

Der Ophthalmologe

Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Frühgeborenenretinopathie

Update zu Pathogenese, Screening und neuen Therapieoptionen

Indexed in Science Citation Index Expanded and Medline

Internetbasierte Umfrage zur Hornhautspendebereitschaft bei DOG-Mitgliedern

Counterfeiting von Augentropfen?

Behandlung der kindlichen Katarakte Teil 1 - Krankheitsbild und operative Versorgung



Frühgeborenenretinopathie

Aktuelle Aspekte der Pathogenese, Diagnostik und Therapie

Nach einer aktuellen Erhebung der World Health Organization (WHO) zur globalen Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit kamen in Deutschland im Jahr 2010 64.200 Kinder oder 9,2% aller Neugeborenen als Frühgeborene, also noch vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt [1]. Die Frühgeburtenrate nimmt dabei in Deutschland stetig zu, möglicherweise mitbedingt durch das zunehmende Alter der Gebärenden und den größeren Anteil an Mehrlingsschwangerschaften im Zusammenhang mit der künstlichen Befruchtung [1]. Gleichzeitig steigt erfreulicherweise auch die Überlebensrate selbst extrem frühgeborener Kinder kontinuierlich an.

» Erblindung durch Frühgeborenenretinopathie lässt sich heute im Regelfall vermeiden

Aktuell werden in Deutschland etwa 9000 Kinder im Jahr (1,3% der Neugeborenen) sogar noch vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren und besitzen damit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“, ROP), sodass nach aktueller Leitlinienempfehlung augenärztliche Screeninguntersuchungen erforderlich sind [2]. Ein behandlungsbedürftiges Stadium der ROP erreichen deutschlandweit etwa 500 Kinder im Jahr [2]. Eine Erblindung kann heute jedoch im Regelfall verhindert werden, was auf die Fortschritte im Verständnis der ROP-Pathogenese, gut definierte Screeningkriterien und wirksame Therapieverfahren zurückzuführen ist. Diese Aspekte werden im Rahmen die-

ses Leitthemas zur ROP in 3 Übersichtsarbeiten dargestellt.

Zunächst beleuchten A. Stahl *et al.* aktuelle Forschungsergebnisse zur Pathogenese der ROP. Erläutert werden das Tiermodell der ROP, dem viele unserer heutigen Kenntnisse über die Krankheit zu verdanken sind, und die zentrale pathogenetische Rolle des Wachstumsfaktors VEGF, dem angesichts der aktuellen Studien zur Anti-VEGF-Therapie bei ROP eine besondere Relevanz zukommt. Als weitere Einflussfaktoren auf die Erkrankung mit möglicher zukünftiger diagnostischer und therapeutischer Bedeutung werden die postnatale Gewichtsentwicklung, der Wachstumsfaktor IGF-1 und die Omega-3-Fettsäuren erwähnt.

Anschließend geben I. Oberacher-Velten *et al.* einen Überblick über das international gebräuchliche Klassifikationssystem der ROP in Krankheitsstadien und -zonen, deren Erscheinungsbild durch zahlreiche klinische Bilder illustriert wird. Anhand dieser Einteilung werden nach aktueller Leitlinie Kriterien für die Notwendigkeit von Screeninguntersuchungen und den Zeitpunkt einer therapeutischen Intervention definiert, die von den Autoren ausführlich erläutert werden. Eingegangen wird dabei auch auf neue Ansätze zur Verbesserung der Screeningmethoden wie den WINROP-Algorithmus.

Schließlich befasst sich die Übersichtsarbeit von T.U. Krohne *et al.* mit dem aktuellen Stand der ROP-Therapie und beleuchtet dabei Studienlage, Indikationen und Techniken der verschiedenen Therapieformen wie der Laserkoagulation und der chirurgischen Therapie. Besonders eingegangen wird auf die neue Behandlungsoption der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie bei ROP. Deren

sehr vielversprechende Studienergebnisse werden den zahlreichen noch offenen Fragen gegenübergestellt und vor dem Hintergrund der aktuellen Stellungnahme der Fachgesellschaften kritisch diskutiert.

Ich danke allen Autoren für ihre engagierte Mitarbeit an diesem Leitthema und hoffe, dass die folgenden Beiträge Ihnen als Leser einen umfassenden, ebenso wissenschaftlich basierten wie praxisorientierten Überblick über die aktuellen Aspekte von Pathogenese, Diagnostik und Therapie der ROP geben können.



Tim U. Krohne

Korrespondenzadresse



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

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Der Autor erhält/erhielt Beraterhonorare, Vortragshonorare und Forschungsförderungen (ohne Beziehung zu dem dargestellten Thema) von der Firma Novartis.

Literatur

1. World Health Organisation (WHO). Born too soon: The Global Action Report on Preterm Birth (May 2, 2012). http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index.html (Zugegriffen: 09.08.2012)
2. Rettwitz-Volk W (2003) Mortality and morbidity of preterm infants – a synopsis of the german neonatal census 2001. *Z Geburtshilfe Neonatol* 207:143–147

Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie

Die Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie oder der retrolentalen Fibroplasie, wie sie initial genannt wurde, erschien bereits in den 1950er-Jahren hinreichend entschlüsselt. Damals stellte ein Memorandum der New Yorker Gesundheitsbehörden fest: „blindness due to retrolental fibroplasia appears to be entirely preventable [...] if premature infants are not exposed to high concentration of oxygen“ [43]. Eine Folge dieses monokausalen Pathogeneseverständnisses war eine strikte Limitierung der Sauerstoffsupplementation Frühgeborener bis hin zur Inkaufnahme eines erhöhten Mortalitätsrisikos durch unzureichende Oxygenierung [30]. Dabei unbeachtet blieben jedoch Beobachtungen, dass einerseits auch Frühgeborene ohne jegliche Sauerstoffsupplementation eine schwere Retinopathie entwickeln und andererseits auch Kinder mit Sauerstoffsupplementation von einer Retinopathie verschont bleiben können. Im Jahr 1982 stellte William Silverman rückblickend fest: „The shape of the oxygen:retinopathy risk curve is simply unknown.“ [31] Dass postnatale Sauerstoffexposition einen wichtigen ROP-Risikofaktor darstellt, ist weiterhin unumstritten [24]. Dass jedoch zahlreiche weitere Faktoren die Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie ganz wesentlich mitbestimmen, wurde in den letzten Jahrzehnten zunehmend deutlich.

Mittlerweile können neben der Sauerstoffexposition mehrere Faktoren als wichtige Einflussgrößen auf den Verlauf der Frühgeborenenretinopathie (ROP) genannt werden, darunter das Gestationsalter bei Geburt, das Geburtsgewicht und die postnatale Gewichtszunahme [2, 9, 14]. Zusätzlich wurde eine Reihe molekularer Mechanismen erkannt, die modulierend auf die Entstehung der ROP einwirken. Hierzu zählen neben dem bekanntesten angiogenen Mediator VEGF auch das somatotrope Effektormolekül IGF-1 und Lipidmediatoren aus der Familie der Omega-3-Fettsäuren [13, 23, 25]. Eine ganz wesentliche Rolle bei den Entschlüsselungen dieser pathomechanistischen Faktoren der ROP spielte die Etablierung und Validierung präklinischer Modelle in den 1990er-Jahren, allen voran das Mausmodell der sauerstoffinduzierten Retinopathie („oxygen-induced retinopathy“, OIR; [35]), das heute als eines der am weitesten verbreiteten Angiogenesemodelle überhaupt gilt [37].

Modell der sauerstoffinduzierten Retinopathie

Im Menschen beginnt die retinale Vaskularisierung um die 16. Schwangerschaftswoche, nachdem die Netzhaut zuvor über hyaloidale Gefäße versorgt worden war [33]. Etwa um die 34. Schwangerschaftswoche sind physiologischerweise die Hyaloidgefäße vollständig zurückgebildet, und der retinale Gefäßplexus versorgt bereits weite Teile der Netzhaut. In ihrem zentrifugal von der Papille ausgehenden Wachstum erreichen die re-

tinalen Gefäße die Ora serrata nasal um die 36. Schwangerschaftswoche, temporal um den errechneten Geburtstermin [33]. Beispiele für Störungen in diesem orchestrierten Ablauf von hyaloidaler Regression und Ausbildung eines retinalen Gefäßplexus sind einerseits Erkrankungen wie die Norrie-Krankheit oder die familiäre exsudative Vitreoretinopathie (FEVR), andererseits aber vor allem die ROP, bei der die strukturierte intrauterine Gefäßentwicklung durch die Frühgeburt vorzeitig unterbrochen wird. Anders als beim Menschen beginnt in der Maus die Regression der Hyaloidgefäße und die parallel stattfindende physiologische retinale Gefäßentwicklung erst nach der Geburt, was sowohl eine direktere Beobachtung als auch vor allem eine einfache experimentelle Beeinflussbarkeit retinaler angiogener Vorgänge möglich macht (▣ **Abb. 1**).

