hinaus kann eine prophylaktische Laserung verbliebener avaskulärer Areale nach Anti-VEGF-Therapie auch dann sinnvoll sein, wenn weitere Nachkontrollen nicht sichergestellt oder gewünscht sind. Ein Vorteil dieses sequenziellen Vorgehens aus VEGF-Inhibition und Laser liegt darin, dass durch die Anti-VEGF-Therapie zunächst die physiologische Vaskularisierung aus der zentralen Netzhaut heraus ermöglicht wird und dann durch die Laserbehandlung nur noch vergleichsweise geringe Bereiche der Netzhaut koaguliert werden müssen. Allerdings liegen für dieses sequenzielle Vorgehen aktuell noch wenig systematische Daten vor.

Eine stetig weitergehende Analyse verschiedener Behandlungskonzepte ist unabdingbar. Hierfür sind systematische Therapieregister sinnvoll, wie beispielsweise in Deutschland das Retina.net ROP-Register. Die neuesten Registerdaten zur Behandlungsrealität der Frühgeborenenretinopathie in Deutschland sind im Artikel von Walz et al. in dieser Ausgabe von *Der Ophthalmologe* dargestellt. Eine Teilnahme an diesem Register steht jedem Behandler in Deutschland offen (www.rop-register.de).

Fazit für die Praxis

- Die Laserbehandlung gilt in Deutschland als Standardtherapie der Frühgeborenenretinopathie.
- Bei zentralen Befunden wie AP-ROP und behandlungsbedürftigen Befunden in Zone I und posteriorer Zone II ist die Anti-VEGF-Therapie zu erwägen.
- Die Eltern müssen über den Off-Label-Charakter der Anti-VEGF-Therapie sowie die noch lückenhaften Daten zu Dosisfindung, Medikamentenwahl und Langzeiteffekten aufgeklärt werden.
- Zwingend nach Behandlung mit VEGF-Inhibitoren sind engmaschige Nachkontrollen über mehrere Monate.

- Sind weitere Nachkontrollen nicht sichergestellt, so kann eine prophylaktische Laserung verbliebener avaskulärer Areale nach Anti-VEGF-Therapie sinnvoll sein.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Stahl

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Killianstraße 5, 79106 Freiburg, Deutschland
andreas.stahl@uniklinik-freiburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Stahl weist auf Unterstützung durch folgende Firmen hin: Allergan, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Orphan Europe.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Gilbert C (2008) Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 84(2):77–82
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1990) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 108(2):195–204
- Jandek C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V (2008) Guidelines for ophthalmologic screening of premature infants. *Ophthalmologie* 105(10):955–963
- Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group (2003) Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 121(12):1684–1694
- Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (2004) Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 102:233–248 (discussion 248–50)
- Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, Raghuram A, Narendran K (2007) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 55(1):75–76
- Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE et al (2007) Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 38(3):233–237
- Walz JM, Bemme S, Pielan A, Aisenbrey S, Breuß H, Alex AF et al (2016) The German ROP Registry: data from 90 infants treated for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 94(8):e744–e752
- Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T (2010) Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 94(9):1215–1218
- Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwashita-Shima C et al (2012) Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 153(2):327–333.e1
- Hong YR, Kim YH, Kim SY, Nam GY, Cheon HJ, Lee SJ (2015) Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab injection. *Retina* 35(9):1772–1777
- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, Cooperative Group (2011) Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 364(7):603–615
- Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR (2015) Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology* 122(5):1008–1015
- Mueller B, Salchow DJ, Waffenschmidt E, Joussem AM, Schmalisch G, Czernik C et al (2017) Treatment of type I ROP with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation according to retinal zone. *Br J Ophthalmol* 101(3):365–370
- Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA et al (2014) Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 132(11):1327–1333
- Morin J, Luu TM, Superstein R, Ospina LH, Lefebvre F, Simard M-N et al (2016) Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 137(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3218>
- Lien R, Yu M-H, Hsu K-H, Liao P-J, Chen Y-P, Lai C-C et al (2016) Neurodevelopmental outcomes in infants with retinopathy of prematurity and bevacizumab treatment. *PLoS ONE* 11(1):e148019
- Tawse KL, Jeng-Miller KW, Baumal CR (2016) Current practice patterns for treatment of retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 47(5):491–495
- Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC (2014) Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 92(6):577–581
- Connor AJ, Papastavrou VT, Hillier RJ, Shafiq A (2015) Ultra-low dose of intravitreal bevacizumab in the treatment of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 52(30):e20–e21
- Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, Crouch ER, Hutchinson AK, Bhatt AR et al (2017) Assessment of lower doses of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: a phase 1 dosing study. *JAMA Ophthalmol* 135(6):654–656
- Krohne TU, Holz FG, Meyer CH (2014) Pharmacokinetics of intravitreally administered VEGF inhibitors. *Ophthalmologie* 111(2):113–120
- Stahl A, Krohne TU, Eter N, Oberacher-Velten I, Guthoff R, Meltendorf S et al (2018) Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4838>
- Zhou Y, Jiang Y, Bai Y, Wen J, Chen L (2016) Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of retinopathy of prematurity with ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254(1):31–36
- Ittiara S, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ (2013) Exudative retinopathy and detachment: a late reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab. *J AAPOS* 17(3):323–325
- Snyder LL, Garcia-Gonzalez JM, Shapiro MJ, Blair MP (2016) Very late reactivation of retinopathy of prematurity after monotherapy with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 47(3):280–283
- Hajrasouliha AR, Garcia-Gonzales JM, Shapiro MJ, Yoon H, Blair MP (2017) Reactivation of retinopathy of prematurity three years after treatment with bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 48(3):255–259
- Gunay M, Celik G, Gunay BO, Aktas A, Karatekin G, Ovali F (2015) Evaluation of 2-year outcomes following intravitreal bevacizumab (IVB) for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol* 78(5):300–304
- Nicoară SD, Ștefănuț AC, Nascutzy C, Zaharie GC, Toader LE, Drugan TC (2016) Regression rates following the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser: 8-year retrospective analysis. *Med Sci Monit* 22:1192–1209



Langzeiteffekte der Anti-VEGF-Therapie bei Frühgeborenenretinopathie

Die Anti-VEGF („vascular endothelial growth factor“)-Therapie hat spätestens seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der BEAT-ROP-Studie im Jahr 2011 breite Anwendung als zusätzliche Behandlungsoption bei der Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“ [ROP]) gefunden. Die Grundsätze der verschiedenen Behandlungsformen der ROP wie Laserkoagulation, Anti-VEGF-Therapie und operative Verfahren wurden von uns in dieser Zeitschrift bereits ausführlich dargestellt [11]. Die empfohlenen Anwendungsbereiche der Anti-VEGF-Therapie definiert die Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften aus dem Jahr 2011 [20]. Ergänzend dazu fasst diese Übersichtsarbeit die in der Zwischenzeit bekannt gewordenen Daten zu potenziellen Langzeiteffekten der Anti-VEGF-Therapie der ROP zusammen. Insbesondere in Bezug auf Myopieentwicklung, neurologische Entwicklung und Spätrezidive der ROP wurden in den letzten Jahren neue Erkenntnisse gewonnen, die unmittelbare Relevanz für die klinische Versorgung von Kindern mit ROP besitzen.

Myopieentwicklung

Ehemalige Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer hohen Myopie, insbesondere wenn sie an einer ROP erkrankt waren. Das Ausmaß der späteren Myopie korreliert dabei mit der Schwere der stattgehabten ROP und wird beeinflusst durch die Form der erfolgten ROP-Therapie. Von 536 Augen, die im Rahmen der ETROP-Studie eine

Lasertherapie bei ROP erhalten hatten, wiesen in einem Alter von 6 Jahren 68,7 % eine Myopie und 38,4 % eine hohe Myopie von mindestens $-5,0$ dpt auf [19]. Während die Myopie in der Normalbevölkerung in der Regel durch eine erhöhte Achslänge des Auges bedingt ist, liegt der ROP-assoziierten Myopie eine Entwicklungsstörung des Vorderabschnitts zugrunde, die in einer dickeren Linse, einer flacheren Vorderkammer und einer stärkeren Hornhautkrümmung bei jedoch normaler Achslänge resultiert (■ Tab. 1). Die großen Therapiestudien wie CRYO-ROP und BEAT-ROP geben Einblicke in den Einfluss der Behandlungsart auf die Entwicklung der ROP-assoziierten Myopie.

In der CRYO-ROP-Studie wurde in den 1980er-Jahren prospektiv randomisiert die Wirkung der retinalen Kryokoagulation bei ROP mit einer unbehandelten Kontrollgruppe verglichen. Quinn et al. [18] haben die Refraktion der Studienteilnehmer im Alter von 10 Jahren ausgewertet. Dafür wurde eine Subgruppe von 90 Kindern untersucht, die bei (aus heutiger Sicht) behandlungsbedürftiger ROP in beiden Augen nur eine Behandlung eines Auge erhalten hatten und bei denen dennoch nach 10 Jahren auf beiden Augen eine ausreichende Funktion vorlag, um eine Refraktionsbestimmung durchzuführen. Während sich insgesamt ein großer Anteil hoher Myopie zeigte, fand sich kein signifikanter Unterschied in der Refraktion der behandelten Augen im Vergleich zu den unbehandelten Partneraugen. Diese Ergebnisse sowie Daten der ETROP-Studie legen na-

he, dass die ROP-assoziierte Myopieentwicklung durch netzhautablative Therapien der ROP mittels Kryo- oder Laserkoagulation weder im positiven noch im negativen Sinne signifikant beeinflusst wird.

» Durch Anti-VEGF-Therapie kommt es zur Verringerung der ROP-assoziierten Myopieentwicklung

In der BEAT-ROP-Studie wurde prospektiv randomisiert die Behandlung der ROP mittels Laser oder Bevacizumab verglichen. Geloneck et al. [5] haben in 211 Augen ehemaliger Teilnehmer dieser Studie in einem durchschnittlichen Alter von 2,5 Jahren die Refraktion untersucht. Interessanterweise stellten sie dabei eine signifikante Reduktion der Myopieentwicklung in der Gruppe der mit Bevacizumab behandelten Kinder fest. So betrug die durchschnittliche Refraktion nach Lasertherapie $-8,44$ dpt (nach ROP in Zone I) und $-5,82$ dpt (Zone II), während sie nach Bevacizumab-Therapie lediglich bei $-1,51$ dpt (Zone I) und $-0,58$ dpt (Zone II) lag. Insbesondere der Anteil der Augen mit hoher Myopie von mindestens $-8,0$ dpt, der nach Laserbehandlung 41,6 % betrug, zeigte sich in der Bevacizumab-Gruppe mit 2,7 % deutlich reduziert. Mehrere weitere Studien bestätigten diesen positiven Nebeneffekt der Bevacizumab-Therapie (■ Tab. 2, vollständige Auflistung in [14]). Auch für

Tab. 1 Vergleich der Augenmorphologie von Myopen mit und ohne Zustand nach Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“ [ROP]). (Auszug aus den Ergebnissen von Garcia-Velazuela und Kaufman [4])

	Emmetrope ohne ROP (n = 66)	Hochmyope ohne ROP (n = 66)	Hochmyope mit Zustand nach ROP (n = 53)
Sphärisches Äquivalent (dpt)	+0,37	-11,71	-12,37
Achslänge (mm)	23,3	27,0	23,4 (p < 0,01)
Linsendicke (mm)	3,5	3,6	4,1 (p < 0,01)
Vorderkammertiefe (mm)	3,6	3,5	2,8 (p < 0,01)

Im Gegensatz zur Achslängenmyopie bei Reifgeborenen ist die Myopie nach ROP durch Entwicklungsstörungen des Augenvorderabschnitts bedingt. Die Studienpatienten waren bei Untersuchung zwischen 2 und 18 Jahre alt. In den beiden Myopiegruppen wiesen alle Studienteilnehmer eine Myopie von mindestens -5,0 dpt auf.

Tab. 2 Studienübersicht zum Vergleich der Myopieentwicklung nach Therapie der Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“ [ROP]) mit Laser oder Bevacizumab. (Ausführlichere Auflistung in Mintz-Hittner und Geloneck [14])

	Augen (n)	ROP-Zone	Lasergruppe (mittlere Refraktion; dpt)	Bevacizumab-Gruppe (mittlere Refraktion; dpt)
Geloneck et al. 2014 [5]	221	I	-8,4	-1,5
		II	-5,8	-0,6
Harder et al. 2013 [7]	49	I/II	-4,4	-1,0
Hwang et al. 2015 [9]	54	I	-10,1	-3,7
		II	-4,7	+0,6
Gunay et al. 2015 [6]	78	I/II	-6,7	+0,4

Nach Bevacizumab-Therapie zeigt sich eine deutliche Reduktion der ROP-assoziierten Myopie.

Tab. 3 Vergleich der neurologischen Entwicklung nach Lasertherapie und Bevacizumab-Therapie bei Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“ [ROP]). (Auszug aus den Ergebnissen von Morin et al. [17])

	Lasergruppe (n = 98)	Bevacizumab-Gruppe (n = 27)
ROP in Zone I	7%	19% (p < 0,01)
Newborn Illness Severity Score (SNAP-II-Score)	19	24 (p = 0,03)
Kognitive Entwicklung (Bayley-III-Score)	90	90 (n. s.)
Schwere neurologische Behinderung ^a	29%	52% (p < 0,05)

Die mit Bevacizumab behandelte Gruppe zeigt vor Therapie einen höheren Anteil von ROP in Zone I und einen schlechteren Newborn Illness Severity Score.

n. s. nicht signifikant

^aIn einem korrigierten Alter von 18 Monaten findet sich in dieser Gruppe ein höherer Anteil von schweren neurologischen Behinderungen, definiert von den Autoren als u. a. höhergradige Zerebralparese, beidseitige Visusminderung durch Verziehung („dragging“), Traktion oder Ablösung der Makula oder Visus unter 20/70 (0,3).

Ranibizumab deuten erste Untersuchungen auf eine ähnliche Wirkung hin [2].

Die Ursachen der Verringerung der ROP-assoziierten Myopieentwicklung durch die Anti-VEGF-Therapie sind aktuell noch Gegenstand von Untersuchungen. Offensichtlich führt die VEGF-Hemmung während der ROP neben der therapeutischen Wirkung auf die retina-

le Pathologie auch direkt oder indirekt zu einer Normalisierung der Vorderabschnittsentwicklung. Angesichts der Einschränkungen im Alltag, die eine hochgradige Myopie für die betroffenen Kinder bedeuten kann, und der möglichen ophthalmologischen Folgeprobleme wie Amblyopieentstehung sollte der vorteilhafte Effekt der Anti-VEGF-The-

rapie auf die Myopieentwicklung in die Entscheidung über die Wahl des Therapieverfahrens bei ROP mit einbezogen werden.

Neurologische Entwicklung

Nach intravitrealer Anwendung von Bevacizumab bei Erwachsenen gelangt das Medikament in die systemische Zirkulation und führt hier zu einer Absenkung der systemischen Spiegel von aktivem VEGF [1]. Auch nach intravitrealer Injektion von Bevacizumab bei Frühgeborenen lässt sich eine signifikante Suppression der systemischen VEGF-Aktivität über 6 bis 8 Wochen nachweisen [21]. Im Gegensatz zu Bevacizumab wird Ranibizumab sehr schnell aus der systemischen Zirkulation eliminiert, sodass die systemische VEGF-Aktivität nach intravitrealer Gabe kaum beeinflusst wird [1, 12]. Neben der Entwicklung verschiedener Organsysteme wie der Lunge ist auch die Neurogenese im Rahmen der zerebralen Entwicklung VEGF-abhängig. Deshalb besteht hinsichtlich der intravitrealen Bevacizumab-Therapie bei Frühgeborenen die Befürchtung, dass die mehrwöchige systemische VEGF-Suppression die Hirnreifung negativ beeinflussen könnte. Einige Studien sind der Frage des Einflusses der Bevacizumab-Therapie bei ROP auf die neurologische Entwicklung nachgegangen [13, 17].

Morin et al. [17] verglichen bei 27 mit Bevacizumab und 98 mit Laser behandelten Kindern die neuronale Entwicklung in einem korrigierten Alter von 18 Monaten (■ Tab. 3). Die beiden Behandlungsgruppen in dieser retrospektiven Studie unterschieden sich jedoch deutlich in ihren Ausgangsparametern. So lag der Anteil der Kinder mit ROP in Zone I in der Bevacizumab-Gruppe mit 19% signifikant höher als in der Lasergruppe mit 7%, möglicherweise weil Kinder mit besonders unreifer Netzhaut bevorzugt mittels Anti-VEGF-Therapie behandelt worden waren. Auch hatten die Kinder in der Bevacizumab-Gruppe bereits vor Behandlung einen signifikant höheren Newborn Illness Severity Score (SNAP-II-Score), was eine deutlich schlechtere gesundheitliche Ausgangssituation dieser Gruppe belegt. Nach Be-

T. U. Krohne · A. Müller · P. P. Larsen · F. G. Holz

Langzeiteffekte der Anti-VEGF-Therapie bei Frühgeborenenretinopathie

Zusammenfassung

Hintergrund. Die intravitreale Anti-VEGF („vascular endothelial growth factor“)-Therapie ist eine hochwirksame neue Behandlungsoption bei der Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“ [ROP]), die in ausgewählten Fällen signifikante Vorteile gegenüber der konventionellen Therapie mittels retinaler Laserkoagulation bietet. Mit wachsender Anwendungserfahrung über die letzten Jahre stehen zunehmend auch Daten über die potenziellen Langzeiteffekte dieser Therapie zur Verfügung, z. B. in Bezug auf ROP-assoziierte Myopie, neurologische Entwicklung und Spätrezidive der ROP. Die Kenntnis dieser Effekte ist von direkter Relevanz für die klinische Versorgung der erkrankten Kinder.

Methoden. Die Arbeit basiert auf einer Literaturrecherche zu den behandelten Themen.

Ergebnisse. Die Anti-VEGF-Therapie der ROP kann neben dem therapeutischen Effekt auf die Netzhautpathologie auch eine Reduktion der ROP-assoziierten Myopie bewirken, am ehesten aufgrund einer Normalisierung der Vorderabschnittsentwicklung. In Bezug auf mögliche negative Effekte von Bevacizumab auf die neurologische Entwicklung besteht weiterhin Unklarheit, sodass die Anwendung alternativer Therapieoptionen wie Ranibizumab und Laserkoagulation erwogen werden sollte. Da behandlungsbedürftige Spätrezidive nach Anti-VEGF-Therapie noch in einem postmenstruellen Alter von

69 Wochen beschrieben wurden, sind nach Anti-VEGF-Therapie längerfristige, regelmäßige ophthalmologische Nachkontrollen erforderlich.