Die Tatsache, dass in der Maus die physiologische Vaskularisierung der Netzhaut postnatal abläuft, hat zwar einerseits die oben beschriebenen methodischen Vorteile in Bezug auf Beobachtbarkeit und experimentelle Manipulierbarkeit, bedeutet aber andererseits, dass die Exposition gegenüber Raumluft anders als beim menschlichen Frühgeborenen in der neugeborenen Maus keine pathologische Situation, sondern vielmehr die Norm darstellt. Im menschlichen Frühgeborenen dagegen bedeutet schon der vorzeitige Übertritt aus der uterinen Umgebung in Raumluft ein relatives Überangebot an Sauerstoff für die unreife Netzhaut. Während intrauterin über die Plazenta dem sich entwickelnden Organismus ein Sauerstoffpartialdruck von

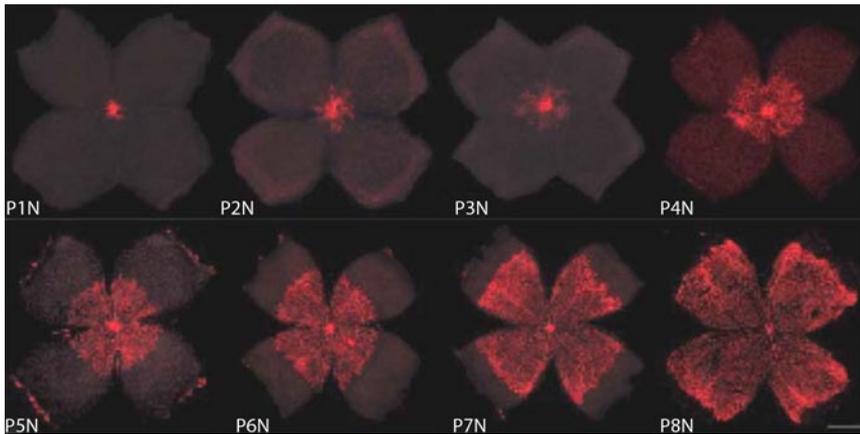


Abb. 1 ▲ Postnatale retinale Gefäßentwicklung in der Maus. Anders als im Menschen entwickelt sich der retinale Gefäßplexus in der Maus nicht in utero, sondern erst postnatal. Gezeigt ist die zentrifugale Aussprossung des oberflächlichen Gefäßplexus von der Papille in die Peripherie zwischen dem postnatalen Tag 1 an normaler Raumluft (P1N) bis P8N. [Abbildung mit freundl. Genehmigung von IOVS (<http://www.iovs.org>) [37]]

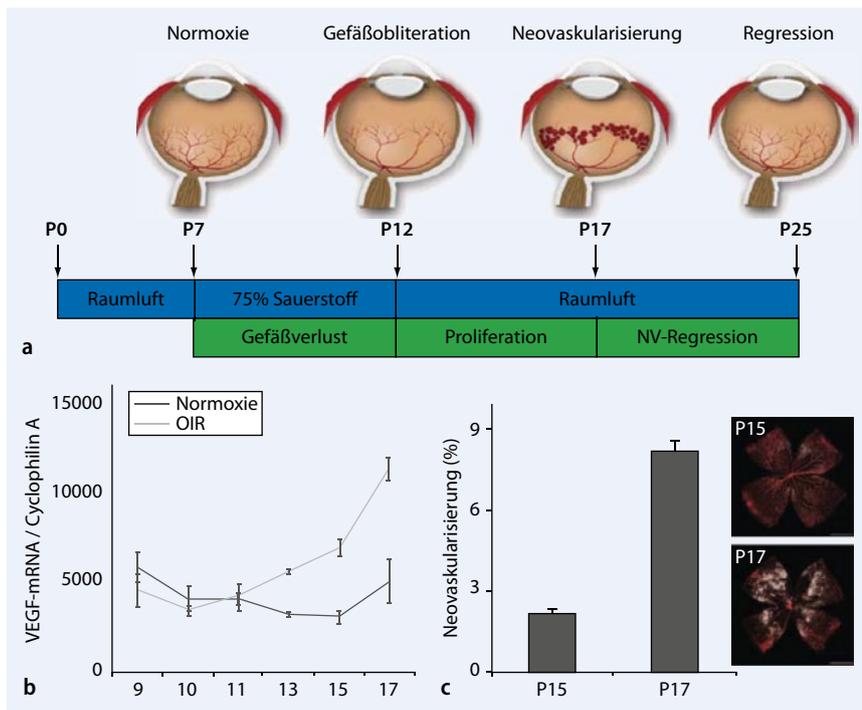


Abb. 2 ▲ OIR-Modell der Maus. **a** Neugeborene Mäuse werden in der ersten Phase von P7 bis P12 einer hyperoxischen Umgebung ausgesetzt (75% O₂), und es kommt zur Entstehung avaskulärer Netzhautareale. In der zweiten Phase werden die Mäuse wieder normaler Raumluft ausgesetzt (21% O₂), und es entstehen pathologische präretinale Proliferationsareale, die an P17 ihr Maximum erreichen. **b, c** In der zweiten Phase des OIR-Modells kommt es hypoxiebedingt zu einer Heraufregulation des angiogenen Wachstumsfaktors VEGF in zeitlicher Korrelation mit der Ausbildung präretinaler Proliferationsareale. [Abbildung **a** mit freundl. Genehmigung aus [5]. Abbildung **b, c** mit freundl. Genehmigung von American Heart Association, Inc. (<http://www.ahajournals.org>) [39]]

ca. 30 mmHg angeboten wird, stehen ihm nach der Frühgeburt plötzlich 60–100 mmHg Sauerstoffsättigung zur Verfügung [32]. Im Menschen herrscht also in der frühen postnatalen Phase bei funktionierender Lungenatmung ganz ohne

Sauerstoffsupplementation eine relative Hyperoxie der unreifen Netzhaut. In der Maus, in der die normale Entwicklung der retinalen Gefäße postnatal bei Raumluft abläuft, muss diese Hyperoxie im OIR-Modell durch Inkubation bei deutlich hö-

heren Sauerstoffpartialdrücken herbeigeführt werden. Hierzu werden die Mäuse vom postnatalen Tag 7 (P7) bis P12 bei 75% O₂ inkubiert. In dieser Zeit entstehen in der Mausretina hyperoxieinduzierte avaskuläre Netzhautareale, die allerdings im Unterschied zum Menschen zentral und nicht peripher liegen [17]. Nach Rückführung an Raumluft an P12 entwickeln sich jedoch auch in der Mausretina in Analogie zum Menschen entlang des Randbereiches der avaskulären Zone präretinale Gefäßproliferationen, die das Niveau der Netzhaut verlassen und in den Glaskörper einsprossen (Abb. 2a). Ausgelöst wird diese pathologische Gefäßsprossung in der zweiten Phase des OIR-Modells durch die Hochregulation hypoxieinduzierter angiogener Faktoren wie VEGF, die bereits wenige Stunden nach Rückführung an Raumluft eintritt (Abb. 2b). Ein morphologisches Korrelat dieser erhöhten VEGF-Spiegel entsteht einige Tage später mit der Ausbildung von im retinalen Flachpräparat darstellbaren präretinalen Proliferationen, die etwa ab P14 nachweisbar sind und im Normalfall am postnatalen Tag 17 ihr Maximum erreichen (Abb. 2c). Im Unterschied zum Menschen allerdings werden die präretinalen Proliferationsareale in der Maus anschließend zügig zurückgebildet, einhergehend mit einer schnellen Revaskularisierung der avaskulären Areale.

» Der vorzeitige Übertritt aus der uterinen Umgebung an Raumluft kann eine hyperoxische Situation in der Netzhaut des Frühgeborenen bedingen

Das OIR-Modell illustriert zum einen die wichtige Rolle unterschiedlicher Sauerstoffpartialdrücke in der Pathogenese der ROP. Zum anderen wird aus dem bisher Dargestellten auch deutlich, dass für den menschlichen Frühgeborenen allein schon der vorzeitige Übertritt aus der uterinen Umgebung an Raumluft eine hyperoxische Situation in der Netzhaut bedingen kann. Die iatrogene Sauerstoffgabe ist zwar ein verstärkender, jedoch kein zwingend notwendiger Faktor für die Entstehung einer ROP. Ein wichtiger Unter-

schied zwischen dem OIR-Modell der Maus und ROP beim Menschen ist, dass im Mausmodell die avaskulären Areale durch Obliteration bereits bestehender Gefäße entstehen, beim menschlichen Frühgeborenen aber die avaskulären Netzhautareale durch Wachstumsverzögerung der sich entwickelnden Gefäße nach Geburt bedingt sind.

Gestationsalter

Das Gestationsalter bei Geburt ist eine der am besten dokumentierten Einflussgrößen mit wesentlichem Effekt auf das ROP-Risiko. Fortes Filho et al. [10] beispielsweise belegten in einer epidemiologischen Studie an 467 Frühgeborenen, dass in der Gruppe der Frühgeborenen vor der 28. Schwangerschaftswoche das ROP-Risiko 43% betrug. In der Gruppe der zwischen der 29. und 31. Woche Geborenen betrug dieses Risiko dagegen nur 23%. Diese Zahlen beziehen sich auf alle Stadien der ROP, noch deutlicher werden die Unterschiede, wenn man nur die Stadien 3–5 betrachtet. Hier lag die Inzidenz in der Gruppe der vor der 28. Schwangerschaftswoche Geborenen bei 14%, in der Gruppe der zwischen der 29. und 31. Woche Geborenen bei nur 4%. Wichtig ist zu betonen, dass Zahlen zur Inzidenz der ROP regional und von Zentrum zu Zentrum unter anderem in Abhängigkeit von der neonatologischen Versorgung sehr stark variieren [7]. Während also die absoluten Zahlen zur lokalen Inzidenz der ROP sich von den genannten unterscheiden können, bleibt der grundsätzliche Zusammenhang zwischen Gestationsalter bei Geburt und dem relativen Risiko, eine ROP zu entwickeln, bestehen. Erklärbar ist dies aus der oben geschilderten Entwicklung des retinalen Gefäßsystems und dem biphasischen Verlauf der ROP: Je früher die zentrifugale Vaskularisierung der Retina durch die Frühgeburt unterbrochen wird, umso größer ist das avaskuläre Areal in der ersten hyperoxischen Phase der ROP. Durch die Exposition an Raumluft, ggf. verstärkt durch Sauerstoffinkubation, findet initial keine ausreichende Vaskularisierung dieses Areals statt. In der zweiten Phase der ROP entsteht dann bei großer avaskulärer Fläche eine rela-

Ophthalmologe 2012 · 109:1174–1181 DOI 10.1007/s00347-012-2616-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

A. Stahl · W.A. Lagrèze · H.T. Agostini

Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie

Zusammenfassung

Die Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“, ROP) stellt ein komplexes Krankheitsbild dar, dessen multifaktorielle Pathogenese trotz wichtiger Forschungsschritte bisher nur unvollständig verstanden ist. Wichtige pathogenetische Faktoren sind einerseits das Gestationsalter bei Geburt sowie das Geburtsgewicht, andererseits postnatale Faktoren wie Sauerstoffexposition, Gewichtszunahme und Expression angiogener Wachstumsfaktoren. Einige dieser wesentlichen Aspekte der ROP-Pathogenese sollen im vorliegenden Beitrag diskutiert und in den klinischen Kontext gestellt werden. Insbesondere der Einzug der Anti-VEGF-Therapie als Behandlungsoption für die ROP lässt es sinnvoll erscheinen, die Rolle von VEGF in

der Pathogenese der ROP zu beleuchten. Darüber hinaus werden weitere Faktoren diskutiert, die teilweise der erhöhten VEGF-Expression pathomechanistisch vorgeschaltet sind und daher mögliche protektive Behandlungsansätze darstellen. Zu diesen gehört vor allem der systemische Wachstumsfaktor IGF-1. Schließlich werden Faktoren wie die postnatale Gewichtszunahme diskutiert, die sich in Studien als Screeningparameter bewährt haben und früh prognostische Aussagen über die zu erwartende Schwere der ROP erlauben.

Schlüsselwörter

ROP-Pathogenese · Sauerstoff · VEGF · IGF-1 · Geburtsgewicht

Pathogenesis of retinopathy of prematurity

Abstract

Retinopathy of prematurity (ROP) is a complex disease with a multifactorial pathogenetic cascade that is still only partially understood. Important pathogenetic factors are gestational age at birth and birth weight. Potent postnatal factors are exposure to supplemental oxygen, slow weight gain and expression of angiogenic growth factors. Some of these crucial aspects of ROP pathogenesis will be discussed in this article and put into clinical context. With the introduction of intravitreal anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) treatment into ROP therapy, the pathomechanistic role of VEGF in ROP de-

serves a special focus. Apart from VEGF, other factors will be discussed that may precede VEGF upregulation and thus may represent targets for an earlier and potentially protective intervention. Among these insulin-like growth factor 1 (IGF-1) appears to be most prominent. Finally, factors such as postnatal weight gain will be discussed in light of their potential role as screening parameters and their ability to predict ROP severity.

Keywords

ROP pathogenesis · Oxygen · VEGF · IGF-1 · Birth weight · Weight gain

tiv gesehen stärker ausgeprägte Gewebshypoxie mit dem damit verbundenen erhöhten Risiko, dass es zu unkontrollierten präretinalen Proliferationsbildungen kommen kann.

Geburtsgewicht und postnatale Gewichtsentwicklung

Eng verbunden mit dem Gestationsalter bei Geburt ist in vielen Fällen das Geburtsgewicht. Ob und wie stark das Geburtsgewicht einen vom Gestationsalter unabhängigen Risikofaktor darstellt, ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Eine Zwillingstudie an 110 Frühgeborenen fand kein zusätzliches Risiko

für das leichtere Geschwisterkind [41]. Eine Studie an 402 Frühgeborenen dagegen errechnete in einer Multivarianzanalyse einen vom Gestationsalter unabhängigen Einfluss des Geburtsgewichts auf das ROP-Risiko [29]. Möglicherweise spiegeln sich in diesen unterschiedlichen Ergebnissen auch Unterschiede in der Ausgangsgruppe der untersuchten Frühgeborenen wider. Fortes Filho et al. [10] identifizierten einen stärkeren Einfluss des Gestationsalters insbesondere in der Gruppe der sehr früh Geborenen, dagegen einen größeren Einfluss anderer Komorbiditäten in der Gruppe der weniger früh Geborenen. Unterschiede im Geburtsgewicht in der letzteren Grup-

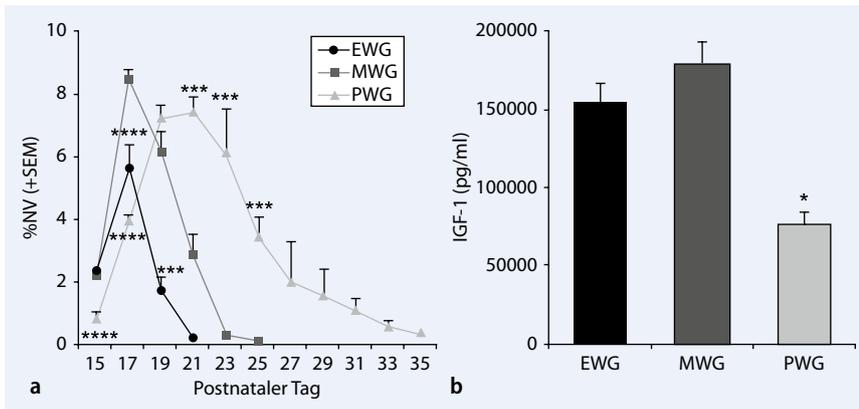


Abb. 3 ▲ Verlangsamte postnatale Gewichtszunahme und erniedrigte systemische IGF-1-Werte sind mit einer verlängerten angioproliferativen Phase im OIR-Mausmodell assoziiert. **a** Mäuse mit langsamer postnataler Gewichtszunahme („poor weight gain“, PWG) zeigen eine deutlich verlängerte angioproliferative Phase im OIR-Mausmodell verglichen mit Mäusen mit mittlerer oder erhöhter postnataler Gewichtszunahme („medium weight gain“, MWG, und „elevated weight gain“, EWG). **b** Eine verlangsamte postnatale Gewichtszunahme korreliert im Mausmodell mit deutlich erniedrigten IGF-1-Serumwerten. (Abbildung mit freundl. Genehmigung aus [36])

pe könnten somit Ausdruck von Komorbiditäten oder generalisierter Entwicklungsverzögerung sein, die sich unabhängig vom Gestationsalter negativ auf das ROP-Risiko auswirken.

» Eine postnatale Entwicklungsverzögerung kann sich negativ auf das ROP-Risiko auswirken

Dass Entwicklungsverzögerung an sich ein negativer Faktor für die Pathogenese der ROP zu sein scheint, ist nicht nur für die intrauterine Entwicklung belegt, sondern wirkt sich auch besonders deutlich in der postnatalen Phase aus. Bereits im Jahr 2000 identifizierten Wallace et al. [40] eine langsamere Gewichtszunahme in den ersten 6 Lebenswochen als unabhängigen Risikofaktor für eine schwere ROP. Auch im OIR-Mausmodell lässt sich dieser Zusammenhang feststellen. Da in diesem Modell nicht mit frühgeborenen Mäusen gearbeitet wird, fällt das Gestationsalter als Einflussgröße vollständig weg. Bei der Analyse von über 200 Tieren, die lediglich basierend auf ihrer Rate der postnatalen Gewichtszunahme in 3 Gruppen eingeteilt wurden, zeigten sich überraschend starke Unterschiede im Verlauf der Retinopathie (■ Abb. 3a). Gleichzeitig konnte in diesem Modell auch eine As-

soziation zwischen langsamer postnataler Gewichtszunahme und erniedrigten Spiegeln des somatotropen Wachstumsfaktors IGF-1 nachgewiesen werden (■ Abb. 3b).

„Insulin-like growth factor 1“

Klinisch belegten insbesondere Arbeiten aus der Gruppe von Ann Hellström den Zusammenhang zwischen postnataler Gewichtszunahme, dem somatotropen Effektormolekül „insulin-like growth factor 1“ (IGF-1) und dem Auftreten einer schweren ROP. [13, 14, 18, 19] In Analogie zu den Ergebnissen aus dem OIR-Mausmodell zeigen Frühgeborene mit verlangsamter postnataler Gewichtszunahme einen schwereren Verlauf der ROP und häufig erniedrigte IGF-1-Serumwerte. Es ist bekannt, dass niedrige IGF-1-Spiegel in der Netzhaut während der ersten Phase der ROP mit verantwortlich sind für das in dieser Phase verlangsamte Gefäßwachstum und die damit verbundene insuffiziente Vaskularisierung avaskulärer Netzhautareale [34]. Aus diesen pathomechanistischen Erkenntnissen leiteten sich 2 klinisch relevante Entwicklungen ab. Zum einen wurde mit dem WINROP-Algorithmus ein Screeningwerkzeug entwickelt, das, basierend auf der postnatalen Gewichtsentwicklung, eine individuelle Risikoeinstufung für das Auftreten einer ROP ermöglicht (ausführliche

Darstellung in der Übersichtsarbeit von I. Oberacher-Velten et al. in dieser Ausgabe). Diese Risikoeinschätzung erwies sich in mehreren Studien an unterschiedlichen Patientenkollektiven als hoch sensitiv und spezifisch und kann meist viele Wochen vor dem Auftreten morphologischer Kriterien eine ROP vorhersagen. [8, 11, 42] Der WINROP-Algorithmus wird von der Universität Göteborg kostenfrei zur Verfügung gestellt. Die Eingabe und Risikokalkulation erfolgt online unter <http://www.winrop.com>. Ein Video zum Ablauf der Dateneingabe und Risikokalkulation ist ebenfalls online einsehbar (<http://www.youtube.com/embed/GOn2CrO8j8k>).