Schlussfolgerung. Die Anti-VEGF-Therapie der ROP unterscheidet sich in ihren Langzeiteffekten signifikant von alternativen Behandlungsformen wie der Laserkoagulation. Diese Unterschiede besitzen Relevanz für die Wahl der Therapieform und die Nachbetreuung der behandelten Kinder.

Schlüsselwörter

Bevacizumab · Ranibizumab · Laserkoagulation · Myopie · Spätrezidiv

Long-term effects of anti-VEGF therapy for retinopathy of prematurity

Abstract

Background. Intravitreal anti-VEGF therapy is a highly efficacious new treatment option for retinopathy of prematurity (ROP) with significant advantages over conventional therapy using retinal laser coagulation in selected cases. With growing experience in the clinical application over the last years, data about the potential long-term effects of this therapeutic approach are increasingly becoming available, such as those related to ROP-associated myopia, neurodevelopment and late recurrences of ROP. Knowledge of these effects is of direct relevance for the clinical management of affected children.

Methods. The article is based on a literature review of the covered topics.

Results. In addition to its therapeutic effect on retinal pathology, anti-VEGF therapy in ROP can also reduce ROP-associated myopia, most likely due to a normalization of anterior segment development. As the unresolved question of potential negative effects of bevacizumab on neurodevelopment remains of concern, the use of alternative treatment options, such as ranibizumab or laser coagulation should be considered. Treatment-requiring recurrences of ROP following anti-VEGF therapy have been reported as late as

69 weeks postmenstrual age, indicating that long-term frequent ophthalmological follow-up examinations are required.

Conclusion. Long-term effects of anti-VEGF therapy in ROP differ significantly from alternative treatment options such as laser coagulation. These differences are of relevance for the choice of treatment modality and the follow-up regimen of treated children.

Keywords

Bevacizumab · Ranibizumab · Laser coagulation · Myopia · Late recurrence

handlung der ROP ergab sich trotzdem kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen in den Indizes für kognitive und sprachliche Entwicklung (Bayley-III-Score). So lag beispielsweise der Bayley-III-Score für kognitive Entwicklung in beiden Gruppen bei einem identischen Wert von 90. Auch der signifikant reduzierte Bayley-III-Score für motorische Entwicklung in der Bevacizumab-Gruppe relativierte sich nach Risikoadjustierung (Odds Ratio 2,3; 95 %-Konfidenzintervall 0,8–6,1).

Jedoch zeigte sich bei den mit Bevacizumab behandelten Kindern ein signifikant höherer Anteil mit schweren neu-

rologischen Behinderungen. Dies wurden von den Autoren definiert als das Vorliegen von u. a. höhergradiger Zerebralparese, beidseitiger Visusminderung durch Verziehung („dragging“), Traktion oder Ablösung der Makula oder Visus unter 20/70 (0,3). Eine Aufschlüsselung der Art dieser schweren neurologischen Behinderungen ist jedoch nicht angegeben. Dass der höhere Anteil schwerer neurologischer Behinderungen durch eine höhere Zahl ophthalmologischer Komplikationen der ROP infolge des höheren Anteils von Zone-I-Erkrankungen bedingt ist, kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Auch Lien et al. [13] haben retrospektiv bei 28 Kindern nach Bevacizumab-Therapie und 33 Kindern nach Laserbehandlung ohne Bevacizumab-Therapie die neuronale Entwicklung bis zu einem korrigierten Alter von 24 Monaten untersucht. Dabei waren die Indizes sowohl für mentale als auch für psychomotorische Entwicklung bei den Bevacizumab-behandelten Kindern signifikant reduziert (Bayley-II-Score). Allerdings wiesen auch in dieser Studie die Behandlungsgruppen deutliche Unterschiede in den Ausgangsparametern auf. So war eine Zone-I-Erkrankung in der Bevacizumab-Gruppe mit 39 % sig-

nifkant häufiger als in der Lasergruppe mit 15 %. Da die Zone-I-ROP oftmals mit einem allgemein schlechteren Reife- und Gesundheitszustand des Frühgeborenen assoziiert ist, erscheint es möglich, dass auch in diesem Ausgangsparameter eine Ungleichverteilung zuungunsten der Bevacizumab-Gruppe bestanden hat. Hierzu macht die Studie jedoch keine Angaben.

» Derzeit ist unklar, ob die Bevacizumab-Therapie bei ROP die neurologische Entwicklung beeinflusst

Insgesamt bleibt somit unklar, ob die in den genannten retrospektiven Studien beschriebene schlechtere neuronale Entwicklung von mit Bevacizumab behandelten Kindern eine Nebenwirkung der Therapie oder die Folge der schlechteren gesundheitlichen Ausgangslage in dieser Behandlungsgruppe ist. Ob eine prospektive, randomisierte Studie mit ausreichender Patientenzahl zur Beantwortung dieser Fragestellung in näherer Zukunft zu erwarten ist, erscheint fraglich. In Ermangelung ausreichender Evidenz bedeutet jedoch schon allein die Möglichkeit, dass die Bevacizumab-Therapie bei ROP die neurologische Entwicklung beeinflussen könnte, dass die Entscheidung für eine solche Behandlung und gegen eine Lasertherapie in jedem Einzelfall sorgfältig abzuwägen ist. Zudem sind die Eltern über den Off-label-Charakter der Bevacizumab-Behandlung aufzuklären. Bei der Medikamentenwahl sollte die erwähnte deutlich geringere Suppression der systemischen VEGF-Aktivität durch Ranibizumab im Vergleich zu Bevacizumab berücksichtigt werden, durch die das Risiko möglicher systemischer Nebenwirkungen reduziert werden könnte.

Spätrezidive der Frühgeborenenretinopathie

Bereits in der BEAT-ROP-Studie zeigte sich, dass Rezidive der ROP bei mit Bevacizumab therapierten Kindern mit einem Intervall von durchschnittlich 16,0 Wochen nach Behandlung deutlich später

auftraten als nach Laserkoagulation mit 6,2 Wochen [15]. Allerdings endete die Nachbeobachtungszeit der Studie bereits bei einem postmenstruellen Alter (PMA) der Kinder von 54 Wochen, sodass später auftretende Rezidive nicht erfasst wurden. Inzwischen wurden Studien mit deutlich längerer Nachbeobachtungszeit veröffentlicht, die die Beobachtung des späteren Auftretens der Rezidive nach Anti-VEGF-Therapie verglichen mit Lasertherapie bestätigen und zudem den Risikozeitraum für das Auftreten dieser Rezidive genauer definieren.

Hu et al. [8] beschreiben retrospektiv eine Fallserie mit 17 Augen von 9 Kindern, die ein Rezidiv der ROP nach Behandlung mit Bevacizumab aufwiesen. Die Erstbehandlung war im Durchschnitt in einem PMA von 34,1 Wochen erfolgt, und die Rezidive traten durchschnittlich in einem PMA von 49,3 Wochen auf. Der späteste Zeitpunkt, in dem in dieser Studie ein Rezidiv beobachtet wurde, war ein PMA von 69 Wochen.

Mintz-Hittner et al. [16] berichten in einer retrospektiven Fallserie, die auch die betroffenen Kinder der BEAT-ROP-Studie mit einschließt, über 34 Augen von 20 Kindern mit ROP-Rezidiven nach Bevacizumab-Therapie. Die Autoren geben das Risiko für Rezidive nach Bevacizumab-Therapie in ihrem Patientenkollektiv mit 8,3 % an. Ähnlich den Ergebnissen der vorgenannten Studie lag das PMA der Erstbehandlung bei durchschnittlich 35,9 Wochen und das PMA bei Erstdiagnose der Rezidive bei durchschnittlich 51,2 Wochen. Die meisten Rezidive traten innerhalb des Zeitraums von 45 bis 55 Wochen PMA, das späteste in einem PMA von 64,9 Wochen auf.

» Rezidive der ROP nach Anti-VEGF-Therapie können noch sehr spät auftreten

Beide Studien belegen somit übereinstimmend, dass Rezidive der ROP nach Anti-VEGF-Therapie noch sehr spät, mindestens bis zu einem PMA von 69 Wochen, mit dann erneut behandlungsbedürftiger neovaskulärer Aktivität auftreten können. Es erscheint deshalb ratsam, durch Anti-VEGF-The-

rapie behandelte Kinder mit noch nicht vollständig ausvaskularisierter Netzhaut auch mindestens bis zu diesem Alter regelmäßig funduskopisch nachzukontrollieren, um Rezidive rechtzeitig erkennen und behandeln zu können. Wenn sich die Zeichen der Krankheitsaktivität komplett zurückgebildet haben und die Netzhaut sicher als vollständig vaskularisiert beurteilt werden kann, können die Kontrollen auch schon vorher beendet werden. Bei persistierenden Zeichen von Krankheitsaktivität können dagegen Nachkontrollen auch noch über das genannte Alter hinaus erforderlich sein.

Neben der Dauer der Nachkontrollen nach Anti-VEGF-Therapie ist auch die Frage der Kontrollfrequenz von hoher klinischer Relevanz. Ein sinnvolles Vorgehen könnte sein, sich hinsichtlich der Intervalle der Nachkontrollen nach Anti-VEGF-Therapie an den Empfehlungen der deutschen Leitlinie für das ROP-Screening zu orientieren [10]. Dies bedeutet, dass auch nach erfolgter Anti-VEGF-Therapie gemäß Leitlinie weiterhin wöchentliche Kontrollen erfolgen, solange beispielsweise noch eine Vaskularisationsgrenze in zentraler Zone II, aktive Proliferationen oder eine Plus-Symptomatik vorliegen. Bei Rückbildung der Erkrankungszeichen können die Kontrollintervalle im weiteren Verlauf dann zunehmend verlängert werden, beispielsweise bei Vaskularisationsgrenze ohne Leiste in peripherer Zone II ohne Plus-Symptomatik und bei bereits überschrittenem errechneten Geburtstermin gemäß Leitlinie auf 3 Wochen. Ob möglicherweise auch größere Intervalle als die in der Leitlinie empfohlenen ausreichend sind, ist bisher noch nicht ausreichend geklärt und bleibt somit der Entscheidung des betreuenden Augenarztes vorbehalten.

Eine mögliche Ursache für die Entstehung der Spätrezidive könnte die Persistenz peripherer avaskulärer Netzhautareale infolge inkompletter Ausvaskularisierung darstellen, die nach Anti-VEGF-Therapie teilweise zu beobachten ist. Vor diesem Hintergrund wird von einigen Autoren eine sekundäre Laserkoagulation solcher langfristig persistierenden avaskulären Areale als Rezidivprophyla-

xe diskutiert. Chen et al. berichten dagegen, dass selbst eine zusätzliche Laserkoagulation der gesamten avaskulären Netzhaut nach Anti-VEGF-Therapie keinen sicheren Schutz vor Spätrezidiven bietet, und vermuten eine abnorme Perfusion der vaskularisierten Netzhaut nach Anti-VEGF-Therapie als mögliche Ursache der Rezidive [3]. Solange diese Mechanismen noch ungeklärt sind, kann somit auch eine sekundäre Lasertherapie nicht generell von der Notwendigkeit längerfristiger Nachkontrollen nach Anti-VEGF-Therapie bei ROP entbinden.

Fazit für die Praxis

- Die Anti-VEGF-Therapie der ROP kann neben dem therapeutischen Effekt auf die Netzhautpathologie auch eine Reduktion der ROP-assoziierten Myopie bewirken, am ehesten aufgrund einer Normalisierung der Vorderabschnittsentwicklung.
- In Bezug auf mögliche negative Effekte von Bevacizumab auf die neurologische Entwicklung besteht weiterhin Unklarheit, sodass die Anwendung alternativer Therapieoptionen wie Ranibizumab und Laserkoagulation erwogen werden sollte.
- Da behandlungsbedürftige Spätrezidive nach Anti-VEGF-Therapie noch in einem postmenstruellen Alter von 69 Wochen beschrieben wurden, sind nach Anti-VEGF-Therapie längerfristige, regelmäßige ophthalmologische Nachkontrollen erforderlich.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. T. U. Krohne
 Universitäts-Augenklinik
 Bonn
 Ernst-Abbe-Str. 2,
 53127 Bonn, Deutschland
 krohne@uni-bonn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T.U. Krohne weist auf folgende Beziehungen hin: Alimera Sciences, Bayer, Heidelberg Engineering, Novartis. F.G. Holz weist auf folgende Beziehungen hin: Acucela, Allergan, Bayer, Centervue, NightstarX, Novartis, Genentech/Roche, Heidelberg

Engineering, Optos, Carl Zeiss Meditec. A. Müller und P.P. Larsen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC et al (2017) Systematic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina* 37:1847–1858. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001493>
2. Chen S-N, Lian I, Hwang Y-C et al (2015) Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between ranibizumab and bevacizumab. *Retina* 35:667–674. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000380>
3. Chen W, Binenbaum G, Karp K et al (2014) Late recurrence of retinopathy of prematurity after treatment with both intravitreal bevacizumab and laser. *J Aapos* 18:402–404. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2014.03.011>
4. Garcia-Valenzuela E, Kaufman LM (2005) High myopia associated with retinopathy of prematurity is primarily lenticular. *J Aapos* 9:121–128. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2004.12.018>
5. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL et al (2014) Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 132:1327–1333. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2772>
6. Gunay M, Celik G, Gunay BO et al (2015) Evaluation of 2-year outcomes following intravitreal bevacizumab (IVB) for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol* 78:300–304. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20150079>
7. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S et al (2013) Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol* 155:1119–1124.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.01.014>
8. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ et al (2012) Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 130:1000–1006
9. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR (2015) Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology* 122:1008–1015. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.12.017>
10. Jandek C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V (2008) Guidelines for ophthalmologic screening of premature infants. *Ophthalmology* 105:955–963
11. Krohne TU, Aisenbrey S, Holz FG (2012) Current therapeutic options in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 109:1189–1197. <https://doi.org/10.1007/s00347-012-2618-8>
12. Krohne TU, Holz FG, Meyer CH (2014) Pharmacokinetics of intravitreally administered VEGF inhibitors. *Ophthalmology* 111:113–120. <https://doi.org/10.1007/s00347-013-2932-9>
13. Lien R, Yu M-H, Hsu K-H et al (2016) Neurodevelopmental outcomes in infants with retinopathy of prematurity and bevacizumab treatment. *PLoS ONE* 11:e148019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148019>
14. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM (2016) Review of effects of anti-VEGF treatment on refractive error.

Eye Brain 8:135–140. <https://doi.org/10.2147/EB.S99306>

15. 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
16. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ (2016) Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology* 123:1845–1855. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.04.028>
17. Morin J, Luu TM, Superstein R et al (2016) Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3218>
18. Quinn GE, Dobson V, Siatkowski R et al (2001) Does cryotherapy affect refractive error? Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. *Ophthalmology* 108:343–347
19. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV et al (2013) Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings at 4 to 6 years of age. *J Aapos* 17:124–128. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2012.10.025>
20. Retinologischen Gesellschaft, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland (2011) Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zum Einsatz von Bevacizumab in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie, Stand: 20.12.2011. *Ophthalmology* 109:197–204. <https://doi.org/10.1007/s00347-011-2519-2>
21. Wu W-C, Lien R, Liao P-J et al (2015) Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *Jama Ophthalmol* 133:391–397. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.5373>

Ophthalmologe 2018 · 115:469–475
<https://doi.org/10.1007/s00347-018-0675-3>
 Online publiziert: 2. März 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018



P. P. Larsen¹ · M.-C. Bründer² · M. Petrak¹ · V. Jehle² · W. A. Lagrèze² · F. G. Holz¹ · A. Stahl² · T. U. Krohne¹

¹ Universitäts-Augenklinik Bonn, Bonn, Deutschland

² Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

Frühgeborenenretinopathie-Screening: Trends über die vergangenen 5 Jahre an zwei deutschen Universitätskliniken

Hintergrund und Fragestellung

Die Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“ [ROP]) zählt in Deutschland und weltweit zu den häufigsten Erblindungsursachen im Kindesalter [1]. Bedingt durch eine unreife Netzhaut bei Geburt und eine pathologische postnatale Gefäßentwicklung kann es in fortgeschrittenen Stadien zu einer traktiven Netzhautablösung kommen. Diese wurde erstmals im Jahr 1942 unter der Bezeichnung retrolentale Fibroplasie vom Bostoner Augenarzt Theodore L. Terry beschrieben [2]. Bei rechtzeitiger Diagnose können heute in der Regel schwere Verläufe mit traktiver Netzhautablösung verhindert werden. Um eine rechtzeitige Diagnose zu gewährleisten, werden in Deutschland Frühgeborene mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer ROP in ein ophthalmologisches Screeningprogramm aufgenommen. Die empfohlenen Kriterien sind in der deutschen Leitlinie für das ROP-Screening festgelegt [3].

Die Anzahl der Frühgeburten nimmt in Deutschland seit Jahren kontinuierlich zu, bedingt u. a. durch ein steigendes Alter der Schwangeren und eine zunehmende Zahl von Mehrlingsschwangerschaften infolge künstlicher Befruchtung [4]. Dabei überleben aufgrund der verbesserten neonatologischen Versorgung

mehr Kinder mit immer geringerem Gestationsalter [5], die aufgrund dessen ein erhöhtes ROP-Risiko aufweisen. Gleichzeitig führen die Fortschritte in der neonatologischen Versorgung aber auch zu einer Verminderung des ROP-Risikos für Kinder eines gegebenen Gestationsalters [6–8]. Wie sich diese verschiedenen Faktoren in der Summe auf die Entwicklung der ROP-Inzidenz über die letzten Jahre in Deutschland ausgewirkt haben, ist bisher nicht bekannt. Während das Retina.net-ROP-Register (www.rop-register.de) Kinder mit behandlungsbedürftiger ROP in Deutschland und die German Neonatal Network (GNN)-Studie langfristige körperliche und geistige Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen erfasst, fehlen aktuelle Erhebungen zu den Ergebnissen des ROP-Screenings in Deutschland. Diese Studie analysiert deshalb die Ergebnisse der ROP-Screeninguntersuchungen der letzten 5 Jahre an 2 deutschen Universitätskliniken, um Trends der ROP-Inzidenz über diesen Zeitraum zu ermitteln.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Für diese Studie wurden die Daten aller zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2016 geborenen und an den Universitätskliniken Bonn und Freiburg im Rahmen des ROP-Screeningprogramms augenärztlich untersuchten Frühgeborenen retrospektiv ausgewertet. Gemäß

den Kriterien der deutschen Leitlinie für das ROP-Screening wurden in das Screeningprogramm alle Neugeborenen aufgenommen, die (1) ein Gestationsalter (GA) unter 32 Wochen oder (2) bei nicht sicher bekanntem GA ein Geburtsgewicht unter 1501 g oder (3) ein GA unter 36 Wochen bei gleichzeitigem Zustand nach mehr als 3-tägiger Sauerstoffgabe aufwiesen [3]. Die Untersuchungsmethodik folgte den Leitlinienempfehlungen mit indirekter binokularer Funduskopie in Mydriasis und in Einzelfällen zusätzlicher Farbfundusfotografie (RetCam, Natus Medical, Pleasanton, Kalifornien, USA). Untersuchungsintervalle und Behandlungsindikationen richteten sich ebenfalls nach der Leitlinie.