» Der WINROP-Algorithmus ermöglicht eine Risikoeinstufung für das Auftreten einer ROP

Neben dem Einsatz als Screeningwerkzeug werden die Erkenntnisse zu Gewichtsentwicklung und insbesondere IGF-1-Serumwerten derzeit in einer ersten klinisch interventionellen Studie umgesetzt. In einer multizentrischen Studie in Schweden wird dafür bei Frühgeborenen in der ersten Phase der ROP (also vor der 32. Woche) der IGF-1-Serumspiegel bestimmt, und im Fall von erniedrigten Werten wird systemisch IGF-1 supplementiert. Durch diese Anhebung erniedrigter IGF-1-Serumspiegel auf Werte, wie sie im 3. Trimenon intrauterin physiologisch wären, erhofft man sich eine verbesserte Vaskularisierung der avaskulären Netzhaut in der ersten Phase der ROP und damit einen verminderten Schweregrad in der zweiten angioproliferativen Phase jenseits der 32. Woche. Damit wäre erstmalig eine präventive Intervention möglich, die vor der Entstehung vasoproliferativer Veränderungen in die Pathogenese der ROP eingreift. Erste noch nicht veröffentlichte Daten der Studie erscheinen sehr vielversprechend, eine vollständige Auswertung und Publikation werden allerdings nicht vor 2013 erwartet. Details zu der Studie sind unter der Identifikationsnummer NCT01096784 bei <http://www.clinicaltrials.gov> einsehbar.

„Vascular endothelial growth factor“

Die zweite Phase der ROP ist charakterisiert durch die Expression hypoxieinduzierter, angiogener Wachstumsfaktoren, die in den avaskulären Arealen der Netzhaut als Antwort auf eine insuffiziente Sauerstoffversorgung exprimiert werden. In dieser Phase spielt „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) als einer der potentesten angiogenen Modulatoren eine entscheidende Rolle. Bereits in den 1990er-Jahren wurde im OIR-Mausmodell gezeigt, dass VEGF in der hypoxischen Phase der Retinopathie heraufreguliert wird und dass eine Inhibition von VEGF die Schwere der Retinopathie abmildern kann [1, 26]. Diese Tatsache machten sich in den letzten 6 Jahren erste klinische Studien zunutze, die den Effekt einer intravitrealen Anti-VEGF-Injektion untersuchten (ausführliche Darstellung in der Übersichtsarbeit von T.U. Krohne et al. in dieser Ausgabe). Während es sich bei den ersten Berichten nur um Einzelfallberichte handelte [3, 16], wurden im letzten Jahr mit der BEAT-ROP-Studie die ersten Ergebnisse einer kontrollierten Multicenterstudie veröffentlicht, die den Effekt einer VEGF-Inhibition mit dem Effekt der konventionellen Laserkoagulation verglich [20]. Vom pathomechanistischen Standpunkt erscheint eine Inhibition der in der aktiven Phase der ROP erhöhten VEGF-Spiegel sinnvoll. Allerdings muss zum gegenwärtigen Zeitpunkt auch auf die noch vielen offenen Fragen hingewiesen werden. Zum einen liegen keinerlei Dosisfindungsstudien vor, die belegen, dass die aktuell zumeist verwendete Dosierung von 0,625 mg Bevacizumab angemessen ist. Diese Dosierung entspricht der Hälfte der üblichen Erwachsenendosis von 1,25 mg Bevacizumab. Bei der zumeist beidseitigen Injektion wird das Frühgeborene damit im Vergleich zum Erwachsenen bezogen auf das Körpergewicht einem Vielfachen der Medikamentendosis ausgesetzt. Ob und welche systemischen Nebenwirkungen dadurch auftreten können, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sicher zu beantworten. In diesem Zusammenhang ist auch unklar, ob Bevacizumab mit seiner langen systemischen Halbwertszeit das optimale Me-

dikament zur VEGF-Inhibition bei ROP ist. Allerdings liegen derzeit nur sehr vereinzelte Fallberichte zu anderen VEGF-Inhibitoren bei ROP vor [15, 21, 22].

Neben den offenen Fragen zu möglichen systemischen Nebenwirkungen der Therapie mit Bevacizumab bei ROP muss darauf hingewiesen werden, dass auch die lokale Überlegenheit der VEGF-Inhibition gegenüber Laserbehandlung in den derzeit verfügbaren BEAT-ROP-Daten sich lediglich auf das Auftreten früher Rezidive bis zu einem postmenstruellen Alter von 54 Wochen bezieht [20]. Während die Angaben zur morphologischen Entwicklung des retinalen Gefäßsystems in diesem Zeitraum beeindruckend sind, kann daraus nicht zwangsläufig auf eine funktionelle Überlegenheit im weiteren Verlauf geschlossen werden. Erste funktionelle Daten zur Netzhautfunktion nach Anti-VEGF-Therapie werden voraussichtlich erst im Verlauf der nächsten Jahre in signifikanter Zahl zur Verfügung stehen. Die derzeitige klinische Datenlage zur Anti-VEGF-Therapie bei ROP wurde im letzten Jahr in einer Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften bewertet [27]. Aus pathomechanistischer Perspektive erscheint eine VEGF-Inhibition in Bezug auf die vaskulären Veränderungen der ROP sinnvoll, die Rolle von VEGF als neurotropher Faktor in der sich entwickelnden Netzhaut [12] und als möglicherweise auch systemisch bedeutsamer Faktor [4] dürfen aber nicht außer Acht gelassen werden.

Omega-3-Fettsäuren

Während VEGF vor allem in der zweiten, hypoxischen Phase der ROP eine wichtige Rolle zu spielen scheint und IGF-1 vor allem in der ersten Phase der verlangsamt Vaskularisierung bedeutsam scheint, könnten Metabolite der Omega-3-Fettsäuren in beiden Phasen der ROP eine positive Wirkung zeigen. Im OIR-Mausmodell wurde gefunden, dass eine Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren sowohl in der frühen Phase die Fläche der avaskulären Netzhaut verkleinern als auch in der zweiten Phase die pathologische angiogene Aktivität einschränken kann [6, 39]. Klinisch sind in den meisten Fällen derzeit keine Omega-3-Fettsäu-

ren in den intensivmedizinischen Ernährungsprotokollen Frühgeborener enthalten. Eine erste Studie, die den Effekt einer Ergänzung von Omega-3-Fettsäuren in der Ernährung Frühgeborener untersuchte, fand einen positiven Effekt auf das Risiko einer behandlungsbedürftigen ROP im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe [23]. Die fehlende direkte Kontrollgruppe dieser Studie lässt keine verlässlichen Schlussfolgerungen zu, allerdings besteht zumindest die Möglichkeit, dass Omega-3-Fettsäuren die ROP positiv beeinflussen könnten. Im Tiermodell ist immerhin belegt, dass Omega-3-Fettsäuren Effekte sowohl auf die Funktionalität von Photorezeptoren [44] als auch auf die retinale Gefäßentwicklung haben. In den letzten Jahren wurden hierzu auch erste mechanistische Erkenntnisse gewonnen, die belegen, dass einzelne Metabolite der Omega-3-Fettsäuren ausgeprägte antiangiogene Eigenschaften besitzen [28]. Interessanterweise sind die antiangiogenen Effekte der Omega-3-Fettsäuremetabolite dabei unabhängig von VEGF und könnten somit möglicherweise synergistische Wirkungen zu einer VEGF-Inhibition haben [38].

ROP-Register

Welche Therapieformen der ROP sich letztlich durchsetzen werden, hängt unter anderem von einem besseren Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen sowie den therapieassoziierten Komplikationen und Langzeitfolgen ab. Als ein erster Schritt zu einem besseren Verständnis dieser Variablen wurde im Rahmen des Retina.net-Forschungsverbundes der Retinologischen Gesellschaft ein ROP-Register gegründet, in dem alle behandelten ROP-Fälle unabhängig von der angewandten Therapieform dokumentiert werden können. Durch eine Sammlung und Auswertung möglichst vieler ROP-Verläufe sollen in diesem Register Erkenntnisse zu Inzidenzen, Komplikationen und Langzeitverläufen gewonnen werden, die in Zukunft eine bessere Beratung der betroffenen Eltern sowie eine fundiertere Therapieentscheidung ermöglichen. Die Teilnahme am Retina.net-ROP-Register steht ausdrücklich allen interessierten Behandlern offen und kann

Hier steht eine Anzeige.



über Kontakt zu den Autoren dieses Beitrags hergestellt werden.

Fazit für die Praxis

- Die Pathogenese der ROP ist vielschichtig und trotz großer Fortschritte noch immer nicht vollständig verstanden. Die Bedeutung der postnatalen Gewichtsentwicklung wird beispielsweise im klinisch nutzbaren WINROP-Algorithmus deutlich.
- In anderen derzeit laufenden Studien wird die Bedeutung systemischer IGF-1-Werte untersucht. Durch Anhebung der bei Frühgeborenen häufig erniedrigten IGF-1-Spiegel bereits in einer frühen Phase der ROP wird versucht, präventiv das spätere Auftreten behandlungsbedürftiger Stadien zu verhindern.
- Ist es bereits zu proliferativen Netzhautveränderungen gekommen, spielen erhöhte intravitreale VEGF-Spiegel eine wesentliche pathomechanistische Rolle für das Vanschreiten der ROP. Die intravitreale Injektion VEGF-bindender Substanzen stellt daher aus pathomechanistischer Sicht eine sinnvolle Therapieoption dar, deren klinische Langzeitergebnisse und möglichen systemischen Komplikationen allerdings derzeit noch nicht umfassend erforscht sind.
- Als sichere und etablierte Therapieoption steht auch weiterhin die Laserkoagulationstherapie zur Verfügung, die durch Ablation hypoxischer Netzhautareale die Produktion vasoaktiver Faktoren wie VEGF vermindert. Allerdings geht diese Therapieform mit der Destruktion potenziell funktionsfähiger Netzhaut einher.

Korrespondenzadresse



Dr. A. Stahl
 Universitäts-Augenklinik
 Freiburg
 Kilianstr. 5, 79106 Freiburg
 andreas.stahl@
 uniklinik-freiburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: Stahl: Beratertätigkeit für Novartis, Forschungsförderung: Novartis. Lagreze: Beratertätigkeit für Merz, Allergan. Agostini: Beratertätigkeit für Genentech, Novartis, Bayer Healthcare, Forschungsförderung: Novartis.

Literatur

1. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED et al (1995) Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:10457–10461
2. Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LEH (2011) Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatrics* 23(2):173–178
3. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ (2007) Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:1727–1730
4. Compennolle V, Brusselmans K, Acker T et al (2002) Loss of HIF-2alpha and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med* 8:702–710
5. Connor KM, Krahn NM, Dennison RJ et al (2009) Quantification of oxygen-induced retinopathy in the mouse: a model of vessel loss, vessel regrowth and pathological angiogenesis. *Nat Protoc* 4:1565–1573
6. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C et al (2007) Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 13:868–873
7. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianny RS (2012) A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)* 26:400–406
8. Fluckiger S, Bucher HU, Hellstrom A et al (2011) The early postnatal weight gain as a predictor of retinopathy of prematurity. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228:306–310
9. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianny RS (2009) Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:831–836
10. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB et al (2010) The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:893–900
11. Hard AL, Lofqvist C, Fortes Filho JB et al (2010) Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol* 128:1432–1436
12. Hashimoto T, Zhang XM, Chen BY, Yang XJ (2006) VEGF activates divergent intracellular signaling components to regulate retinal progenitor cell proliferation and neuronal differentiation. *Development* 133:2201–2210
13. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL et al (2003) Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 112:1016–1020
14. Hellstrom A, Ley D, Hansen-Pupp I et al (2010) New insights into the development of retinopathy of prematurity – importance of early weight gain. *Acta Paediatr* 99:502–508
15. Hoerster R, Muether P, Dahlke C et al (2012) Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* [Epub ahead of print]
16. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A (2008) Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246:1061–1063
17. Lange C, Ehken C, Stahl A et al (2009) Kinetics of retinal vaso-obliteration and neovascularisation in the oxygen-induced retinopathy (OIR) mouse model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:1205–1211
18. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J et al (2006) Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 124:1711–1718
19. Lofqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E et al (2009) Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 127:622–627
20. 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
21. Mota A, Carneiro A, Breda J et al (2012) Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Case Report Ophthalmol* 3:136–141
22. Orozco-Gomez LP, Hernandez-Salazar L, Moguel-Ancheita S et al (2011) Laser-ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity in umbral-premature disease. Three years of experience. *Cir Cir* 79:207–214, 225–232
23. Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E (2011) Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics* 127:223–228
24. Pelken L, Maier RF (2008) Risk factors and prevention of retinopathy of prematurity. *Ophthalmologe* 105:1108–1113
25. Perez-Munuzuri A, Fernandez-Lorenzo JR, Couce-Pico ML et al (2010) Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 99:519–525
26. Pierce EA, Avery RL, Foley ED et al (1995) Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:905–909
27. 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* 109:197–204
28. Sapieha P, Stahl A, Chen J et al (2011) 5-Lipoxygenase metabolite 4-HDHA is a mediator of the antiangiogenic effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Sci Transl Med* 3:69ra12
29. Seiberth V, Linderkamp O (2000) Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 214:131–135

30. Silverman WA (1982) Retinopathy of prematurity: oxygen dogma challenged. Arch Dis Child 57:731–733
31. Silverman WA (1986) Epoche in retinopathy of prematurity. Arch Dis Child 61:522–525
32. Singer D, Muhlfeld C (2007) Perinatal adaptation in mammals: the impact of metabolic rate. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 148:780–784
33. Smith LE (2003) Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Semin Neonatol 8:469–473
34. Smith LE, Shen W, Perruzzi C et al (1999) Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. Nat Med 5:1390–1395
35. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A et al (1994) Oxygen-induced retinopathy in the mouse. Invest Ophthalmol Vis Sci 35:101–111
36. Stahl A, Chen J, Sapieha P et al (2010) Postnatal weight gain modifies severity and functional outcome of oxygen-induced proliferative retinopathy. Am J Pathol 177:2715–2723
37. Stahl A, Connor KM, Sapieha P et al (2010) The mouse retina as an angiogenesis model. Invest Ophthalmol Vis Sci 51:2813–2826
38. Stahl A, Krohne TU, Sapieha P, Chen J et al (2011) Lipid metabolites in pathogenesis and treatment of neovascular eye disease. Br J Ophthalmol 95(11):1496–1501
39. Stahl A, Sapieha P, Connor KM et al (2010) Short communication: PPAR gamma mediates a direct antiangiogenic effect of omega 3-PUFAs in proliferative retinopathy. Circ Res 107:495–500
40. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG (2000) Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. J AAPOS 4:343–347
41. Woo SJ, Park KH, Ahn J et al (2011) A co-twin study of the relative effect of birth weight and gestational age on retinopathy of prematurity. Eye (Lond) 25:1478–1483
42. Wu C, Vanderveen DK, Hellstrom A et al (2010) Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 128:443–447
43. Yankauer A (1955) Information memorandum from New York State of Health. Zitiert in Silverman WA (1982) Retinopathy of prematurity: oxygen dogma challenged. Arch Dis Child 57:731–733
44. Sapieha et al. (2012) Nutrition and Diabetes. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3408641/>

Harald Salfellner (Hg.)

Vitalis-Medizinkalender 2013

Zur Geschichte der Medizin

Prag: Vitalis Verlag 2012, 54 S., (ISBN 978-3-89919-059-5), Farbe auf Bilderdruckpapier, 29.00 EUR

Der Vitalis-Kalender 2013 „Zur Geschichte der Medizin“ führt in die Welt der Heilkunst und Pharmazie. Konzipiert als Wandkalender zum Abreißen bietet er dem Leser bzw. Betrachter unterhaltsame Kurzinformationen zu 53 herausragenden Medizinerinnen und wichtigen Ereignissen der Medizingeschichte.

Jede Woche wird eine neue Mediziner-Persönlichkeit im Kurzporträt vorgestellt. Dazu gehören Berühmtheiten wie der „Knochen-Böhler“ (Lorenz Böhler), dessen Methode der Frakturbehandlung wegweisend wurde, oder der japanische „Bakterienjäger“ Kitasato Shibasaburo, dem es als erstem gelang, Clostridium tetani in Reinkultur zu züchten. Natürlich darf bei einer derart illustren Zusammenschau auch „Der Mann mit dem Durchblick“, Wilhelm Conrad Röntgen, nicht fehlen, ebenso wenig wie der deutsche Philosoph und Psychiater Karl Jaspers, der sich besonders für existenzielle Grenzerfahrungen des Menschen interessierte.

Friedensnobelpreisträger Albert Schweitzer, der vor etwa 100 Jahren zusammen mit seiner Frau im damaligen Lambarene ein Urwaldspital gründete und dort Kranke versorgte, ist – in einem Einbaum stehend – auf afrikanischem Gewässer zu sehen. Und eine Fotoaufnahme mit japanischer Bergkulisse erinnert an den berühmten deutschen Bakteriologen Robert Koch und seine zweite Frau Hedwig. Die Entdeckung der künstlichen Niere – ins Bild gesetzt durch eine technische Zeichnung des ersten funktionstüchtigen Gerätes zur Blutreinigung – wird ebenso thematisiert wie die Entwicklung der Computertomographie. Knochenreste veranschaulichen die Ausgrabung des Homo floresiensis in Indonesien. Überraschend für den unvorbelasteten Blick: Nicht immer führte die Heilkunst der damaligen Zeit zur Heilung nach heutigem Medizin-Verständnis, so belegt durch die bildhafte Darstellung einer Hinrichtung mit der Guillotine, deren Erfinder der Arzt Joseph-Ignace Guillotin war.