Die Zuordnung der Kinder und ihrer Untersuchungsdaten zu dem jeweiligen Studienjahr erfolgte anhand ihres Geburtsjahres, auch wenn sich die Screeninguntersuchungen noch ins Folgejahr fortsetzten. Um die Inzidenzen innerhalb des Patientenkollektivs unseres Screeningprogramms nicht zu verfälschen, wurden von extern nur für die ROP-Therapie zugewiesene Kinder von den meisten statistischen Auswertungen ausgeschlossen (außer wenn ihr Einschluss im Text explizit erwähnt wird). Die statistischen Analysen erfolgten mit SPSS 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) und Excel 2013 (Microsoft, Redmond, WA, USA). Die Signifikanztestung wurde mittels Student-t-Test durchgeführt, und *p*-

P.P. Larsen und M.-C. Bründer teilen sich die Erstautorenschaft.

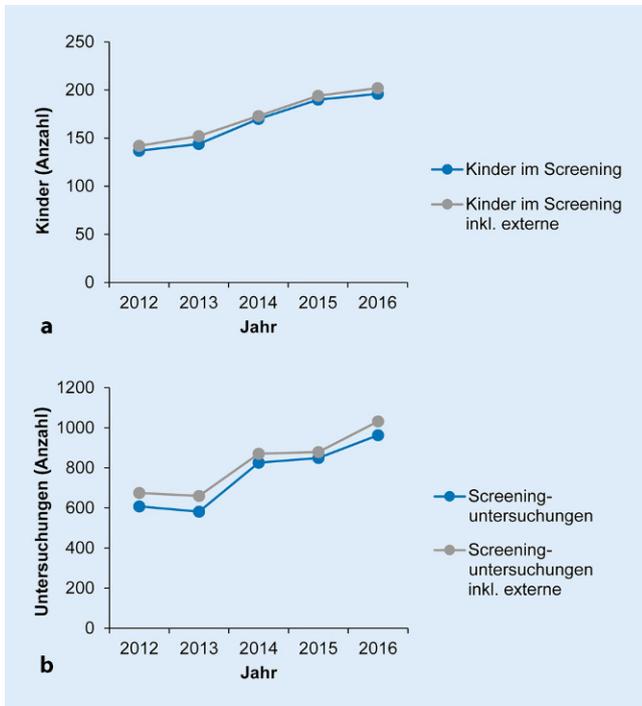


Abb. 1 ◀ Kinder im Screeningprogramm (a) und Screeninguntersuchungen (b) pro Jahr über den Studienzeitraum. „Externe“ Kinder sind diejenigen, die erst zur ROP-Therapie an eine der beiden Universitätskliniken überwiesen wurden, ohne vorher am ROP-Screeningprogramm der beiden Universitätskliniken teilgenommen zu haben ($n = 26$). Ausgewertet wurden somit 837 Kinder (ohne externe, blau) bzw. 863 Kinder (inklusive externe, grau)

Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet.

Ergebnisse

Im Zeitraum der Kalenderjahre 2012 bis 2016 wurden 863 Kinder geboren, die in das ROP-Screeningprogramm der Universitätskliniken Bonn und Freiburg aufgenommen wurden. Bei diesen Kindern wurden innerhalb des Screeningprogramms insgesamt 4117 augenärztliche Netzhautuntersuchungen durchgeführt. Von den Kindern wurden 732 (84,8%) in einer der beiden Universitätskliniken geboren, die restlichen 131 (15,2%) nach der Geburt in einem anderen Krankenhaus an eine der beiden Universitätskliniken verlegt. Insgesamt 26 Kinder (3,0%) wurden mit bereits behandlungsbedürftiger ROP direkt für die Therapie der ROP zugewiesen, ohne dass sie vorher am Screeningprogramm einer der beiden Universitätskliniken teilgenommen hatten. Um die Studienauswertungen des Patientenkollektivs des Screeningprogramms der beiden Universitätskliniken nicht zu verfälschen, wurden diese 26 im Folgenden als extern bezeichneten Kinder von den weiteren statistischen Auswertungen ausgeschlossen (außer wenn ihr Einschluss im Text explizit erwähnt wird), sodass insgesamt 837 Kinder (3828 Screeninguntersuchungen) in die Auswertung eingingen.

Die Studienkohorte verteilte sich zu etwa gleichen Teilen auf die beiden Universitätskliniken (52,9 und 47,1%). Von den Kindern waren 387 (46,2%) weiblich und 450 (53,8%) männlich. Das mittlere GA betrug 29,0 Wochen ($\pm 3,0$) und das mittlere Geburtsgewicht 1192 g (± 513). Insgesamt waren 313 (37,4%) der Säuglinge Mehrlinge (284 Zwillinge, 23 Drillinge, 6 Vierlinge). Die erste Screeninguntersuchung fand im Mittel am 43. Lebensstag (± 13) statt, bei den an den Universitätskliniken geborenen Kindern bereits am 41. Lebensstag (± 9).

Die Zahl der Frühgeborenen im ROP-Screening steigerte sich im Studienzeitraum von 137 Kindern im Jahr 2012 kontinuierlich auf 196 Kinder im Jahr 2016 und damit um 43,1% (Abb. 1). Bei zusätzlicher Berücksichtigung der externen

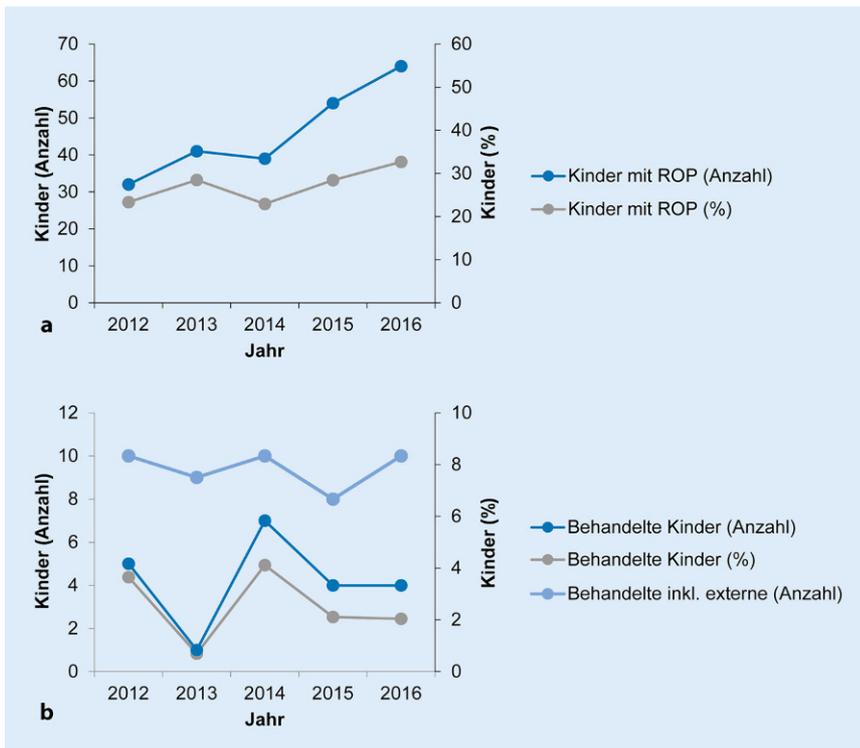


Abb. 2 ▲ Kinder mit ROP insgesamt (a) und mit behandlungsbedürftiger ROP (b) pro Jahr über den Studienzeitraum. „Externe“ Kinder sind diejenigen, die erst zur ROP-Therapie an eine der beiden Universitätskliniken zugewiesen wurden, ohne vorher am ROP-Screeningprogramm der beiden Universitätskliniken teilgenommen zu haben ($n = 26$). Die Prozentanteile beziehen sich auf die Grundgesamtheit aller Kinder im ROP-Screeningprogramm ohne die externen ($n = 837$)

P. P. Larsen · M.-C. Bründer · M. Petrak · V. Jehle · W. A. Lagrèze · F. G. Holz · A. Stahl · T. U. Krohne

Frühgeborenenretinopathie-Screening: Trends über die vergangenen 5 Jahre an zwei deutschen Universitätskliniken

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Zahl der Frühgeburten nimmt in Deutschland seit Jahren kontinuierlich zu. Die Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“ [ROP]) ist eine der wichtigsten Komplikationen der Frühgeburtslichkeit und eine der häufigsten Erblindungsursachen im Kindesalter.

Ziel der Arbeit. Die Studie analysiert die Entwicklung der ROP-Inzidenz an 2 deutschen Universitätskliniken über die letzten 5 Jahre anhand der Ergebnisse von ROP-Screeninguntersuchungen.

Material und Methoden. Es wurden alle Kinder eingeschlossen, die in den Jahren 2012–2016 geboren und gemäß den Kriterien der deutschen Leitlinie in das Screening

auf ROP der beiden Universitätskliniken aufgenommen wurden. Erfasst wurden u. a. Gestationsalter, Geburtsgewicht, Alter bei ROP-Diagnose, Stadium und Zone der ROP und Behandlungsbedürftigkeit.

Ergebnisse. Ausgewertet wurden 863 Kinder mit insgesamt 4117 Screeninguntersuchungen. Die Zahl der Kinder im ROP-Screening pro Jahr zeigte einen stetigen Anstieg über den Beobachtungszeitraum um insgesamt 43,1 % (137 in 2012, 196 in 2016). Auch die Zahl der Screeninguntersuchungen pro Jahr steigerte sich um 58,4 % (608 in 2012, 963 in 2016). Bei 27,5 % der Kinder wurde eine ROP diagnostiziert, und bei 2,5 % war eine Behandlung der ROP erforderlich. Die Zahl der

Kinder mit ROP pro Jahr nahm um 100,0 % zu (32 in 2012, 64 in 2016). Sowohl mittleres Gestationsalter ($29,0 \pm 3,0$ Wochen) als auch mittleres Geburtsgewicht (1192 ± 513 g) blieben über den Studienzeitraum konstant.

Diskussion. An 2 deutschen Universitätskliniken zeigte sich über die vergangenen 5 Jahre ein deutlicher Anstieg sowohl der Anzahl der Kinder im ROP-Screeningprogramm als auch der Anzahl der von ROP betroffenen Kinder.

Schlüsselwörter

Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“ [ROP]) · Screening · Epidemiologie · Gestationsalter · Frühgeburt

Screening for retinopathy of prematurity: Trends over the past 5 years in two German university hospitals

Abstract

Background. The number of preterm births in Germany has been increasing continuously over the past decades. Retinopathy of prematurity (ROP) is a major complication of preterm birth and one of the leading causes of blindness in children.

Objectives. This study analyzes the development of the incidence of ROP over the past 5 years at two German university hospitals, utilizing data from ROP screening examinations.

Material and methods. We assessed all children born in the years 2012–2016 who were included in the ROP screening program at two German university hospitals according to the criteria of the German ROP screening

guidelines. Parameters such as gestational age, birth weight, ROP stage and zone, and need for therapeutic intervention were assessed.

Results. We analyzed the data of 863 children who had undergone a total of 4117 screening examinations. The number of children included in the screening program per study year increased continuously over the study period by a total of 43.1% (137 in 2012, 196 in 2016). Likewise, the number of screening examinations per year increased by 58.4% (608 in 2012, 963 in 2016). Overall, 27.5% of screened infants were diagnosed with ROP of any stage and 2.5% required treatment for ROP. The number of children diagnosed with

ROP of any stage per year increased by 100.0% (32 in 2012, 64 in 2016). Mean gestational age (29.0 ± 3.0 weeks) and mean birth weight (1192 ± 513 g) remained stable over the study period.

Conclusion. Screening data for ROP from two German university hospitals demonstrates a significant increase in both the number of screened infants and the number of infants affected by ROP over the past 5 years.

Keywords

Retinopathy of prematurity · Screening · Epidemiology · Gestational age · Preterm birth

Kinder zeigte sich ein Anstieg von 142 Kindern in 2012 auf 202 Kinder in 2016, entsprechend 42,3 %. Der Anstieg betraf beide Universitätskliniken in etwa gleicher Weise. Damit einhergehend, erhöhte sich auch die Gesamtzahl der durchgeführten Screeninguntersuchungen um 58,4 % von 608 in 2012 auf 963 in 2016, bei zusätzlicher Berücksichtigung der externen Kinder um 52,9 % von 675 in 2012 auf 1032 in 2016. Jedes Kind erhielt dabei im Mittel 4,6 Untersuchungen ($\pm 4,3$) innerhalb des Screeningprogramms. Die-

ser Wert blieb über die 5 Studienjahre weitgehend stabil (4,4 in 2012; 4,1 in 2013; 4,9 in 2014; 4,5 in 2015; 4,9 in 2016).

Von den in das Screeningprogramm aufgenommenen Frühgeborenen wurde bei 230 (27,5 %) im Verlauf eine ROP diagnostiziert. Mit der Zunahme der Kinder im ROP-Screening stieg auch die Zahl der Kinder, bei denen eine ROP diagnostiziert wurde, um 100,0 % von 32 Kindern in 2012 auf 64 Kinder in 2016 an (**Abb. 2**). Der Anteil der Kinder mit

ROP am Gesamtkollektiv zeigte sich über die 5 Studienjahre schwankend, aber am ehesten ebenfalls mit ansteigender Tendenz (23,4 % in 2012; 28,5 % in 2013; 22,9 % in 2014; 28,4 % in 2015; 32,7 % in 2016). Die Erstdiagnose der ROP erfolgte durchschnittlich in einem postmenstruellen Alter (PMA) von 36,0 Wochen ($\pm 2,8$) und einem postnatalen Alter (PNA) von durchschnittlich bei 8,9 Wochen ($\pm 3,1$).

Von den 732 innerhalb der Universitätskliniken geborenen Frühgebore-

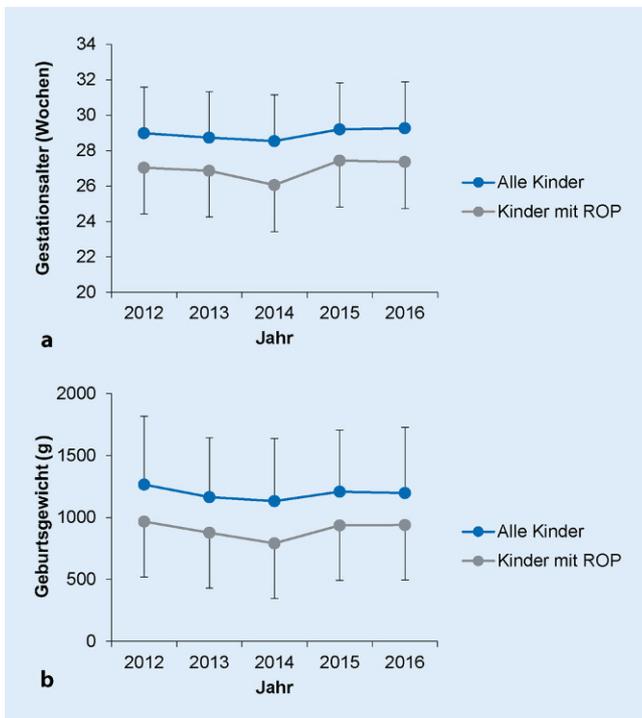


Abb. 3 ▲ Durchschnittliches Gestationsalter (a) und Geburtsgewicht (b) pro Jahr über den Studienzeitraum ($n = 837$)

nen entwickelten im Studienzeitraum 13 (1,8 %) eine behandlungsbedürftige ROP. Betrachtet man alle 837 in das Screeningprogramm der beiden Universitätskliniken aufgenommenen Kinder, so zeigten 21 (2,5 %) eine behandlungsbedürftige ROP. Zusätzlich wurde bei 26 externen Kindern, die nicht an den beiden Zentren im Screening untersucht wurden, eine ROP-Therapie durchgeführt. Obwohl aufgrund der geringen Anzahl von behandlungsbedürftigen ROP-Fällen in unserer Kohorte eine hohe Variabilität der Jahresfallzahlen besteht und folglich nur eine eingeschränkte Aussage über Trends möglich ist, erscheinen die Werte doch am ehesten konstant über den Studienzeitraum (Abb. 2). Eine behandlungsbedürftige ROP trat durchschnittlich in einem PMA von 36,9 Wochen ($\pm 1,9$) und einem PNA von 11,7 Wochen ($\pm 1,8$) auf, bei zusätzlicher Berücksichtigung der externen Kinder in einem PMA von 37,3 Wochen ($\pm 2,5$) und einem PNA von 12,0 Wochen ($\pm 2,8$). Für eine detailliertere Darstellung der Behandlungsparameter der Kinder unserer Studienkohorte verweisen wir auf die aktuelle Auswertung des Retina.net-

ROP-Registers im Artikel von Walz und Mitarbeitern in dieser Ausgabe [9].

Das mittlere GA und das Geburtsgewicht des Studienkollektivs zeigten über den Studienzeitraum keine signifikanten Veränderungen (Abb. 3). Bei den Kindern mit ROP lag das mittlere GA bei 27,0 Wochen ($\pm 2,7$) und das mittlere Geburtsgewicht bei 906 g (± 405). Beide Werte waren signifikant niedriger als im Gesamtkollektiv (jeweils $p < 0,001$). Das mittlere GA der Kinder mit behandlungsbedürftiger ROP betrug 25,2 Wochen ($\pm 2,2$) und das mittlere Geburtsgewicht 705 g (± 382). Auch diese beiden Werte waren signifikant niedriger als im Gesamtkollektiv (jeweils $p < 0,001$).

Als maximale Ausprägung der ROP am stärker betroffenen Auge wurde bei 47,0 % der Kinder mit ROP ein Stadium 1 diagnostiziert, bei 24,8 % ein Stadium 2 und bei 27,0 % ein Stadium 3 (Abb. 4; Tab. 1). Ein Stadium 4 trat bei keinem Kind auf, ein Stadium 5 bei einem Kind. Hierbei handelte es sich um

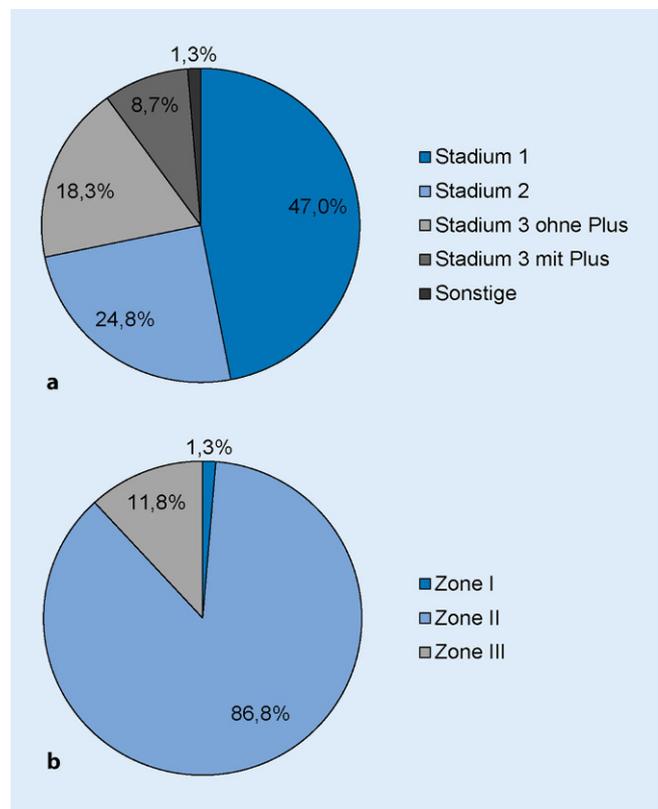


Abb. 4 ▲ ROP-Stadium (a) und -Zone (b) am stärker betroffenen Auge zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung der ROP. Ausgewertet wurden alle Kinder mit ROP ($n = 230$). „Sonstige“ Stadien beinhalten 2 Kinder mit APROD und 1 Kind mit Stadium 5

ein Kind, das nach Anti-VEGF-Therapie einer ROP im Stadium 3+ in Zone I und gutem initialem Ansprechen extern weiterbetreut und erst im späteren Verlauf mit ROP im Stadium 5 wieder vorgestellt wurde. Bei 86,8 % aller Studienpatienten lag zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung der ROP am unreiferen Auge eine Erkrankung der Zone II vor. In unserer Kohorte bedurften alle 3 Kinder mit ROP in Zone I einer Behandlung, 9,1 % der Kinder mit ROP in Zone II und keines der Kinder mit ROP in Zone III.

Das Studienkollektiv bestätigt die bekannte inverse Korrelation von GA bzw. Geburtsgewicht mit dem Risiko für das Auftreten einer ROP bzw. einer behandlungsbedürftigen ROP (Abb. 5). So zeigten beispielsweise Kinder mit einem GA unter 25 Wochen in 81,7 % der Fälle und Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 500 g in 80,0 % der Fälle eine ROP. Gleichzeitig wiesen von allen Kindern mit behandlungsbedürftiger ROP 57,1 %

Tab. 1 ROP-Stadium und -Zone am stärker betroffenen Auge zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung der ROP. Ausgewertet wurden alle Kinder mit ROP ($n = 230$). Bei einem Kind mit ROP Stadium 2 lagen keine Angaben zur ROP-Zone vor

	Zone I	Zone II	Zone III
Stadium 1	0	88	20
Stadium 2	0	51	5
Stadium 3	1	59	2
Stadium 4	0	0	0
Stadium 5	1		
AP-ROP	2	0	0

ein GA unter 25 Wochen und 23,8 % ein Geburtsgewicht unter 500 g auf.

Diskussion

Die Studie wertet die Ergebnisse der ROP-Screeninguntersuchungen an 2 deutschen akademischen Zentren über 5 Jahre aus. Gemäß den Empfehlungen der aktuellen deutschen Leitlinie zum ROP-Screening war dieses Patientenkollektiv gekennzeichnet durch die Einschlusskriterien (1) eines Gestationsalters (GA) unter 32 Wochen oder

(2) bei nicht sicher bekanntem GA eines Geburtsgewicht unter 1501 g oder (3) eines GA unter 36 Wochen und gleichzeitigem Zustand nach mehr als 3-tägiger Sauerstoffgabe [3].

Die vom Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG, ab 2015) und dem Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA, vor 2015) erhobenen Daten des ROP-Screenings in Deutschland erlauben eine Abschätzung des Anteils unseres Studienkollektiv an der gesamt-

deutschen Patientenpopulation [10–14]. In unserem Studienkollektiv wurden im Studienzeitraum 2012 bis 2016 837 Kinder im ROP-Screeningprogramm untersucht, bei 230 Kindern wurde eine ROP festgestellt, und 21 Kinder wurden wegen ROP behandelt. Diese Zahlen entsprechen jeweils 1,5, 2,2 und 1,9 % der im gleichen Zeitraum 2012 bis 2016 für ganz Deutschland erhobenen Fallzahlen. Einschließlich der externen, nur für die ROP-Therapie zugewiesenen Kinder wurde bei insgesamt 91 Kindern eine höhergradige ROP von mindestens Stadium 3 diagnostiziert und bei insgesamt 47 Kindern eine ROP-Therapie durchgeführt. Dies entspricht jeweils 4,4 und 4,3 % der entsprechenden gesamtdeutschen Zahlen für den Studienzeitraum.

Unsere Studie zeigt für den Studienzeitraum 2012 bis 2016 einen deutlichen Anstieg der jährlichen Anzahl der Kinder im ROP-Screeningprogramm um insgesamt 43,1 %. Damit einhergehend erhöhte sich im Studienzeitraum auch die jährliche Anzahl der Kinder, bei denen eine

Hier steht eine Anzeige.

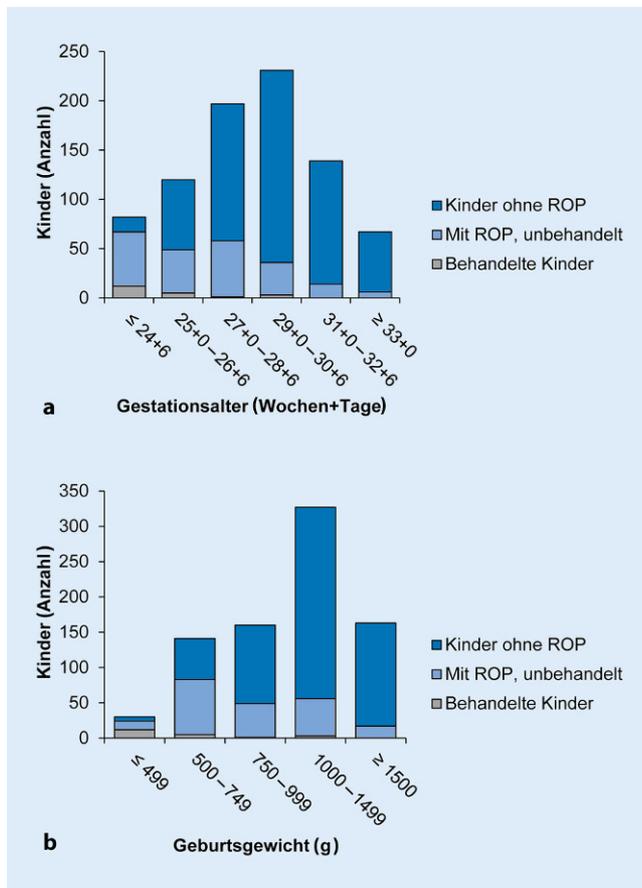


Abb. 5 ◀ Kinder mit ROP insgesamt und mit behandlungsbedürftiger ROP in Abhängigkeit von Gestationsalter (a) und Geburtsgewicht (b; $n = 837$)

ROP diagnostiziert wurde, um insgesamt 100,0%. Die von IQTIG und AQUA erhobenen Fallzahlen pro Jahr belegen für ganz Deutschland im gleichen Zeitraum einen Anstieg dieser beiden Werte von lediglich 9,5 und 29,4%. Der überproportional starke Anstieg beider Parameter in unserem Patientenkollektiv zweier Universitätskliniken verglichen mit den bundesweiten Zahlen könnte eine zunehmende Konzentration der Behandlung besonders unreifer Frühgeborener an spezialisierten Zentren widerspiegeln.

Der beobachtete Anstieg der Anzahl der Kinder im ROP-Screeningprogramm ist am ehesten auf die zunehmende Zahl von Frühgeborenen insgesamt und den steigenden Anteil von überlebenden Kindern mit einem GA unter 32 Wochen, das ein Kriterium für die Aufnahme in das Screening darstellt, zurückzuführen. Wie die oben genannten Zahlen belegen, nahm aber sowohl in unserer Studienpopulation als auch deutschlandweit die Anzahl der ROP-Fälle noch deutlich stärker zu als die Zahl der Kinder im Scree-

ning, sodass auch der Anteil der Kinder mit ROP an der Screeningpopulation angestiegen ist (Abb. 2a). Dieser Anteil liegt in unserer Studie bei 27,6% und ist damit vergleichbar zu Erhebungen an anderen deutschen Universitätskliniken, in denen 27,6–30,9% ermittelt wurden [15, 16]. In unserer Studienkohorte erhöhte sich dieser Anteil von 23,4% in 2012 auf 32,7% in 2016 und deutschlandweit in vergleichbarem Maße von 16,5% in 2012 auf 19,5% in 2016. Ursache für den gestiegenen Anteil von ROP-Fällen innerhalb der Screeningpopulation könnte die steigende Zahl überlebender Frühgeborener mit postnataler Entwicklungsverzögerung und reduziertem allgemeinem Gesundheitszustand sein, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ROP besitzen.

Der Anteil behandlungsbedürftiger ROP-Fälle an der Screeningpopulation wird in älteren Auswertungen verschiedener anderer deutscher Universitätskliniken mit 7,0% für den Zeitraum 2001 bis 2009, 3,5% für 2001 bis 2006

und 5,1% für 1991 bis 2002 angegeben [15–17]. Das Retina.net-ROP-Register gibt für den Zeitraum 2011 bis 2013 eine Behandlungsrate von 3,2% an [18]. Im europäischen Vergleich zeigen sich ähnliche Daten: So beschreibt das schwedische Register (SWEDROP) 4,4% behandlungsbedürftige Kinder in einem Kollektiv von 1784 Kindern der Jahre 2008 bis 2009 und das dänische Register einen Anteil von 3,0% in einer Analyse von 6490 Kindern über den Zeitraum 1997 bis 2008 [19, 20]. In dem in unserer Studie untersuchten aktuellen Zeitraum von 2012 bis 2016 lag der Anteil behandlungsbedürftiger ROP bei 2,5%. Dies ist vergleichbar mit den von IQTIG und AQUA für den gleichen Zeitraum von 2012 bis 2016 in ganz Deutschland erhobenen Zahlen, die einen Anteil von 2,0% belegen. Insgesamt deuten diese Zahlen auf einen für Deutschland über die letzten Jahrzehnte rückläufigen Anteil der behandlungsbedürftigen ROP-Fälle an der Gesamtzahl der Kinder im ROP-Screening hin.

Die deutsche Leitlinie zum ROP-Screening empfiehlt eine Aufnahme aller Frühgeborenen mit einem GA unter 32 Wochen in das Screeningprogramm. Im internationalen Vergleich wird teilweise eine Aufnahme von Kindern mit einem GA von 31 Wochen und darüber nicht regelhaft für notwendig erachtet. So gilt beispielsweise in Schweden ein GA von unter 31 Wochen (nicht 32 Wochen) als Indikation für das ROP-Screening [21]. Eine Reduktion der Altersgrenze von unter 32 Wochen auf unter 31 Wochen war 2012, basierend auf der Auswertung der Daten des schwedischen ROP-Registers aus den Jahren 2008 und 2009, erfolgt [20]. Auch die USA sehen eine Aufnahme ins ROP-Screening bei einem GA unter 31 Wochen vor [22]. In unserer Studienpopulation trat eine ROP bei Kindern mit einem GA von 31 Wochen oder darüber in 9,7% der Fälle auf, allerdings entwickelte keines dieser Kinder eine behandlungsbedürftige ROP. Zur Beantwortung der Frage, ob das ROP-Screening von Kindern mit einem GA von 31 Wochen und darüber heutzutage in Deutschland noch generell erforderlich ist, reicht der Umfang unserer Studienpopulation nicht aus.

Möglicherweise kann das Retina.net-ROP-Register hier zukünftig Antworten liefern. Die aktuellen Daten des Registers zur behandlungsbedürftigen ROP in Deutschland werden in dem Artikel von Walz und Mitarbeitern in dieser Ausgabe dargestellt [9].

Schlussfolgerung

Die Auswertung der Daten des ROP-Screeningprogramms der Universitätsklinik Bonn und Freiburg über die letzten 5 Jahre liefert aktuelle Zahlen und Trends zur Inzidenz der ROP. Hierbei offenbart sich eine deutliche Steigerung sowohl der Anzahl der Kinder im ROP-Screening als auch der Anzahl der ROP-Fälle, die den bundesweiten Anstieg erheblich übertrifft. Der Anteil der Kinder mit ROP an der Screeningpopulation zeigt ebenfalls eine ansteigende Tendenz, während die Anzahl der Kinder mit behandlungsbedürftiger ROP weitgehend stabil bleibt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. U. Krohne

Universitäts-Augenklinik Bonn
Ernst-Abbe-Str. 2, 53127 Bonn, Deutschland
krohne@uni-bonn.de

Förderung. Die Studie wurde von der Ernst und Berta Grimmke-Stiftung unterstützt (an P.P. Larsen und T.U. Krohne).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P.P. Larsen, M.-C. Bründer, M. Petrak und V. Jehle geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. W.A. Lagrèze gibt folgende Interessenkonflikte an: Alcon, Boehringer Ingelheim, Santhera. F.G. Holz gibt folgende Interessenkonflikte an: Acucela, Allergan, Bayer, Centervue, NightstarX, Novartis, Genentech/Roche, Heidelberg Engineering, Optos, Carl Zeiss Meditec. A. Stahl gibt folgende Interessenkonflikte an: Allergan, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Orphan Europe. T.U. Krohne gibt folgende Interessenkonflikte an: Alimera Sciences, Bayer, Heidelberg Engineering, Novartis.

Bei diesem Beitrag handelt es sich um eine retrospektive Studie ohne Einfluss auf die Behandlung der Studienteilnehmer.

Literatur

1. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG (2012) An update on progress and the changing

- epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J AAPOS* 16(6):501–507. <https://doi.org/10.1016/j.jaaapos.2012.09.004>
2. Terry TL (1942) Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 25(2):203–204. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(42\)92088-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(42)92088-9)
3. Jandeck C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V (2008) Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Ophthalmologie* 105(1):81–90. <https://doi.org/10.1007/s00347-007-1674-y>
4. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N et al (2013) Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* 120(11):1356–1365. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12281>
5. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P et al (2015) Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in france in 2011 results of the EPIPAGE-2 cohort study. *Jama Pediatr* 169(3):230–238. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3351>
6. Chow LC, Wright KW, Sola A (2003) Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 111(2):339 LP–339345 (<http://pediatrics.aappublications.org/content/111/2/339.abstract>)
7. Bullard SR, Donahue SP, Feman SS, Sinatra RB, Walsh WF (1999) The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 3(1):46–52. [https://doi.org/10.1016/S1091-8531\(99\)70094-7](https://doi.org/10.1016/S1091-8531(99)70094-7)
8. Fledelius HC, Dahl H (2000) Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. *Acta Ophthalmol Scand* 78(3):359–361. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078003359.x>
9. Walz JM et al (2018) Treated cases of retinopathy of prematurity in Germany: 5-year data from the Retina.net ROP registry. *Ophthalmologie* 115(6). (Accepted for Publication)
10. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (2016) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016: Neonatologie. https://iqtig.org/downloads/ergebnisse/bundesauswertung/2016/indirekte_verfahren/QSKH_NEO_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf. Zugegriffen: 29. Jan. 2018
11. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (2015) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015: Neonatologie. https://iqtig.org/downloads/ergebnisse/qjdb/2015/2016-05-25/QIDB_2015_INDIREKT_PDF/QIDB_2015_indirekte_Leistungsbereiche/BuAw_2015_INDIREKT/bu_Gesamt_NEO_2015.pdf. Zugegriffen: 29. Jan. 2018
12. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) (2014) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014: Neonatologie. https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_NEO_2014.pdf. Zugegriffen: 29. Jan. 2018
13. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) (2013) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013: Neonatologie. https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu_Gesamt_NEO_2013.pdf. Zugegriffen: 29. Jan. 2018
14. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) (2012) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2012: Neonatologie. https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2012/bu_Gesamt_NEO_2012.pdf. Zugegriffen: 29. Jan. 2018
15. Lorenz B, Spasovska K, Elflein H, Schneider N (2009) Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247(9):1251–1262. <https://doi.org/10.1007/s00417-009-1077-7>
16. Jandeck C, Kellner U, Heimann H, Foerster MH (2005) Frühgeborenenretinopathie-screening: Ergebnisse eines Zentrums zwischen 1991 und 2002. *Klin Monbl Augenheilkd* 222(7):577–585. <https://doi.org/10.1055/s-2005-858429>
17. Muether PS, Kribs A, Hahn M et al (2012) No advanced retinopathy of prematurity stages 4 or 5 in a large high-risk German cohort. *Br J Ophthalmol* 96(3):400–404. <https://doi.org/10.1136/bjo.2011.203125>
18. Walz JM, Bemme S, Pielen A et al (2016) The German ROP Registry: data from 90 infants treated for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 94(8):e744–e752. <https://doi.org/10.1111/aos.13069>
19. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL et al (2016) Neonatal risk factors for treatment-demanding retinopathy of prematurity: a Danish National study. *Ophthalmology* 123(4):796–803. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.12.019>
20. Holmström GE, Hellström A, Jakobsson PG, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A (2012) Swedish National Register for Retinopathy of Prematurity (SWEDROP) and the Evaluation of Screening in Sweden. *Arch Ophthalmol* 130(11):1418–1424. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.2357>
21. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A (2015) Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP—a national quality register. *Acta Ophthalmol* 93(3):265–268. <https://doi.org/10.1111/aos.12506>
22. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (2013) Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 131(1):189–195. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2996>

Ophthalmologe 2018 · 115:476–488
<https://doi.org/10.1007/s00347-018-0701-5>
 Online publiziert: 10. April 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018



J. M. Walz^{1,2,3} · S. Bemme⁴ · S. Reichl¹ · S. Akman⁵ · H. Breuß⁶ · D. Süsskind⁷ · B. Glitz⁸ · V. C. Müller⁸ · L. Wagenfeld⁹ · A. Gabel-Pfisterer¹⁰ · S. Aisenbrey¹¹ · K. Engelmann¹² · A. Koutsonas¹³ · T. U. Krohne¹⁴ · A. Stahl¹ · Retina.net ROP-Register-Studiengruppe

¹ Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

² Fakultät für Chemie und Pharmazie, Lehrstuhl Pharmakologie und Toxikologie, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland

³ European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI), München, Deutschland

⁴ Klinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

⁵ Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

⁶ Klinik für Augenheilkunde, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Deutschland

⁷ Universitäts-Augenklinik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁸ Klinik für Augenheilkunde, Universität Münster, Münster, Deutschland

⁹ Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

¹⁰ Klinik für Augenheilkunde, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Deutschland

¹¹ Klinik für Augenheilkunde, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland

¹² Klinik für Augenheilkunde, Klinikum Chemnitz gGmbH, Chemnitz, Deutschland

¹³ Klinik für Augenheilkunde, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

¹⁴ Universitäts-Augenklinik Bonn, Bonn, Deutschland

Behandelte Frühgeborenenretinopathie in Deutschland

5-Jahres-Daten des Retina.net ROP-Registers

Die Inzidenz der behandlungsbedürftigen Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“ [ROP]) beträgt in Deutschland etwa 3 % aller ins ROP-Screening aufgenommenen Frühgeborenen [1]. Diese geringe Zahl behandlungsbedürftiger Fälle ist einerseits sehr erfreulich, macht es gleichzeitig für einzelne Zentren aber schwer, relevante Daten zu Behandlungsverläufen systematisch zu erheben und auszuwerten. Gleichzeitig sind solche Daten aber immens wichtig, weil es bei jedem einzelnen Behandlungsfall darum geht, die Sehfähigkeit des betroffenen Kindes für sein gesamtes kommendes Leben zu sichern. Aus diesem Grund wurde 2011 in Deutschland das Retina.net ROP-Register (www.rop-register.de) initiiert, in das alle deutschen Zentren eingeladen sind, Behandlungsverläufe von Kindern mit Frühgeborenenretinopathie einzutragen. Um gerade für diese kleine, aber

wichtige Patientengruppe belastbare Daten zu erhalten, wurde der Fokus dabei ausschließlich auf behandelte Kinder gelegt. Dadurch wird außerdem der Dokumentationsaufwand für die beteiligten Zentren möglichst gering gehalten. Reine Screeningdaten gehen demnach nicht in das Register ein, sind aber in dem Artikel von Larsen et al. in dieser Ausgabe des Ophthalmologen exemplarisch für 2 Zentren dargestellt.