Zahlreiche Abbildungen von Ärzten, Geräten, anatomischen Schnitten und Büchern sowie Zitate aus historischen Quellen schmücken

die Seiten dieses Kalenders, der eigentlich viel mehr ist als „nur“ ein Kalender. Die sorgfältig recherchierten und hochwertig aufbereiteten Informationen sind kurzweiliger Lesestoff – auch für zwischendurch.

Fazit: Der Kalender ist fast zu schade, um ihn nur an die Wand zu hängen. Ein ideales Weihnachtsgeschenk für Mediziner und Laien!

Weitere Informationen und Bestellung über www.vitalis-verlag.com

C. Weseloh (Heidelberg)

Augenärztliches Screening bei Frühgeborenen

Bei der augenärztlichen Betreuung Frühgeborener kommt dem adäquaten Screening eine ganz besondere Rolle zu. Nur durch zeitgerechtes Erkennen einer behandlungsbedürftigen Frühgeborenenretinopathie kann diese auch erfolgreich therapiert werden. Die Herausforderung für das adäquate Screening liegt darin, das richtige Gleichgewicht zwischen Zeitpunkt und Anzahl der Untersuchungen risikobehafteter Kinder auf der einen unter Vermeidung zu häufiger und evtl. unnötiger, belastender Untersuchungen auf der anderen Seite zu finden. In den letzten Jahren und Jahrzehnten wurden die nationalen und internationalen Screeningrichtlinien daher mehrfach überarbeitet und dem jeweiligen Stand der neonatologischen Versorgung angepasst. Die Möglichkeiten der neonatologischen Versorgung korrespondieren direkt mit dem Risiko der Entwicklung einer Frühgeborenenretinopathie und somit auch mit den Anforderungen an das augenärztliche Screening.

Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie

Die Kenntnis der Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum, RPM, nach der englischen Bezeichnung „retinopathy of prematurity“ international meist als ROP bezeichnet) ist eine wichtige Voraussetzung für den untersuchenden Augenarzt.

Die RPM wurde in den letzten Jahrzehnten wiederholt international klassifiziert [1, 2, 21, 24] und in Zonen I–III sowie Stadien 1–5 mit einer evtl. „plus-“ oder „pre-plus disease“ eingeteilt. Zusätzlich wurde die Sonderform der „aggressive posterior ROP“ beschrieben. Diese Einteilung beruht auf der Physiologie der Netzhautvaskularisation sowie Pathogenese der RPM. Die Übersichtsarbeit von A. Stahl et al. in dieser Ausgabe befasst sich ausführlich mit dem Thema der RPM-Pathogenese, sodass hier nicht weiter darauf eingegangen werden soll. Zum Verständnis der Klassifikation der RPM erscheint aber wichtig: Die Netzhautvaskularisation beginnt ab der 14. bis 20. Schwangerschaftswoche mit der Ent-

stehung der Blutgefäße aus mesodermalen Vorläuferzellen, der sog. Vaskulogenese, ausgehend von der Papilla nervi optici [8]. Die spätere Angiogenese bedeutet die Aussprossung von Gefäßen aus zuvor bereits angelegten. Die Gefäßentwicklung schreitet also von der Papille in Richtung der Ora serrata zu allen Seiten fort.

Einteilung in Zone I–III

Die Klassifikation der RPM teilt diese zunächst in 3 Zonen ein, die über ihren Abstand von der Papille, also dem Ort des Beginns der Aussprossung der retinalen Gefäße, definiert sind. Die **Abb. 1** stellt die Zonen I–III für ein linkes Auge dar. Die Zonen I und II werden jeweils durch

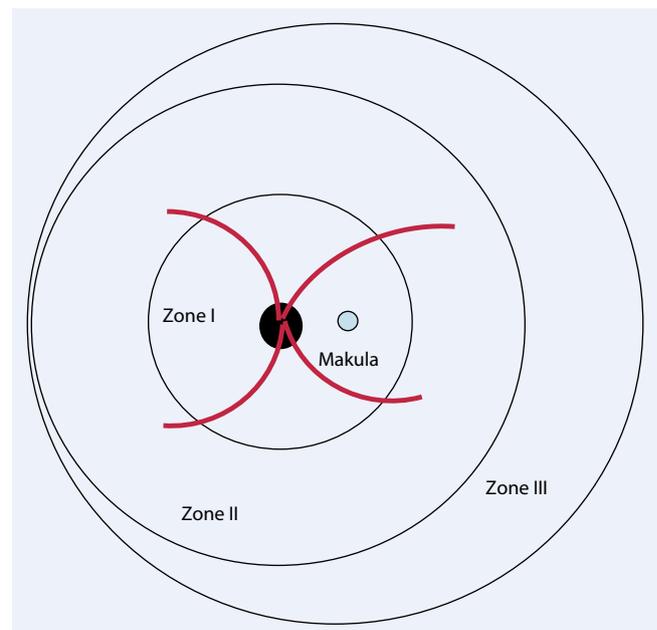


Abb. 1 ▶ Einteilung des Augenhintergrunds in Zone I–III gemäß der ICROP-Klassifikation (Erläuterungen s. Text)

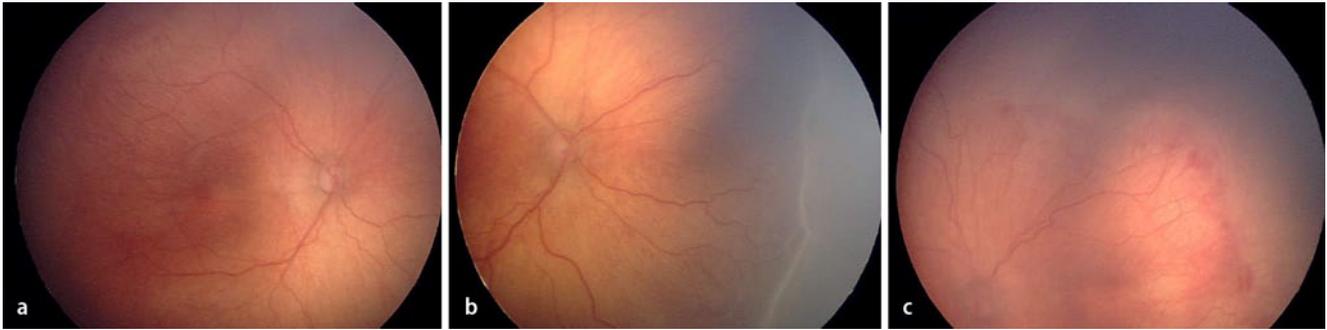


Abb. 2 ▲ **a** Stadium 1 mit einer Demarkationslinie am Übergang der vaskularisierten zur nicht vaskularisierten Netzhaut. **b** Stadium 2: prominente Leiste anterior der vaskularisierten Netzhaut. Einzelne, posterior der Leiste gelegene, kleine Büschel fibrovaskulären Gewebes sollten nicht mit extraretinalen Proliferationen (Stadium 3) verwechselt werden. **c** Stadium 3: extraretinale Proliferationen, die die Ebene der Netzhaut verlassen und in den Glaskörperraum ziehen. Die Ausdehnung der Proliferationen in Uhrzeiten gemessen entscheidet gemäß den deutschen Leitlinien u. a. über die Indikation zur Therapie



Abb. 3 ▲ Auf die Zone I begrenzte retinale Vaskularisation. Für den Untersucher ist es insbesondere wichtig, die choroidalen Gefäße nicht mit retinalen Gefäßen zu verwechseln und so das Ausmaß der Unreife der Netzhaut zu unterschätzen

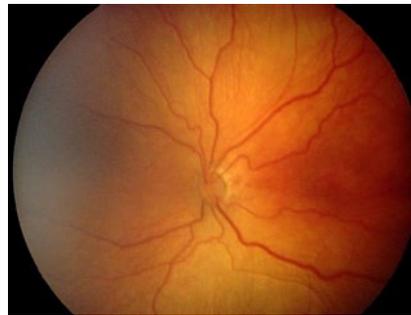


Abb. 4 ▲ „Plus disease“, definiert als vermehrte Füllung und Dilatation der Venolen sowie Tortuositas der Arteriolen in mindestens 2 Quadranten

konzentrische Kreise um die Papille begrenzt. Der Radius des Kreises der Zone I entspricht hierbei dem doppelten Abstand zwischen Papille und Makula, der Radius der Zone II ist über den nasalen Abstand zwischen Papille und Ora serrata definiert. Die Zone III entspricht der temporalen Sichel zwischen Zone II und Ora serrata. Die am gesamten Fundus zentralste Vaskularisationsgrenze bestimmt die Zoneneinteilung der RPM. Das Gefäßwachstum folgt häufig keinem um die Papille konzentrischen Verlauf, sondern schreitet meist temporal schneller als nasal voran, sodass die Zone oft über die nasale Vaskularisationsgrenze definiert wird [6]. Erkrankungen in Zone I stellen im deutschsprachigen Raum eine Seltenheit dar. Sie treten meist nur bei extrem unreifen Frühgeborenen und häufig zusammen mit multiplen weiteren systemischen Pathologien auf.