Die Frühgeborenenretinopathie ist keine Erkrankung, die isoliert betrachtet werden kann, sondern ist vielmehr als eine von vielen gesundheitlichen Herausforderungen von Frühgeborenen zu sehen [2]. Ein Fokus dieses Artikels liegt daher neben den ophthalmologischen Befunden auf den neonatologischen Komorbiditäten der untersuchten Patienten. Darüber hinaus wird ein besonderer Schwerpunkt der Auswertung auf Änderungen der Behandlungsmuster seit der Einführung der Anti-VEGF-Therapie gelegt, und es werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Laser- und

Anti-VEGF-Therapie hinsichtlich Rezidivverhalten, Wiederbehandlungsraten und Zeitabständen herausgearbeitet.

Methoden

Die Teilnahme am Retina.net ROP-Register steht allen deutschen Zentren offen, die Kinder mit Frühgeborenenretinopathie behandeln. Von Kindern, die keine Behandlung benötigen, werden keine Daten erfasst, wodurch der Aufwand für die beteiligten Zentren begrenzt wird. Alle Kinder, die an den teilnehmenden Zentren eine Behandlung erhalten, sollen in der Datenbank erfasst werden, unabhängig von der Art der Behandlung. Das Register ist unterteilt in einen retrospektiven Teil, in dem Daten anonymisiert eingetragen werden und einen prospektiven, pseudonymisierten Teil, für den die Einwilligung zur Datenerhebung seitens der Eltern vorliegen muss. Im Register werden sowohl demografische Parameter zum Zeitpunkt der Geburt erhoben als auch die Ausprägung

Die Mitglieder der Retina.net ROP-Register-Studiengruppe werden am Beitragsende gelistet.

Tab. 1 Demografische Daten und ROP-Charakteristika aller behandelten Patienten

		Gesamtzahl (Patienten)	150
		2011	21
		2012	36
		2013	42
		2014	27
		2015	24
		Gesamtzahl (Augen)	300
Demografie bei Geburt	Gestationsalter ^a [MW in Wochen] (SD) (N = 150)		25 (2)
	Geburtsgewicht [MW in g] (SD) (N = 147)		696 (230)
	Weiblich [n, Kinder] (%) (N = 149)		67 (45)
	Von extern zuverlegt [n, Kinder] (%) (N = 149)		63 (42)
Behandlungsentscheidung	Alter [PMA ^b ; MW in Wochen] (SD) (N = 146)		37 (3)
	Gewicht [MW in g] (SD) (N = 61)		2439 (690)
	Gewichtszunahme seit Geburt [MW in g/Tag] (SD) (N = 61)		20 (5)
ROP-Charakteristika bei Behandlungsentscheidung [Anzahl Augen] (%) ^c	4b		4 (1,4)
	4a		1 (0,3)
	AP-ROP		18 (6,2)
	I, 3+		16 (5,5)
	I, 2+		2 (0,7)
	I, 1+		1 (0,3)
	II, 3+		230 (78,8)
	II, 2+		3 (1)
	III, 3+		1 (0,3)
	II, 3-		10 (3,4)
	II, 2-		1 (0,3)
	III, 3-		2 (0,7)
	II, 1-		1 (0,3)
	Keine Angabe (aber Behandlung dokumentiert)		2 (0,7)
	Nicht behandelt ^d		8

^aGestationsalter: Alter bei Geburt ab dem ersten Tag der letzten Periode der Mutter

^bPMA: postmenstruelles Alter = Gestationsalter plus Alter ab Geburt

^cProzentuale Angabe, bezogen auf 292 behandelte Augen

^dPartneraugen der unilateral behandelten Kinder

der Erkrankung zum Zeitpunkt der Behandlungsentscheidung und Parameter zur Behandlung selbst. Außerdem sollen neonatologische Parameter und Nachuntersuchungen erfasst werden. Durch die Teilnahme am Register werden jedoch keine zusätzlichen Visiten oder Untersuchungen erforderlich, es handelt sich lediglich um eine nichtinterventive Datenerhebung. Das Register ist unter der Nummer DRKS00004522 im Deutschen Register für klinische Studi-

en registriert. Hinweise zur Teilnahme und Kontaktinformationen können interessierte Behandler der Website des Registers (www.rop-register.de) entnehmen.

In der vorliegenden Auswertung wurden alle Daten von Kindern mit Geburtsdatum zwischen 01.01.2011 und 31.12.2015 eingeschlossen. Ein Teil dieser Daten wurde bereits in der ersten Auswertung des Registers analysiert [1]. Für die Durchführung der Registerstudie

liegt ein positives Votum der federführenden Ethikkommission Freiburg sowie der Ethikkommissionen aller beteiligten Zentren vor. Kontinuierliche Variablen werden unter Angabe des Mittelwerts und der Standardabweichung dargestellt. Für kategoriale Variablen wird die Verteilung der Kinder in % angegeben, wobei in beiden Fällen N die Anzahl an Kindern bzw. Augen zeigt, für die die jeweilige Information vorliegt. Die statistischen Analysen erfolgten unter Verwendung von SPSS V.23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Ergebnisse

Demografische Parameter

Für die hier untersuchten Geburtsjahrgänge 2011 bis 2015 wurden insgesamt 150 Kinder im ROP-Register dokumentiert (Tab. 1). Bei 95 % dieser Kinder erfolgte eine bilaterale Behandlung, lediglich 8 Kinder erhielten eine unilaterale Behandlung. Es liegen damit Behandlungsverläufe von 292 Augen zur Auswertung vor. Von den dokumentierten Patienten waren 67 (45 %) weiblich. Bei 63 Patienten (42 %) wurde zur Behandlung eine Verlegung an eines der Registerzentren vorgenommen, die übrigen 58 % waren Frühgeborene mit initialer neonatologischer Betreuung an den Registerzentren selbst. Das Geburtsgewicht betrug im Mittel 696 (± 230) g, das Gestationsalter 25 (± 2) Wochen. Die Entscheidung zur Therapie fiel im Mittel im Alter von 37 (± 3) Wochen postmenstruellen Alters (PMA) bei einem durchschnittlichen Gewicht von 2439 (± 690) g. Diese Information ist von Bedeutung, wenn die durchschnittliche systemische Medikamentenexposition bezogen auf das Körpergewicht, beispielsweise nach Anti-VEGF-Therapie, berechnet werden soll [3, 4]. Ausführliche Histogramme zur Verteilung der demografischen Parameter finden sich in Abb. 1. Dabei fällt das Kind mit 37 Wochen Gestationsalter auf. Bei diesem Kind wurde in der Register-eintragung angegeben, dass es sich um einen hypoplastischen Zwilling handelte, dass also das Entwicklungsalter hinter dem tatsächlichen Gestationsalter zurückstand.

Ophthalmologie 2018 · 115:476–488 <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0701-5>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

J. M. Walz · S. Bemme · S. Reichl · S. Akman · H. Breuß · D. Süsskind · B. Glitz · V. C. Müller · L. Wagenfeld · A. Gabel-Pfisterer · S. Aisenbrey · K. Engelmann · A. Koutsonas · T. U. Krohne · A. Stahl · Retina.net ROP-Register-Studiengruppe

Behandelte Frühgeborenenretinopathie in Deutschland. 5-Jahres-Daten des Retina.net ROP-Registers

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Frühgeborenenretinopathie ist eine der häufigsten kindlichen Erblindungsursachen. Dennoch ist die Zahl behandlungsbedürftiger Kinder pro Zentrum gering. Eine sinnhafte Auswertung von Behandlungsverläufen ist daher nur im Verbund möglich. Hierfür wurde das Retina.net ROP-Register gegründet.

Ziel der Arbeit. Die vorliegende Arbeit analysiert Behandlungsmuster über 5 Jahre.

Material und Methoden. Ausgewertet wurden alle Kinder der Geburtsjahrgänge 2011 bis 2015, die an den teilnehmenden 12 Zentren behandelt und in das Register eingegeben wurden.

Ergebnisse. Insgesamt wurden 150 Kinder (292 Augen) ausgewertet. Die häufigste

Behandlungsindikation war Stadium 3+ in Zone II. Gestationsalter und Geburtsgewicht blieben über die Jahre konstant. Allerdings änderte sich das Behandlungsmuster. Die Anti-VEGF-Behandlung mit Bevacizumab bzw. Ranibizumab machte im Jahr 2011 nur 10% der Behandlungen aus, in den Jahren 2014 und 2015 dagegen 56% bzw. 30%. Nahezu alle Augen mit AP-ROP und Zone-I-Erkrankung wurden mit Anti-VEGF behandelt, die meisten Zone-II-Erkrankungen mit Laser. Rezidive traten nach Anti-VEGF-Therapie häufiger und später auf als nach Lasertherapie (23%/60 Tage vs. 17%/23 Tage). Perioperative Komplikationen waren gleich verteilt.

Diskussion. Die ausgewerteten Daten repräsentieren ca. 10–15% der behandelten

Frühgeborenen in Deutschland. Sie belegen einen Trend zur zunehmenden Verwendung von Anti-VEGF-Therapeutika. Sehr deutlich zeigt sich eine Selektion der Anti-VEGF-Therapie bei den aggressiven Formen der Frühgeborenenretinopathie. Dies muss bei der Interpretation der Daten, insbesondere der Rezidivhäufigkeit, beachtet werden. Von besonderer klinischer Relevanz ist das Risiko für späte Rezidive nach Anti-VEGF-Therapie.

Schlüsselwörter

Frühgeburt · Retinopathie · Anti-VEGF · Laserkoagulation · Retina.net

Treated cases of retinopathy of prematurity in Germany. 5-year data from the Retina.net ROP registry

Abstract

Background. Retinopathy of prematurity (ROP) is one of the main reasons for childhood blindness. The number of infants requiring treatment, however, is low for individual centers. The Retina.net ROP registry has been founded to allow a joint analysis of treatment patterns and courses post treatment.

Objective. This paper reports treatment patterns over 5 years.

Material and methods. All infants born between January 2011 and December 2015 who were entered into the treatment registry by one of the 12 participating centers were analyzed.

Results. The data of 150 infants (292 eyes) were analyzed and ROP 3+ in zone II was

the most prevalent treatment indication. Gestational age and birth weight remained stable over the years. The treatment patterns, however, changed with anti-VEGF treatment (bevacizumab or ranibizumab) accounting for only 10% of treated eyes in 2011 but for 56% and 30% in 2014 and 2015, respectively. Almost all eyes with AP-ROP or zone I disease received anti-VEGF treatment. Zone II disease was predominantly treated with laser photocoagulation. Recurrences were more common and appeared later in the anti-VEGF group compared to the laser group (23%/interval 60 days vs. 17%/interval 23 days). Perioperative complications were evenly distributed across treatment groups.

Conclusion. The data in this analysis represent about 10–15% of treated infants in Germany. The results provide evidence for an increasing use of anti-VEGF agents for ROP. The data reflect a selection bias for anti-VEGF treatment in eyes with a more aggressive disease. This needs to be considered when interpreting data such as disease recurrence rates. The risk for late recurrences after anti-VEGF treatment is of particular clinical significance.

Keywords

Retinopathy · preterm birth · Anti-VEGF · Laser coagulation · Retina.net

Bei der Betrachtung der Stadien zum Zeitpunkt der Behandlungsentscheidung wird deutlich, dass Stadium 3+ in Zone II mit 79% der behandelten Fälle die mit Abstand häufigste Behandlungsindikation darstellte. Allerdings zeigen sich auch schwere Stadien wie Stadium 4 oder aggressiv-posteriore ROP (AP-ROP) in immerhin 2% bzw. 6% der Fälle. Diese Stadien sind für die Verlaufsbeobachtung von besonderem Interesse, da sie oftmals trotz Behandlung mit schlechten morphologischen und funktionellen Ergebnissen assoziiert sind [5, 6]. Ebenso wich-

tig ist die detaillierte Betrachtung der Zone-I-Erkrankungen, die immerhin 6,5% des behandelten Patientenkollektivs ausmachte. Diese Patientengruppe ist relevant, da hier bei einer Laserbehandlung große Bereiche der Netzhaut koaguliert werden müssen und daher gerade diese Patientengruppe für Anti-VEGF-Therapien besonders geeignet sein könnte [6, 7]. Am anderen Ende des Spektrums fällt auf, dass auch 18 Augen behandelt wurden, für die nach der aktuellen deutschen Leitlinie keine Behandlung empfohlen wird [8]. Für 2 Augen wurde im

Register zwar eine Behandlung, aber kein Schweregrad der Frühgeborenenretinopathie dokumentiert. Insgesamt muss bei der Stadieneinteilung beachtet werden, dass die Einschätzung zwischen einzelnen Zentren und Untersuchern variieren kann.

Die Langzeitbeobachtungen im Retina.net ROP-Register erlauben erstmals auch eine Untersuchung, ob sich die Charakteristika der behandlungsbedürftigen Frühgeborenenretinopathie in Deutschland über die Jahre verändert haben (Abb. 2). Diese Auswertung

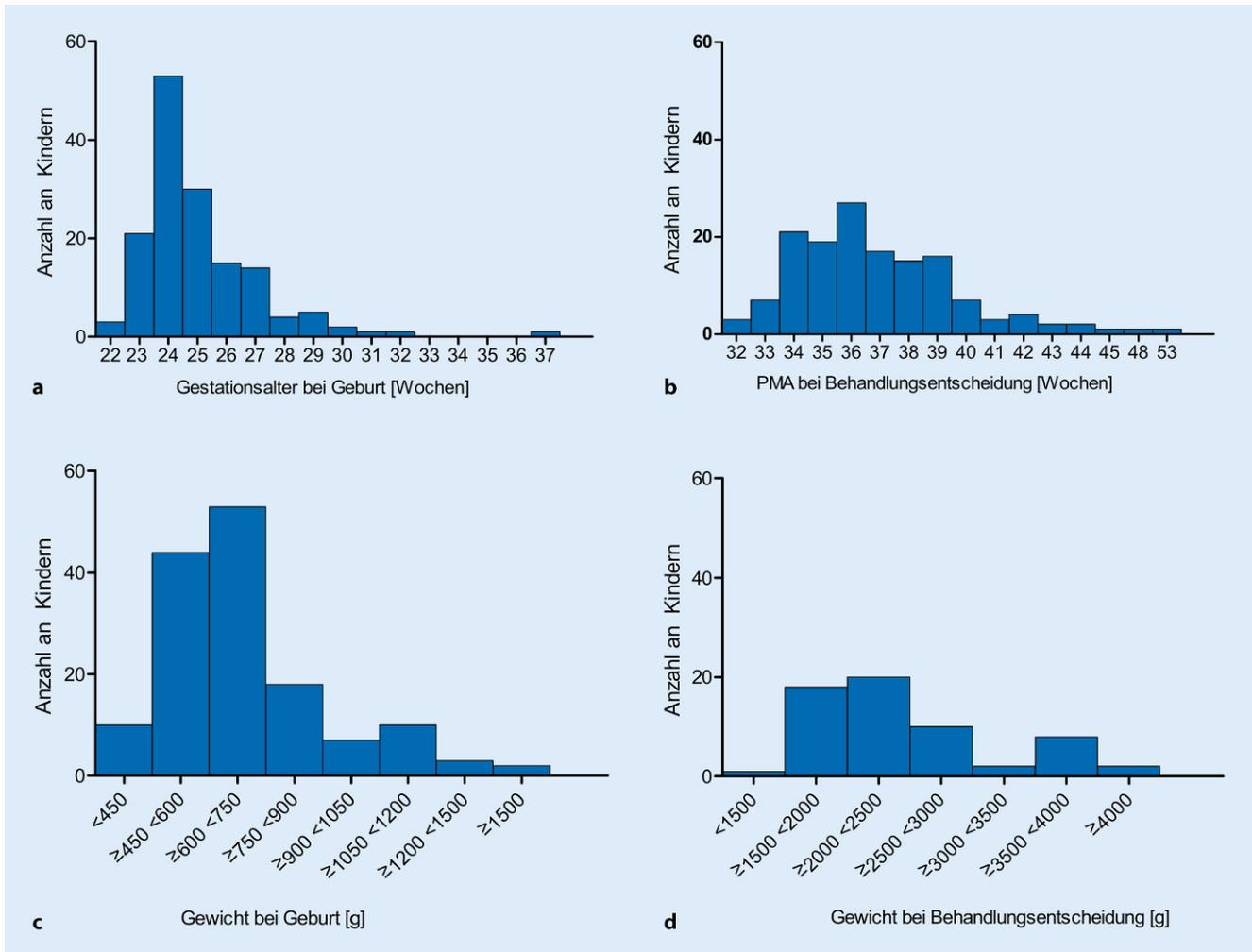


Abb. 1 ▲ Histogramme demografischer Parameter. Die Abbildung zeigt die Verteilung der Parameter Gestationsalter (a), postmenstruelles Alter (PMA) bei Behandlung (b), Geburtsgewicht (c) und Gewicht bei Behandlungsentscheidung (d) über die gesamte Untersuchungskohorte

zeigt, dass sich demografische Parameter wie Gestationsalter bei Geburt oder Geburtsgewicht nicht signifikant über die beobachtete Zeit verändert haben (One-way-ANOVA). Bei der Betrachtung der ophthalmologischen Charakteristika zeigt sich, dass über alle Jahre hinweg ROP-Stadium 3+ in Zone II mit 70–90% das mit Abstand häufigste Behandlungsstadium war (Tab. 2). Erfreulich ist, dass in den letzten beiden Jahren der Datenerfassung keine Behandlung in Stadium 4 registriert wurde und in keinem Behandlungsjahr eine Behandlung in Stadium 5.

Neonatologische Parameter

Neben den perinatalen Parametern Gestationsalter und Geburtsgewicht spielt die frühe postnatale Entwicklung eine ganz wesentliche Rolle bei der Entstehung einer behandlungsbedürftigen Frühgeborenenretinopathie. Tab. 3 listet die in der Datenbank vorhandenen neonatologischen Begleiterkrankungen stratifiziert nach Stadium der Frühgeborenenretinopathie auf. Es ist kein Zusammenhang zwischen den Stadien der Frühgeborenenretinopathie und dem Vorhandensein der abgefragten Begleiterkrankungen bzw. dem Sauerstoffbedarf erkennbar. Eine deutliche Mehrheit der behandelten Kinder war sauerstoff- sowie transfusionspflichtig

und hatte eine bronchopulmonale Dysplasie als Nebendiagnose. Auch eine bakterielle Sepsis und ein offener Ductus arteriosus lagen bei der Mehrzahl der behandelten Kinder vor. Bei dieser Betrachtung muss bedacht werden, dass alle hier dargestellten Kinder eine behandlungsbedürftige Frühgeborenenretinopathie hatten, hier also bereits eine Negativselektion von Risikokonstellationen vorliegt und lediglich Assoziationen, nicht Kausalitäten betrachtet werden.

Behandlung der Frühgeborenenretinopathie

In der hier untersuchten Patientenkohorte wurden 142 von 150 Kindern (95%) initial bilateral behandelt. Bei 3 Kindern

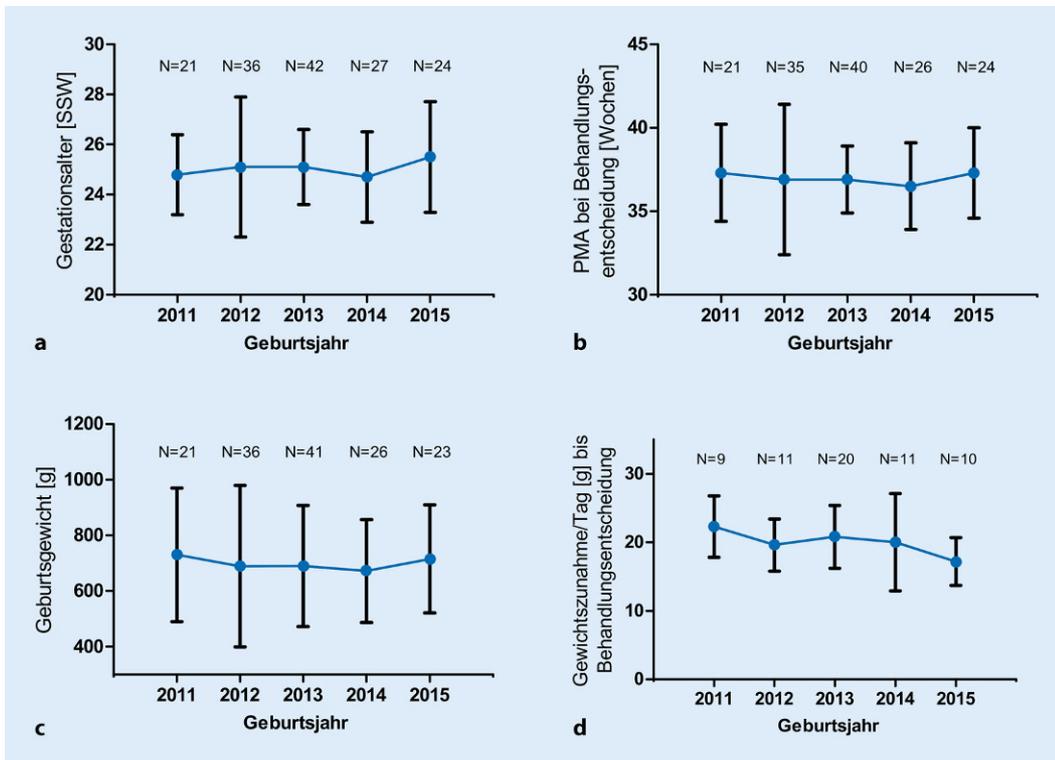


Abb. 2 ◀ Entwicklung demografischer Daten über die Zeit. Gestationsalter (a), postmenstruelles Alter (PMA) bei Behandlung (b), Geburtsgewicht (c) und mittlere tägliche Gewichts Zunahme seit Geburt (d) waren nicht signifikant unterschiedlich über den untersuchten 5-Jahres-Zeitraum (One-Way-ANOVA; $p > 0,05$)

erfolgte die bilaterale Behandlung nicht am selben Tag, sondern in einem Abstand von 4, 5 bzw. 87 Tagen. Der Großteil der Augen wurde gelasert (Abb. 3a). Insgesamt wurden 97 Patienten bilateral und 5 unilateral mit Laser behandelt, dies entspricht 199 von 292 behandelten Augen (68%). Am zweithäufigsten erfolgte eine intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) mit Anti-VEGF-Medikamenten (38 Patienten bilateral, 2 unilateral; entspricht 78 Augen [27%], davon 51 Bevacizumab, 27 Ranibizumab). Für die Anti-VEGF-Behandlung wurden Bevacizumab und Ranibizumab verwendet, meist in der halben Erwachsenen-dosis. Bei einem Teil der mit Ranibizumab behandelten Kinder handelt es sich aber auch um Kinder, die im Rahmen der CARE-ROP- bzw. RAINBOW-Studie mit einer niedrigeren Dosis behandelt wurden [9]. Die CARE-ROP-Studie verglich in 2 Armen 0,12 vs. 0,20 mg Ranibizumab, die RAINBOW-Studie vergleicht in 3 Armen 0,10 vs. 0,20 mg Ranibizumab vs. Laser (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02375971). Gemeinsam stellen Lasertherapie und IVOM die Behandlungsmodalität für 95% der im Register dokumentierten Behandlungen dar. Al-

le anderen Eingriffe waren dagegen nur marginal vertreten. Diese Ausnahmefälle umfassten beispielsweise asymmetrische Behandlungen mit Laser in einem Auge und IVOM im Partnerauge oder zeitgleiche bilaterale IVOM- und Lasertherapie. Auch operative Verfahren wie Cerclage oder Pars-plana-Vitrektomie waren sehr selten ($n = 5$ Augen (2%)).

Neben der Gesamtauswertung der Behandlungsmodalitäten stellt die Änderung von Behandlungsmustern über die Zeit einen interessanten Aspekt der Registerarbeit dar, der v. a. in Anbetracht der neuen Therapieoption mit VEGF-Inhibitoren von Bedeutung ist (Abb. 3b). Im Jahr 2011 erschien mit der BEAT-ROP-Studie die erste prospektiv randomisierte Studie zu Bevacizumab bei ROP [10]. Die Studie zeigte eine überlegene Wirksamkeit von Bevacizumab gegenüber Laserkoagulation für Zone-I-Erkrankungen hinsichtlich behandlungsbedürftiger Rezidive. Für Zone-II-Erkrankungen wurde kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen gefunden. In den direkten Folgejahren (2011 bis 2014) zeigt sich in den Registerdaten ein stetiger Rückgang der Laserbehandlung zugunsten der Anti-

VEGF-Therapie. Die Lasertherapie geht von 85% im Jahr 2011 auf 42% im Jahr 2014 zurück, während die Anti-VEGF-Therapie von 10 auf 56% ansteigt. Interessanterweise zeigt sich dieser Trend jedoch im Jahr 2015 wieder etwas rückläufig. Die Lasertherapie steht im Jahr 2015 wieder bei 68%, die Anti-VEGF-Therapie bei 30%.

Die Wahl der Behandlungsart ist immer auch abhängig vom vorliegenden Schweregrad der Erkrankung. Abb. 3c zeigt, dass die Behandlungsmodalitäten nicht gleichmäßig über die verschiedenen Stadien der Frühgeborenenretinopathie verteilt waren. So wurden alle im Register dokumentierten Zone-I-Erkrankungen mittels intravitrealer Injektion von entweder Bevacizumab oder Ranibizumab behandelt, während der Großteil der Erkrankungen in Zone II mittels Laserkoagulation behandelt wurde. Auch die besonders aggressive Form der AP-ROP wurde größtenteils (78%) mittels intravitrealer Anti-VEGF-Injektion behandelt. Die Behandlung der Stadien 4a/b erfolgte in allen Fällen chirurgisch.

Tab. 2 Stadium der Frühgeborenenretinopathie bei Behandlung

Stadium bei Erstbehandlung	2011	2012	2013	2014	2015
[n, Augen] (%) ^a	41 (14,0)	71 (24,3)	83 (28,4)	50 (17,1)	47 (16,1)
4b	–	1 (1,4)	3 (3,6)	–	–
4a	–	–	1 (1,2)	–	–
AP-ROP	4 (9,8)	4 (5,6)	2 (2,4)	6 (12)	2 (4,3)
I, 3+	4 (9,8)	4 (5,6)	1 (1,2)	4 (8)	3 (6,4)
I, 2+	–	–	2 (2,4)	–	–
I, 1+	–	–	–	1 (2)	–
II, 3+	30 (73,2)	57 (80,3)	67 (80,7)	34 (68)	42 (89,4)
II, 2+	1 (2,4)	–	1 (1,2)	1 (2)	–
III, 3+	1 (2,4)	–	–	–	–
II, 3–	1 (2,4)	3 (4,2)	3 (3,6)	3 (6)	–
II, 2–	–	–	1 (1,2)	–	–
III, 3–	–	2 (2,8)	–	–	–
II, 1–	–	–	–	1 (2)	–
Keine Angabe	–	–	2 (2,4)	–	–

^aProzentangaben in Zeile 2 beziehen sich auf die Gesamtheit aller behandelten Auge ($n = 292$); Prozentangaben in allen folgenden Zeilen beziehen sich auf die Gesamtzahl der behandelten Augen des jeweiligen Jahres

Behandlungsbedürftige Rezidive

Ein wesentlicher Punkt in der Behandlung der Frühgeborenenretinopathie ist der Umgang mit Rezidiven. Ein Wiederaufflammen behandlungsbedürftiger Erkrankungsstadien ist sowohl für die Lasertherapie als auch für die Anti-VEGF-Behandlung beschrieben [1, 11–13]. In der hier untersuchten Kohorte benötigten insgesamt 54 von 292 Augen (18%) mindestens eine Wiederbehandlung; von diesen benötigten 14 Augen (26%) auch eine zweite Wiederbehandlung (Abb. 4). Kein Auge benötigte mehr als 2 Wiederbehandlungen. Die Notwendigkeit für mindestens eine Wiederbehandlung lag mit 23% in der IVOM-Gruppe etwas höher als in der Lasergruppe (16%). Als Wiederbehandlung wurde in einigen Fällen eine Behandlung mit derselben Therapieform, in anderen ein Therapiewechsel durchgeführt. Bei primärer Lasertherapie erfolgte der Wechsel am häufigsten auf chirurgische Verfahren ($n = 8$), bei primärer IVOM-Therapie meist auf eine Lasertherapie ($n = 14$). Das durchschnittliche zeitliche Intervall zwischen initialer Behandlung und erster Wiederbehandlung unterschied sich deutlich zwischen den Behandlungsformen (23 Tage ± 11)

nach primärer Lasertherapie und 60 Tage $[\pm 38]$ nach primärer Anti-VEGF-Therapie; $p < 0,01$ [ANOVA]; Abb. 5). Dies ist relevant für die Planung postoperativer Nachkontrollen; nach Anti-VEGF-Therapie sind diese im Regelfall länger notwendig als nach Lasertherapie.

Narkosen und Komplikationen

Weitere Aspekte, die im Rahmen des ROP-Registers dokumentiert werden, sind die Art der Anästhesie, die während der Behandlung zum Einsatz kommt, sowie ophthalmologische und systemische Komplikationen, die während oder innerhalb von 24h nach der Operation beobachtet werden. Insgesamt wurden im betrachteten Zeitraum 192 Eingriffe dokumentiert. Hierbei sind auch die Wiederbehandlungen sowie Behandlungen enthalten, die an 2 verschiedenen Tagen erfolgten, und deshalb für das Kind zweimal eine Anästhesie bedeuteten. Die Behandlungen erfolgten in der Mehrzahl der Fälle unter Allgemeinnarkose (Abb. 6). Die IVOM-Gruppe enthält allerdings auch 8% Behandlungen, die ausschließlich unter Lokalanästhesie durchgeführt wurden. Insgesamt wurden nur in 6 Fällen (3%) ophthalmologische Komplikationen im

Zusammenhang mit der Behandlung dokumentiert, am häufigsten eine Erosio corneae ($n = 3$; Abb. 7). Dagegen traten immerhin bei 14 Behandlungen (7%) systemische Komplikationen auf (Abb. 8). Als schwerwiegende Komplikationen wurden ein Blutdruckanstieg und eine Bradykardie nach Lasertherapie sowie ein Blutdruckabfall nach IVOM-Therapie eingestuft. Sowohl in der Häufigkeit der okulären als auch der systemischen Komplikationen zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsformen.

Diskussion

Dies ist die zweite Auswertung von Daten aus dem Retina.net ROP-Register, welches aufgebaut wurde, um Fälle behandelter Frühgeborenenretinopathie in Deutschland zu vergleichen und gemeinsam auszuwerten. Bei dieser ersten Auswertung über 5 Jahre lag der Schwerpunkt darauf zu vergleichen, ob sich in den untersuchten Jahren zum einen die Charakteristika der Kinder, die eine behandlungsbedürftige Frühgeborenenretinopathie bekommen, veränderten und ob sich Änderungen in den Behandlungsmustern über die Zeit erkennen lassen. In der untersuchten Kohorte zeigten sich keine relevanten Änderungen von Gestationsalter, Geburtsgewicht oder anderen demografischen und postnatalen Parametern über die 5 Jahre. Dies ist in Übereinstimmung mit 5-Jahres-Daten aus dem schwedischen ROP-Register (SWEDROP), welche für den Zeitraum 2008 bis 2012 ebenfalls keine Änderungen dieser Charakteristika aufwiesen [14]. Bezüglich der systemischen Komorbiditäten bestätigte diese Auswertung die bereits bekannte Assoziation von postnatalem Sauerstoffbedarf sowie bronchopulmonaler Dysplasie, bakterieller Sepsis und offenem Ductus arteriosus mit behandlungsbedürftigen Stadien der Frühgeborenenretinopathie [1]. Eine Kausalität kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden.

Die ausgewerteten Daten zeigen, dass eine behandlungsbedürftige Frühgeborenenretinopathie in Deutschland nahezu ausschließlich bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Gestationsalter

Tab. 3 Assoziation neonatologischer Komorbiditäten mit der Frühgeborenenretinopathie

Behandlung/ Erkrankung	[n, Patienten]	Schwerster Grad der Frühgeborenenretinopathie						
		III, 3–	II, 3–	II, 3+	I, 3+	AP-ROP	4b	Alle Stadien ^a
		n = 1	n = 5	n = 87	n = 8	n = 6	n = 1	n = 108
O ₂ -Supplementation	Vorhanden	1	5	83	8	6	1	104
	Nicht vorhanden	–	–	4	–	–	–	4
	k. A.	–	–	–	–	–	–	–
BPD	Vorhanden	1	2	66	8	4	–	81
	Nicht vorhanden	–	3	14	–	1	–	18
	k. A.	–	–	7	–	1	1	9
Transfusionen ^b	Vorhanden	1	3	65	7	5	1	82
	Nicht vorhanden	–	1	10	–	–	–	11
	k. A.	–	1	12	1	1	–	15
Bakterielle Sepsis	Vorhanden	–	4	53	3	3	–	63
	Nicht vorhanden	1	1	30	4	3	1	40
	k. A.	–	–	4	1	–	–	5
Systemische Mykose	Vorhanden	–	–	15	–	1	1	17
	Nicht vorhanden	1	5	66	7	5	–	84
	k. A.	–	–	6	1	–	–	7
Zerebrale Blutungen	Vorhanden	–	2	34	5	3	1	45
	Nicht vorhanden	1	3	48	2	3	–	57
	k. A.	–	–	5	1	–	–	6
NEC	Vorhanden	–	1	14	1	1	–	17
	Nicht vorhanden	1	4	68	6	5	1	85
	k. A.	–	–	5	1	–	–	6
PDA	Vorhanden	1	2	61	8	4	1	77
	Nicht vorhanden	–	3	23	–	2	–	28
	k. A.	–	–	3	–	–	–	3

k. a. keine Angabe, *BPD* bronchopulmonale Dysplasie, *NEC* nekrotisierende Enterokolitis, *PDA* „patent ductus arteriosus“ (offener Ductus arteriosus)

^aStadien, in denen für keines der Kinder Informationen zu neonatologischen Parametern eingegeben waren, sind nicht aufgeführt

^bTransfusionen umfassen Erythrozyten und/oder Thrombozyten

und Geburtsgewicht auftritt (im Mittel 25 Wochen/696 g). Dies ist sicherlich zu einem ganz wesentlichen Teil der hervorragenden neonatologischen Intensivmedizin in Deutschland zu verdanken. Die hier ausgewerteten Daten belegen auch, dass die etablierten Screeningprotokolle zur Detektion behandlungsbedürftiger Stadien der Frühgeborenenretinopathie funktionieren. Eine Stadium-5-Erkrankung kam in den Registerdaten nie vor, eine Stadium-4-Erkrankung nur in 5 von 292 Augen (2%). In den Jahren 2014 und 2015 wurde kein Stadium 4 mehr dokumentiert. Es ist allerdings zu beachten, dass die hier vorgestellten Daten nur ca. 10–15% der Gesamtzahl aller in Deutschland behandelten Frühgeborenen abdecken [15] und daher nur für die teilnehmenden Zentren repräsentativ

sein mögen. Ein Selektionsbias ist bei dieser Art der freiwilligen Auswertung nicht ausgeschlossen und eine breitere Teilnahme von Behandlungszentren am Register wäre sicherlich wünschenswert.