Die Zone II kann entsprechend der klinischen Relevanz nochmals in eine zentrale und periphere Zone II unterteilt werden. Die zentrale Zone II liegt hierbei innerhalb eines um die Papille konzentrischen Kreises mit dem 3-fachen Abstand Papille–Makula als Radius. Der Bereich außerhalb dieses Kreises entspricht der peripheren Zone II. Die Zone III spielt klinisch eine untergeordnete Rolle. Eine Therapie ist hier meist nicht erforderlich [5, 16].

Klinisch kommt insbesondere der Abgrenzung einer Zone-I-Erkrankung eine besondere Bedeutung zu, da Erkrankungen in diesem Bereich sich häufig in Geschwindigkeit des Verlaufs und Schwere der Erkrankung ganz erheblich von peripher gelegenen unterscheiden können.

Einteilung in die Stadien 1–5

Die Netzhaut bei frühgeborenen Kindern ist unreif und zunächst inkomplett vaskularisiert. Aus dieser Unreife können sich pathologische Reaktionen an der Grenze der vaskularisierten zur nicht vaskularisierten Netzhaut ergeben. Diese Reaktionen werden in 5 Stadien des Schweregrads eingeteilt.

Stadium 1

Den Beginn einer Pathologie, ein Stadium 1, stellt eine erkennbare Demarkationslinie am Übergang der vaskularisierten zur nicht vaskularisierten Netzhaut dar (■ **Abb. 2a**). Abnormale Gefäßverzweigung und -arkadenbildung führen zur Ausbildung dieser Linie [1, 21].

Stadium 2

Stärker ausgeprägt kann sich dies bei einem Stadium 2 als prominente Leiste zeigen, die sich über die Ebene der Retina in Richtung des Glaskörperraums ausdehnt (■ **Abb. 2b**). Die Farbe der Leiste kann von weiß bis rosa wechseln, wenn retinale Gefäße von posterior der Leiste ihre Ebene erreichen. Gelegentlich zeigen sich kleine, isolierte Büschel („tufts“, „popcorn“) von fibrovaskulärem Gewebe auf der Ebene der Netzhaut posterior der Leiste, die nicht mit einem Stadium 3 verwechselt werden sollten und sich auch bei Rückbildung der Leiste zeigen können.

Stadium 3

Bei einem Stadium 3 finden sich neben der prominenten Leiste extraretinale Pro-

liferationen oder Neovaskularisationen, die sich von der Leiste in den Glaskörper erstrecken (■ **Abb. 2c**). Der Schweregrad der Proliferationen kann unterteilt werden in mild, moderat und schwer. Für die Therapieindikation entsprechend der aktuellen nationalen Leitlinie spielt außerdem die Ausdehnung der Proliferationen in Uhrzeiten gemessen über die Zirkumferenz eine Rolle.

Stadium 4

Das Stadium 4, eine partielle Netzhautablösung, wird in ein Stadium 4A ohne sowie ein Stadium 4B mit Makulabeteiligung unterteilt. Die Ablatio retinae beginnt typischerweise an der Anheftung des fibrovaskulären Gewebes an der vaskularisierten Netzhaut und schreitet von dort nach posterior und anterior fort [1].

Stadium 5

Das Stadium 5 entspricht einer kompletten, im Endstadium trichterförmigen Ablatio retinae.

Zentrale Vaskularisationsgrenze ohne Zeichen einer Frühgeborenenretinopathie

Bevor eines dieser genannten Stadien auftritt, kann allein eine zentral gelegene Grenze der retinalen Vaskularisation erkennbar sein (■ **Abb. 3**). Hier muss insbesondere darauf geachtet werden, nicht die choroidalen mit den retinalen Gefäßen zu verwechseln, um den Schweregrad der Netzhautunreife nicht zu unterschätzen (■ **Abb. 3**). Bei sehr zentral gelegenen Grenzen der Netzhautgefäße, insbesondere in Zone I, kann es ohne Durchlaufen der Stadienreihenfolge auch gelegentlich sehr rasch zum Auftreten höherer Stadien sowie einer „plus disease“ nach vorheriger Engstellung der Arteriolen und Venolen kommen. Das bedeutet, dass auch ohne das Vorliegen eines der oben genannten RPM-Stadien eine alleinige sehr zentrale Vaskularisationsgrenze einen Hochrisikobefund darstellen kann, der im Einzelfall sehr engmaschig, zumindest wöchentlich, kontrolliert werden muss.

„Plus disease“

Die „plus disease“ ist ein zusätzliches Kriterium für den Schweregrad der RPM.

Für die Therapieindikation spielt sie meist eine entscheidende Rolle. Definiert ist sie [1, 25] als vermehrte Dilatation und Füllung der Venolen sowie Tortuositas der Arteriolen in mindestens 2 Quadranten des hinteren Pols (■ **Abb. 4**). Bei weiter zunehmendem Schweregrad kann sie eine Irishyperämie, eine Pupillenrigidität und Glaskörpertrübungen einschließen.

„Pre-plus disease“

Die internationale Klassifikation der RPM wurde zuletzt 2005 neu festgelegt [1]. Neu hinzugekommen ist hierbei die sog. „pre-plus disease“. Sie bezeichnet eine stärker als normale venöse Gefäßdilatation und Tortuositas der Arteriolen am hinteren Pol, die noch nicht die Bezeichnung „plus disease“ verdient, aber bereits Zeichen einer erhöhten RPM-Aktivität ist.

Anmerkung. Die Beurteilung des Vorhandenseins oder Fehlens einer „plus disease“ und „pre-plus disease“ sowie ihres Ausmaßes kann sehr stark von der subjektiven Einschätzung abhängen [4, 13, 27]. Bei der Untersuchung des Augenhintergrunds mittels einer Weitwinkelkamera (z. B. Retcam 120, Clarity Medical Systems Inc, Pleasanton, CA 94 588, USA) kann bereits leichter Druck auf das Auge eine Verminderung der vermehrten Füllung der Venolen zur Folge haben. Da die Therapieindikation der RPM ganz wesentlich auf dem Vorhandensein oder Fehlen einer „plus disease“ beruht, sollten hier alle möglichen Fehlerquellen unbedingt vermieden werden.

Aggressive posteriore Retinopathia praematurorum

Die aggressive posteriore Retinopathia praematurorum (AP-RPM) stellt eine seltene, sehr rasch progrediente, schwere Sonderform der RPM dar. Der Begriff wurde 2005 in die neue internationale Klassifikation aufgenommen und früher teils als „Typ-2-ROP“ und „rush disease“ bezeichnet [15, 19, 26]. Die Erkrankung zeigt sich am hinteren Pol lokalisiert mit ausgeprägter „plus disease“ und schwer definierbarem RPM-Stadium (■ **Abb. 5**). Ihre Therapie ist schwierig, der rasch progrediente, aggressive Verlauf kann bei zu

Ophthalmologe 2012 · 109:1182–1188
DOI 10.1007/s00347-012-2617-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

I. Oberacher-Velten · H. Segerer · H. Helbig Augenärztliches Screening bei Frühgeborenen

Zusammenfassung

Die Frühgeborenenretinopathie zählt in der Kindheit in den Industrienationen zu den 3 häufigsten Ursachen einer Erblindung nach dem Gesetz. Ein adäquates augenärztliches Screening stellt eine wesentliche Voraussetzung für die Möglichkeit einer erfolgreichen Therapie der Erkrankung dar. International und national wurden in den letzten Jahren und Jahrzehnten immer wieder Richtlinien zum augenärztlichen Screening Frühgeborener aktualisiert. Die Empfehlungen stehen dabei in direktem Zusammenhang mit den Entwicklungen der Neonatologie, dem Überleben immer unreiferer Kinder auf der einen Seite und dem verbesserten Wissen über Zusammenhänge zwischen verschiedenen neonatologischen Parametern und deren gezieltem Einfluss auf das Risiko der Entwicklung einer Frühgeborenenretinopathie andererseits. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie, über einen Vergleich der nationalen und internationalen Empfehlungen zum Screening sowie über neuere Aspekte des Screenings anhand neonatologischer Daten.

Schlüsselwörter

Frühgeborenenretinopathie · Frühgeborene · Screening · Klassifikation · Erblindung

Ophthalmological screening for retinopathy of prematurity

Abstract

Retinopathy of prematurity (ROP) is one of the three leading causes of legal blindness in childhood in developed countries. Adequate screening is one of the most important steps towards successful treatment. During the last decades, international and national guidelines for ROP screening have been continually updated. These guidelines correspond to progress in neonatal care and to a better understanding of the relationship between different neonatal parameters and the risk of developing ROP. The present article surveys ROP classification, the current national and international guidelines and new aspects of ROP screening.

Keywords

Retinopathy of prematurity · Premature babies · Screening · Classification · Blindness

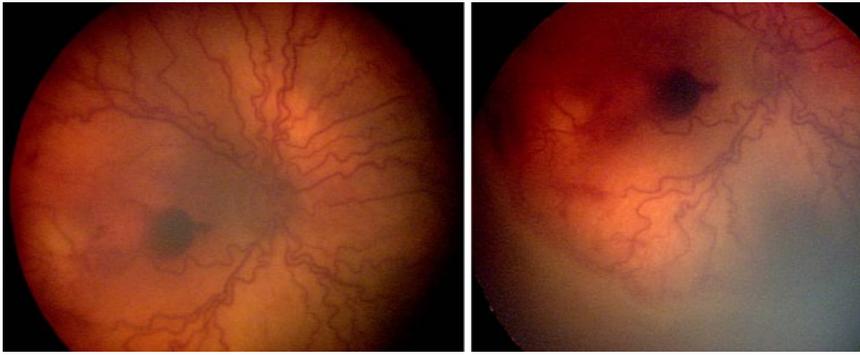


Abb. 5 ▲ Aggressive posteriore Retinopathia praematurorum: Typisch sind die Lokalisation am hinteren Pol sowie das Vorliegen einer ausgeprägten „plus disease“ in allen 4 Quadranten

später, inadäquater Therapie in ein Stadium 5 münden.