Es fällt auf, dass in der analysierten Kohorte auch einige Augen behandelt wurden, die außerhalb der nach Leitlinie für eine Therapie empfohlenen Kriterien liegen (beispielsweise Zone II ohne „plus disease“; [8]). Dies ist möglicherweise unter anderem der Tatsache geschuldet, dass nicht alle klinischen Szenarien in Leitlinien abgedeckt sind und es Fälle geben kann, in denen durch simultane Behandlung beider Augen eine zweite Narkose innerhalb kurzer Zeit vermieden werden soll. Die genauen Gründe, warum ein Auge außerhalb der Behandlungskriterien behandelt wurde, werden im

Register allerdings nicht abgefragt. Dies ist sicherlich als Limitation einer Registerstudie gegenüber einer kontrollierten klinischen Studie zu werten.

Die Behandlungsmuster der Frühgeborenenretinopathie zeigen eine gewisse Varianz über die betrachteten 5 Jahre. In der ersten Veröffentlichung des ROP-Registers zu den Geburtsjahrgängen 2011 bis 2013 deutete sich eine von Jahr zu Jahr steigende Inzidenz der Anti-VEGF-Therapie an [1]. Allerdings zeigen die nun hier vorgestellten Daten, dass dieser Trend nach 2013 nicht weiter anhielt, sondern im letzten Beobachtungsjahr 2015 wieder leicht rückläufig war. Ob es sich hierbei um Schwankungen zwischen den Jahren oder um eine fortschreitende Entwicklung handelt, werden die Auswertungen der nächsten Jahre zeigen.

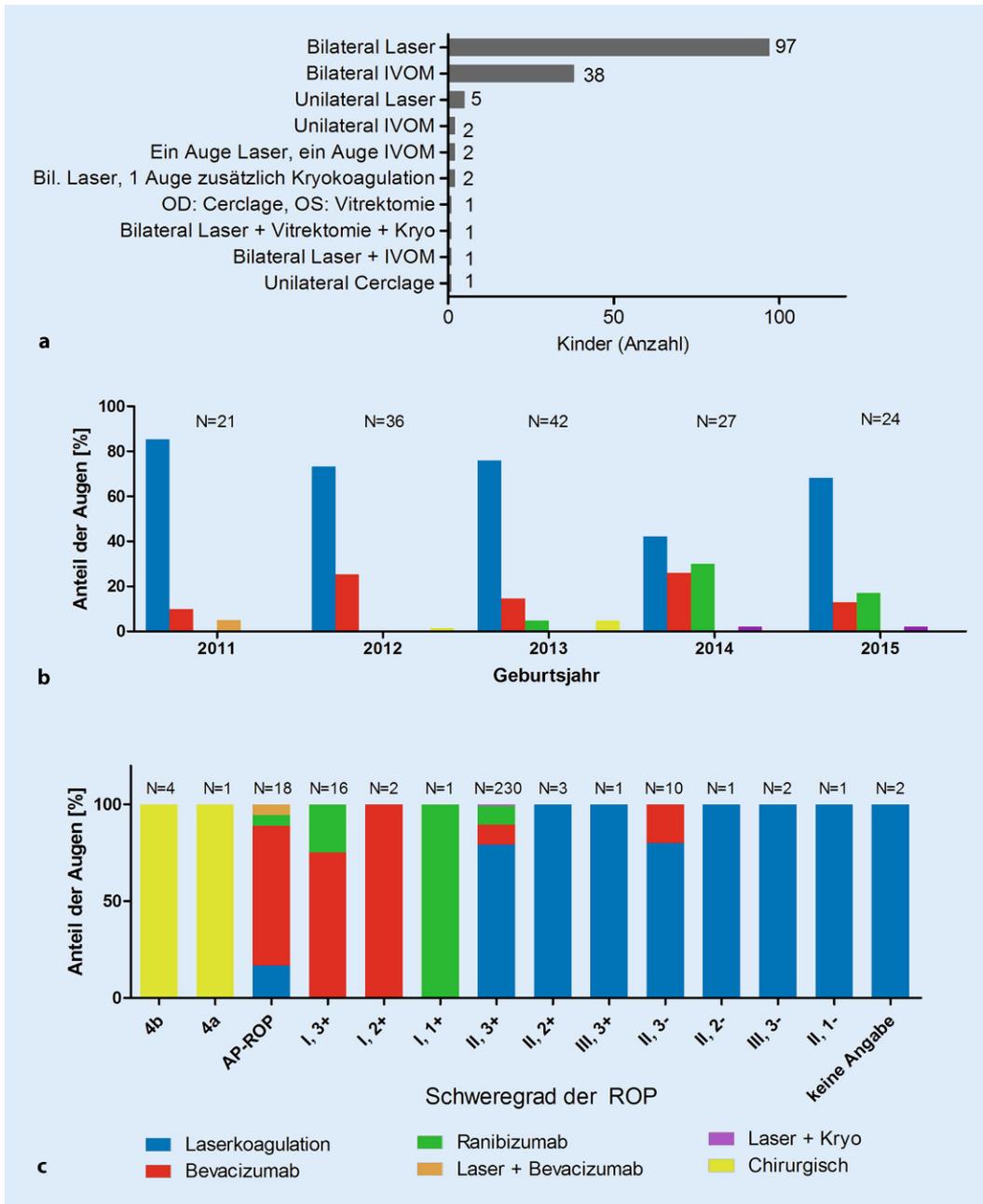


Abb. 3 ◀ Behandlungsmuster der Frühgeborenenretinopathie in Deutschland. **a** Die Lasertherapie stellt mit insgesamt 102 von 150 behandelten Kindern (68 %) die größte Gruppe im Gesamtkollektiv dar. Insgesamt 40 Kinder (27 %) wurden mit Anti-VEGF-Medikamenten behandelt, 38 davon bilateral. Alle weiteren Behandlungsmodalitäten wurden nur selten eingesetzt. (OD Oculus dexter, OS Oculus sinister). **b** Die Analyse der Behandlungsart über die Zeit zeigt bis 2014 einen kontinuierlichen Anstieg der Anti-VEGF-Therapie. Im Jahr 2015 stieg die Lasertherapie dagegen wieder etwas an. Aufgetragen ist der Anteil an Augen von Kindern, die im jeweiligen Jahr geboren wurden und pro Behandlungsart behandelt wurden (die Behandlung erfolgte teilweise auch im darauffolgenden Jahr). **c** Behandlungsart in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung. Alle Zone-I-Erkrankungen wurden mit Bevacizumab oder Ranibizumab behandelt, Zone-II-Erkrankungen hauptsächlich mittels Laserkoagulation

Zumindest lässt sich aktuell festhalten, dass sich der initial deutlich ansteigende Trend der Anti-VEGF-Behandlung nicht mit derselben Dynamik weiterentwickelt hat. Vielmehr scheint sich eine Differenzierung in der Behandlung zu etablieren: zentrale Befunde in Zone I oder schwere Verläufe mit AP-ROP werden vorwiegend mit Anti-VEGF, Befunde in Zone II vorwiegend mit Laser behandelt. Diese zonenabhängige Behandlungswahl spiegelt sich auch in den absoluten Behandlungszahlen wider: Da das ROP-Stadi-

um 3+ in Zone II mit Abstand die häufigste Behandlungsindikation war, stellte auch die Laserkoagulation in allen Jahren den größten Anteil der Interventionen dar. Wesentliche Gründe für die Bevorzugung der Lasertherapie gegenüber der IVOM liegen sicherlich in der Tatsache begründet, dass immer noch wichtige unbeantwortete Fragen rund um die Anti-VEGF-Substanzen bestehen, beispielsweise bezüglich Dosierung und systemischer Sicherheit [16, 17].

In dieser Hinsicht interessant ist die Unterscheidung zwischen Bevacizumab und Ranibizumab bei der Wahl der Anti-VEGF-Medikation. In den Jahren 2011 und 2012 wurde an den Registerzentren ausschließlich mit Bevacizumab behandelt, was möglicherweise auf die 2011 veröffentlichten Ergebnisse der BEAT-ROP-Studie und auf die Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften zurückzuführen ist. Ab 2013 sind auch Behandlungen mit Ranibizumab dokumentiert. In den Jahren 2014 und 2015 übersteigt

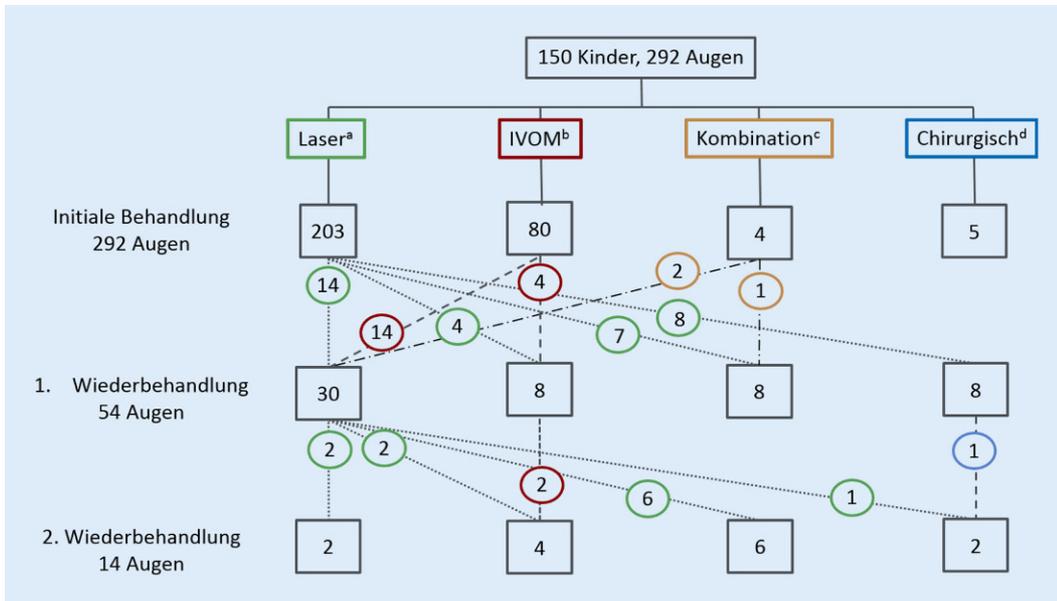


Abb. 4 ▲ Rezidivhäufigkeit und Behandlungsmuster bei Rezidivbehandlungen. Insgesamt 54 Augen benötigten mindestens eine Rezidivbehandlung. Nach initialer Anti-VEGF-Therapie wurden 14 Augen (18 %) mit Lasertherapie nachbehandelt, und 4 Augen (5 %) wurden erneut mit Anti-VEGF behandelt. Nach initialer Lasertherapie wurden 14 Augen (7 %) erneut gelasert, 4 Augen (2 %) erhielten eine Nachbehandlung mit Anti-VEGF-Medikamenten, 7 Augen (3 %) eine Kombination aus Laser-/IVOM-Therapie und/oder Kryokoagulation, und 8 Augen (4 %) benötigten eine chirurgische Intervention nach initialer Lasertherapie. Insgesamt 14 Augen (5 % aller Augen; 26 % der Augen mit Wiederbehandlung) benötigten eine zweite Wiederbehandlung. ^aAlle Augen mit ausschließlicher Laserkoagulation. ^bAlle Augen mit ausschließlicher Anti-VEGF-Injektion. ^cAlle Augen, die mit einer Kombination aus Laser-/IVOM-Therapie und/oder Kryokoagulation, behandelt wurden. ^dAlle Augen, die eine Vitrektomie oder Cerclage allein oder in Kombination mit anderen Therapien erhielten

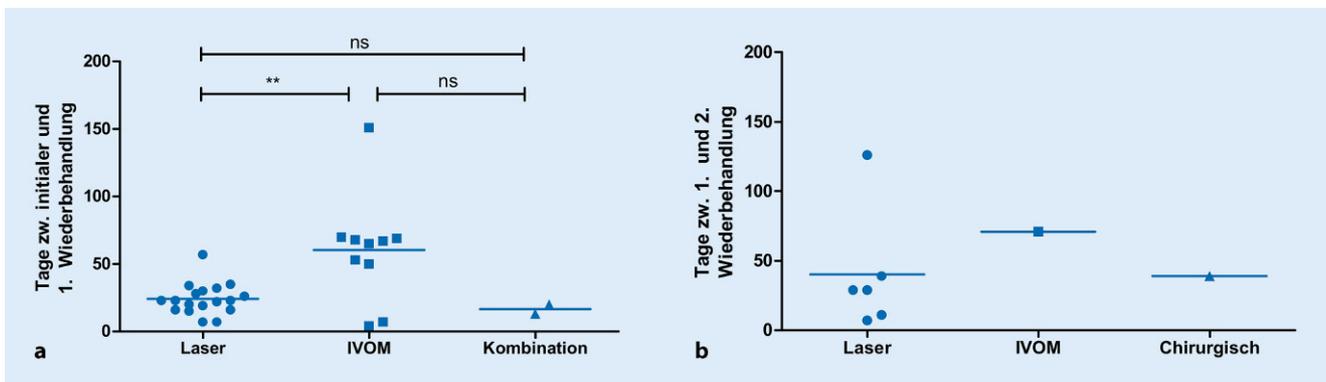


Abb. 5 ▲ Zeit zwischen initialer Therapie und erster Rezidivbehandlung sowie zwischen erster und zweiter Rezidivbehandlung. **a** Die mittlere Zeit zwischen initialer Therapie und erster Rezidivbehandlung betrug 23 ± 11 Tage für die Lasertherapie, 60 ± 38 Tage für die Anti-VEGF-Therapie und 17 ± 4 Tage für die Kombinationstherapie. Der Unterschied zwischen Lasertherapie und Anti-VEGF-Therapie war statistisch signifikant ($p < 0,01$; ANOVA mit Tukey-post-hoc-Test für multiples Testen). **b** Die mittlere Zeit zwischen erster und zweiter Rezidivtherapie betrug 40 ± 40 Tage für die Lasertherapie, 71 Tage für die Anti-VEGF-Behandlung und 39 Tage für chirurgische Interventionen. Die Auswertung erfolgte pro Patient. Kinder, die eine bilaterale Rezidivtherapie erhielten, sind als ein Datenpunkt aufgetragen

die Zahl der Ranibizumab-Injektionen diejenige der Bevacizumab-Injektionen. Dies ist sicherlich zum Teil der Tatsache geschuldet, dass einige der Registerzentren in diesen beiden Jahren an den interventionellen Studien CARE-ROP und RAINBOW zur Behandlung der Früh-

geborenenretinopathie mit Ranibizumab teilnahmen [9]. Die CARE-ROP-Studie fand eine Wirksamkeit der Ranibizumab-Therapie in 93 % aller nach Protokoll behandelten Augen bei gleichzeitig unveränderten systemischen VEGF-Spiegeln. Dies stellt einen wichtigen Unterschied

zu Bevacizumab dar, da nach Bevacizumab die systemischen VEGF-Spiegel über Wochen supprimiert bleiben – mit derzeit unklarer Bedeutung für mögliche systemische Nebenwirkungen [3]. Ob sich der Trend zu Ranibizumab bei der Medikamentenwahl weiter fortsetzt, wer-

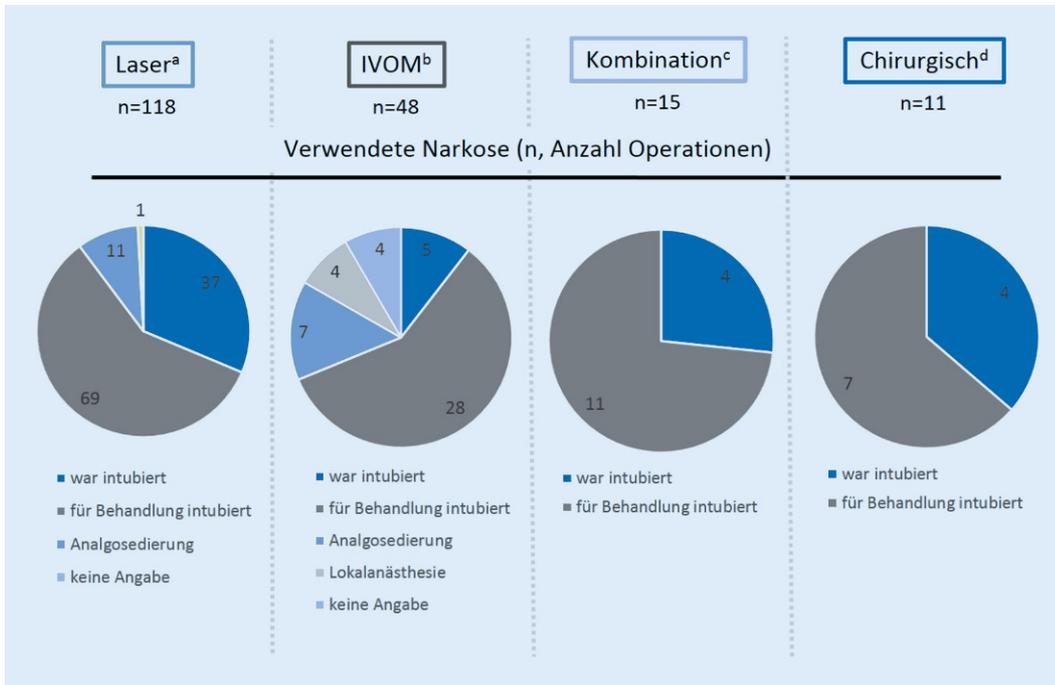


Abb. 6 ◀ Verwendete Narkosen bei Therapie. Die große Mehrheit der Patienten in allen Behandlungsarmen war bereits vor der Behandlung intubiert oder wurde für die Behandlung intubiert. Allerdings finden sich in der Anti-VEGF-Gruppe auch 4 Kinder (8%), die in Lokalanästhesie behandelt wurden. ^aAlle Kinder mit ausschließlicher Laserkoagulation. ^bAlle Kinder mit ausschließlicher Anti-VEGF-Injektion. ^cAlle Kinder, die mit einer Kombination aus Laser-/IVOM-Therapie und/oder Kryokoagulation, behandelt wurden. ^dAlle Kinder, die mittels Vitrektomie oder Cerclage allein oder in Kombination mit anderen Therapien behandelt wurden.

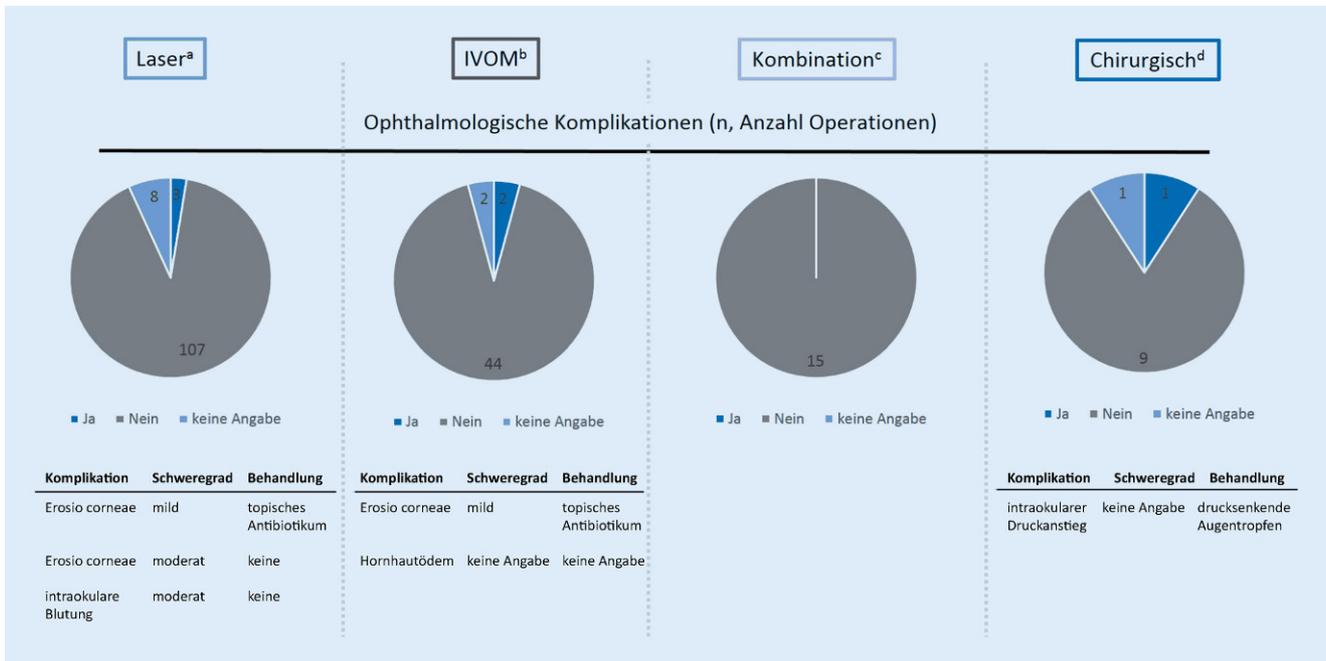


Abb. 7 ▲ Ophthalmologische Komplikationen bei Therapie. Insgesamt waren perioperative ophthalmologische Komplikationen in allen Behandlungsarmen sehr selten. Ausgewertet wurden Komplikationen, die während oder innerhalb von 24 h nach Behandlung auftraten. **a** Alle Kinder mit ausschließlicher Laserkoagulation. **b** Alle Kinder mit ausschließlicher Anti-VEGF-Injektion. **c** Alle Kinder, die mit einer Kombination aus Laser-/IVOM-Therapie und/oder Kryokoagulation, behandelt wurden. **d** Alle Kinder, die mittels Vitrektomie oder Cerclage allein oder in Kombination mit anderen Therapien behandelt wurden

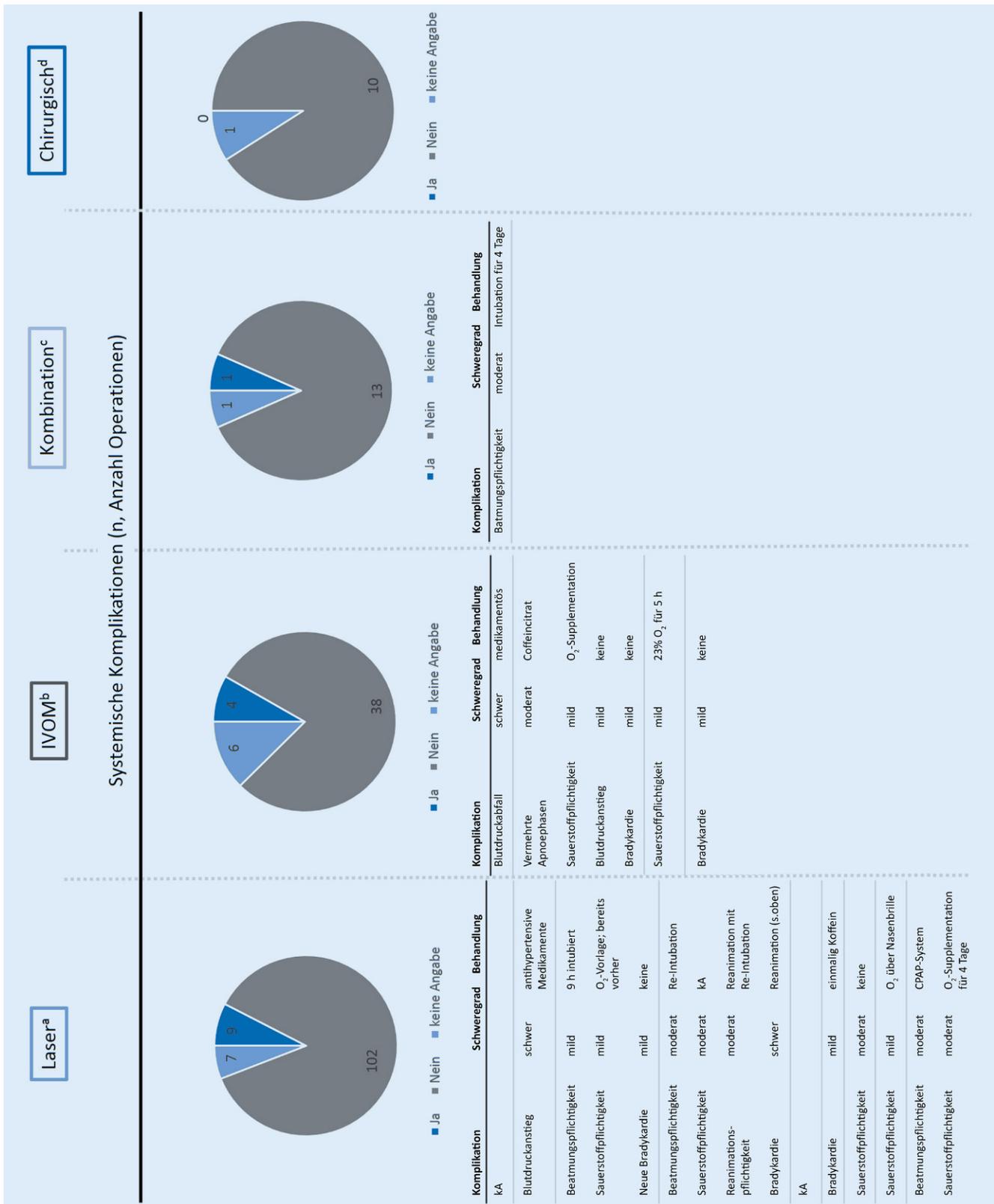


Abb. 8 ▲ Systemische Komplikationen bei Therapie. Die perioperativen systemischen Komplikationen traten häufiger auf als die ophthalmologischen Komplikationen. Nach Lasertherapie und Anti-VEGF-Therapie traten Komplikationen in vergleichbarer Häufigkeit auf (7,6 % vs. 8,3 %). Die meisten Komplikationen wurden vom Schweregrad als mild oder moderat bewertet. **a** Alle Kinder mit ausschließlicher Laserkoagulation. **b** Alle Kinder mit ausschließlicher Anti-VEGF-Injektion. **c** Alle Kinder, die mit einer Kombination aus Laser-/IVOM-Therapie und/oder Kryokoagulation, behandelt wurden. **d** Alle Kinder, die mittels Vitrektomie oder Cerclage allein oder in Kombination mit anderen Therapien behandelt wurden

den die Auswertungen der nächsten Jahre und insbesondere auch die Ergebnisse der aktuell laufenden RAINBOW-Studie zeigen.

Neben der Frage der Medikamentenwahl und der Langzeitsicherheit spielt bei der Anti-VEGF-Therapie die Rezidivkontrolle eine ganz wesentliche Rolle. Es existiert mittlerweile eine Anzahl an Fallberichten, in denen ein teilweises sehr spätes Wiederaufflammen der Frühgeborenenretinopathie nach Anti-VEGF-Therapie beschrieben ist [10, 18, 19]. Auch die Daten aus dieser Registerauswertung zeigen, dass der Zeitpunkt behandlungsbedürftiger Rezidive nach Anti-VEGF im Mittel mit 60 Tagen statistisch signifikant später liegt als nach Laserkoagulation (23 Tage). Die Notwendigkeit engmaschiger und langfristiger Nachkontrollen nach Anti-VEGF-Therapie kann daher nicht deutlich genug betont werden. Der Übersichtsartikel von Krohne et al. in dieser Ausgabe des Ophthalmologen widmet sich explizit der Frage nach Langzeitverläufen nach Anti-VEGF-Therapie. Den genannten Nachteilen der Anti-VEGF-Therapie muss entgegengehalten werden, dass sich die Anti-VEGF-Therapie im Vergleich zur Lasertherapie positiv auf die Myopieentwicklung auszuwirken scheint [20]. Zudem führt sie auch kaum zu narbenbedingten Komplikationen, wie sie v. a. bei zentralen Befunden nach Lasertherapie nicht selten auftreten [21]. Darüber hinaus belegen die Daten dieser Registerauswertung, dass behandlungsassoziierte Komplikationen bei IVOM-Therapie nicht häufiger sind als bei Lasertherapie und dass die Behandlung zumindest in ausgewählten Fällen auch unter Lokalanästhesie durchgeführt werden kann, die systemische Belastung durch die Narkose also minimiert werden kann.

Fazit für die Praxis

Die Daten des Retina.net ROP-Registers belegen, dass die demografischen Parameter von Kindern mit behandlungsbedürftiger Frühgeborenenretinopathie zwischen 2011 und 2015 weitgehend konstant blieben. Die Behandlungsmuster änderten sich jedoch deutlich. Nach

Veröffentlichung der BEAT-ROP-Studie zeigte sich zunächst ein Anstieg der Anti-VEGF-Behandlungen, der aber aktuell wieder leicht rückläufig ist. In 2014 und 2015 wurde häufiger Ranibizumab als Bevacizumab verwendet. Dies mag teilweise durch CARE-ROP- und RAINBOW-Studienteilnahmen begründet sein. Insgesamt war die Rezidivrate nach Anti-VEGF höher als nach Laser, allerdings bei ausgeprägtem Selektionsbias für Anti-VEGF bei AP-ROP und Zone-I-Erkrankungen. Vor allem die Möglichkeit für späte Rezidive nach Anti-VEGF ist hervorzuheben. Die Registerdaten repräsentieren derzeit 10–15 % der in Deutschland behandelten Kinder. Eine Teilnahme weiterer Behandler am Retina.net ROP-Register wäre sinnvoll (Teilnahmeunterlagen bei den Autoren).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Stahl

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Killianstr. 5, 79106 Freiburg, Deutschland
andreas.stahl@uniklinik-freiburg.de

Förderung. Diese Studie wurde unterstützt von Retina.net.

Mitglieder der Retina.net ROP-Register-Studien- gruppe (alphabetisch).

Anna Bajor (Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland); Julia Biermann (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland); Bettina Bohnhorst (Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland); Dorothee Brockmann (Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland); Marie-Christine Bründer (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland); Thilo Alexander Diehl (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland); Nicole Eter (Klinik für Augenheilkunde, Universität Münster, Münster, Deutschland); Nicolas Felten (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland); Carsten Framme (Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland); Caroline Gesser (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland); Nikolai Gross (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland); Ulrike Hagemann (Universitäts-Augenklinik Tübingen, Eberhard-Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland);

Roland Hentschel (Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland); Frank G. Holz (Universitäts-Augenklinik Bonn, Bonn, Deutschland); Axel Hübner (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Chemnitz gGmbH, Chemnitz, Deutschland); Karsten Hufendiek (Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland); Vanessa Jehle (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland); Lutz Joachimsen (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland); Thorben Kracht (Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland); Helmut Küster (Neonatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland); Wolf Lagréze (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland); Maya Lakshminarasimhan (Neonatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland); Nils Lazer (Neonatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland); Endrik Limburg (Zentrum für klinische Studien, Universität Köln, Deutschland); Andreas Müller (Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Bonn, Deutschland); Michael Partsch (Universitäts-Augenklinik Tübingen, Eberhard-Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland); Andrea Pfeiffer (Zentrum für klinische Studien, Universität Köln, Deutschland); Amelie Pielen (Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland); Duy-Thoai Pham (Klinik für Augenheilkunde, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland); Jana Rabenau (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland); Marco Schönbeck (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Deutschland); Merle Schrader (Universitäts-Augenklinik Tübingen, Eberhard-Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland); Christos Skevas (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland); Dimitra Stavropoulou (Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland); Milena Stech (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland); Birthe Stemplewitz (Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland); Juliane Tautz (Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland); Michael Völker (Universitäts-Augenklinik Tübingen, Eberhard-Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland); Monika Anna Wolf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland)

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Bemme: Novartis, L. Wagenfeld: Bayer, Novartis, Alimera Sciences, Allergan. K. Engelmann: Novartis, Bayer. T.U. Krohne: Alimera Sciences, Bayer, Heidelberg Engineering, Novartis. A. Stahl: Allergan, Bayer, Boehringer Ingelheim, No-

vartis, Orphan Europe. J.M. Walz, S. Reichl, S. Akman, H. Breuß, D. Süßkind, B. Glitz, V.C. Müller, A. Gabel-Pfisterer, S. Aisenbrey und A. Koutsonas geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Alle angegebenen Interessenskonflikte stehen nicht in direktem Bezug zur vorgestellten Studie.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Es handelt sich lediglich um eine nicht-interventionelle Auswertung erhobener klinischer Daten.

Literatur

- Walz JM, Bemme S, Pielen A, Aisenbrey S, Breuss H, Alex AF et al (2016) The German ROP Registry: data from 90 infants treated for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 94(8):e744–e752. <https://doi.org/10.1111/aos.13069> (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197876>)
- Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett C, Cladis F, Davis PJ (2015) Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* 120(6):1337–1351
- Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima C et al (2012) Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 153(2):327–333
- Morin J, Luu TM, Superstein R, Ospina LH, Lefebvre F, Simard MN et al (2016) Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 137(4):e20153218. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3218> (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27244705>)
- Karacorlu M, Hocaoglu M, Muslubas IS, Arf S (2017) Long-term functional results following vitrectomy for advanced retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 101(6):730–734
- Nicoară SD, Ștefănuț AC, Nascuțy C, Zaharie GC, Toader LE, Drugan TC (2016) Regression rates following the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser: 8-year retrospective analysis. *Med Sci Monit* 22(10):1192–1209
- Redaktionskomitee von DOG BVA und RG (2012) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zum Einsatz von Bevacizumab in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie. *Ophthalmologe* 109(2):197–204
- Jandek C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V, Arbeitsgruppe der Retinologischen Gesellschaft zur Erstellung der Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen (2008) Guidelines for ophthalmological screening of premature infants in Germany. *Klin Monbl Augenheilkd* 225(2):123–130
- Stahl A, Krohne TU, Eter N et al (2018) Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4838>
- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, Group B (2011) Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 364(7):603–615
- Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR (2015) Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology* 122(5):1008–1015
- Mueller B, Salchow DJ, Waffenschmidt E, Joussem AM, Schmalisch G, Czernik C et al (2017) Treatment of type I ROP with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation according to retinal zone. *Br J Ophthalmol* 101(3):365–370
- Lyu J, Zhang Q, Chen C-L, Xu Y, Ji X-D, Li J-K et al (2017) Recurrence of retinopathy of prematurity after intravitreal ranibizumab monotherapy: timing and risk factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58(3):1719–1725
- Holmstrom G, Hellstrom A, Jakobsson P, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A (2016) Five years of treatment for retinopathy of prematurity in Sweden: results from SWEDROP, a national quality register. *Br J Ophthalmol* 100(12):1656–1661. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307263> (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26969711>)
- IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (2016) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015. Neonatologie. Qualitätsindikatoren. https://iqtig.org/downloads/ergebnisse/qidb/2015/2016-05-25/QIDB_2015_INDIREKT_PDF/QIDB_2015_indirekte_Leistungsbereiche/BuAw_2015_INDIREKT_bu_Gesamt_NEO_2015.pdf. Zugegriffen: 30. Dez. 2017
- Darlow BA, Eills AL, Gilbert CE, Gole GA, Quinn GE (2013) Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98(2):F170–F174
- Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ (2016) Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology* 123(9):1845–1855. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.04.028> (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27241619>)
- Chan JJ, Lam CP, Kwok MK, Wong RL, Lee GK, Lau WW et al (2016) Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. *Sci Rep* 6:27082
- Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, Roohipoor R, Ghassemi F, Imani M et al (2016) Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 94(6):e417–e420. <https://doi.org/10.1111/aos.13008> (Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27009449>)
- Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA et al (2014) Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 132(11):1327–1333
- Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL et al (2010) Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 128(6):663–671

Terminankündigung

2018

DOG 2018

Bonn, 27.09. – 30.09.2018

Ophthalmology 4.0

<http://dog2018.dog-kongress.de/>

2019

AAD 2019

Düsseldorf, 12.03. – 16.03.2019

Kongressorganisation: Berufsverband der

Augenärzte e.V. (BVA)

<http://www.aad.to/>

DOG 2019

Berlin, 26.09. – 29.09.2019

<http://www.dog.org/>

2020

AAD 2020

Düsseldorf, 17.03. – 21.03.2020

Kongressorganisation: Berufsverband der

Augenärzte e.V. (BVA)

<http://www.aad.to/>

DOG 2020

Berlin, 01.10. – 04.10.2020

<http://www.dog.org/>