Durchführung der Untersuchung

Die Untersuchung der Frühgeborenen sollte von einem auf diesem Gebiet erfahrenen Augenarzt durchgeführt und für das Kind so wenig belastend wie möglich gestaltet werden.

► Eine ausreichende Mydriasis ist Voraussetzung für eine sichere Fundusbeurteilung.

Bewährt haben sich hierfür z. B. die jeweils 3-malige Applikation von Phenylephrin-2%- sowie Atropin-0,1%-Augentropfen. Ein standardisiertes Tropfschema erleichtert die Beurteilung der Pupillenweite und einer evtl. Pupillenrigidität als Zeichen der Aktivität der RPM. Auch in der zuvor genannten Konzentration können sowohl lokal applizierte Sympathomimetika als auch Parasympatholytika systemische Nebenwirkungen bei den Frühgeborenen hervorrufen, auf die geachtet werden sollte.

Vor dem Einsetzen eines Lidsperrers werden Lokalanästhetika mindestens einmal in den Bindehautsack getropft. Eine zweite Person, z. B. eine Krankenpflegerkraft, hält den Kopf des Kindes und achtet auf die Vitalparameter des Kindes während der Untersuchung.

Nach Einsetzen des Lidsperrers werden zunächst die vorderen Augenabschnitte (Pupillenweite bzw. -rigidität, evtl. Irishyperämie, Vorliegen einer Tunica vasculosa lentis) und anschließend mittels indirekter Ophthalmoskopie der Au-

genhintergrund 3-dimensional beurteilt. Ein festes Schema bei der Beurteilung, z. B.

- Status der Gefäße am hinteren Pol: Engstellung der Arteriolen vs. Dilatation der Venolen und Tortuositas der Arteriolen,
- zentralste Vaskularisationsgrenze zur Bestimmung der RPM-Zone,
- höchstes Stadium zur Definition des Stadiums der RPM,

erleichtert eine zügige Befunderhebung. Zur Beurteilung der Peripherie erfordert die Untersuchung eine Indentation bei der binokularen Ophthalmoskopie.

Eine Fundusweitwinkelkamera (z. B. Retcam 120, Clarity Medical Systems Inc, Pleasanton, CA 94 588, USA) steht einzelnen Kliniken zur Verfügung. Wird sie zur Fundusuntersuchung verwendet, so kann hierbei meist auf die Indentation verzichtet werden.

Im geschlossenen Inkubator ist eine Untersuchung mit einer Weitwinkelkamera gut möglich, mittels binokularer Ophthalmoskopie aber nur orientierend [13].

Der Untersucher sollte berücksichtigen, dass die Zeitdauer der Untersuchung neben anderen Faktoren (ausreichende Tropfanästhesie, Vermeidung unnötiger Prozeduren) einen wesentlichen Faktor darstellt, der über den Grad der Belastung für das Kind entscheidet, und daher den Untersuchungsvorgang so kurz wie möglich halten.

Nationale und internationale Empfehlungen zu Screening und Therapie Frühgeborener

Nationale Leitlinie zur Untersuchung Frühgeborener

Die deutsche Leitlinie zum augenärztlichen Screening Frühgeborener wurden zuletzt 2008 [10] veröffentlicht. Sie legt u. a. die Auswahl Frühgeborener, die Terminierung der Untersuchungen sowie die Indikationen zur Therapie fest.

Einschlusskriterien zum augenärztlichen Screening Frühgeborener

Entsprechend dieser Leitlinie von 2008 [10] wird derzeit ein augenärztliche Screening bei

- allen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen (bei nicht sicher bekanntem Gestationsalter ≤ 1500 g Geburtsgewicht) sowie
- bei Frühgeborenen zwischen 32 und 36 Wochen Gestationsalter durchgeführt, wenn mehr als 3 Tage postnatal Sauerstoff gegeben wurde.

Zeitpunkte der augenärztlichen Untersuchung

In diesen aktuellen deutschen Leitlinien [10] wurde die erste Untersuchung für die 6. postnatale Woche (Lebenstag 36–42) festgelegt, aber nicht vor einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen.

Der Zeitpunkt sowie die Häufigkeit der Folgeuntersuchungen richten sich nach dem Befund des Augenhintergrunds sowie nach dem Verlauf der Erkrankung:

- Liegt bei der Erstuntersuchung oder im Verlauf keine RPM vor, so empfiehlt die Leitlinie derzeit 2-wöchentliche Kontrollen bis zum Erreichen des errechneten Geburtstermins.
- Bei einer Vaskularisationsgrenze in Zone I oder zentraler Zone II werden auch ohne Vorliegen einer RPM wöchentliche Kontrollen empfohlen.

Bei folgenden RPM-Formen werden ebenfalls mindestens wöchentliche Kontrollen geraten:

- jede RPM in Zone I und zentraler Zone II,

Infobox 1 Indikation zur Therapie nach der Klassifikation nach ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 2003)

- Typ-1-RPM
 - Zone I: alle RPM-Stadien mit „plus disease“
 - Zone I: RPM-Stadium 3 ohne „plus disease“
 - Zone II: RPM-Stadium 2 und 3 mit „plus disease“
- Typ-2-RPM
 - Zone I: Stadium 1 oder 2 ohne „plus disease“
 - Zone III: Stadium 3 ohne „plus disease“

Die Klassifikation nach ETROP [22] sieht eine Einteilung in eine Typ-1- und eine Typ-2-RPM vor. Der wesentliche Unterschied zu der in den deutschen Leitlinien von 2008 [10] verwendeten Klassifikation besteht darin, dass die ETROP-Klassifikation in Zone II eine behandlungsbedürftige RPM auch bei einem Stadium 2 mit „plus disease“ sieht. Der Verlauf nach 2 Jahren ergab morphologisch jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Therapie bereits bei einem Stadium 2+ oder erst einem Stadium 3+ in Zone II [23].

- RPM Stadium 2 und 3 in zentraler und peripherer Zone II,
- jede RPM mit „plus disease“.

Kürzere Kontrollabstände sollten bei rascher Progredienz und/oder sehr unreifer Netzhaut gewählt werden.

Bei folgenden RPM-Stadien werden 2-wöchentliche Kontrollen empfohlen:

- bei RPM-Stadium 1 in peripherer Zone II,
- bei jeder RPM in Zone III.

Die Leitlinie sieht eine Verlängerung der Untersuchungsintervalle um 1 Woche vor, wenn entweder über mehrere Untersuchungstermine ein rückläufiger Befund festgestellt oder der errechnete Geburtstermin bereits erreicht wurde.

Ein Abschluss der Untersuchungen ist vorgesehen, wenn die periphere Netzhaut zirkulär vollständig vaskularisiert ist oder sowohl eine deutlich Regression der RPM erkennbar und der errechnete Geburtstermin erreicht ist.

Indikation zur Therapie der Frühgeborenenretinopathie

Für die Indikationsstellung zur Therapie der RPM weichen die letzten nationalen Leitlinien [10] geringfügig von den internationalen Empfehlungen der ETROP („early treatment for retinopathy of prematurity“)-Studie [22] ab. Die deutsche Leitlinie verwendet den älteren Begriff der „threshold disease“: Dieses Schwellenstadium umfasst in Zone II extraretinale Proliferationen über mindestens 8 unzusammenhängende oder 5 zusammenhängende Uhrzeiten zusammen mit einer „plus disease“. Die neuere Klassifikation nach ETROP [22] unterteilt die RPM in eine Typ-1- und Typ-2-RPM (■ **Infobox 1**). Die Indikation zur Therapie ist bei einer Typ-1-RPM gegeben [22]. Die Typ-2-RPM wird kontrolliert, bis entweder ebenfalls ein Typ-1 erreicht ist oder sich die RPM spontan zurückgebildet hat. Bei dieser Klassifikation spielt die Ausdehnung der extraretinalen Proliferationen in Uhrzeiten gemessen keine Rolle mehr.

Bei einer Zone-I-Erkrankung folgen die deutschen Leitlinien [10] den ETROP-Empfehlungen. Bei der Zone-II-Erkrankung sieht die ETROP-Klassifikation eine Therapieindikation bereits für ein Stadium 2+ vor. Da diese frühere Behandlung keine anatomischen Vorteile gegenüber der Therapie bei einem Stadium 3+ gebracht hat [23], empfehlen die nationalen Leitlinien eine Therapie in Zone II erst ab einem Stadium 3+, wenn mittelgradige extraretinale Proliferationen über mindestens 5 zusammenhängende oder 8 nicht zusammenhängende Uhrzeiten vorliegen.

Zusammengefasst bedeutet dies für den Untersucher gemäß den derzeit gültigen deutschen Leitlinien [10]: Eine Indikation zur Therapie der RPM besteht

- in Zone I bei jedem Stadium der RPM mit „plus disease“ sowie bei Stadium 3 ohne „plus disease“,
- in Zone II bei einem Stadium 3+, wenn mittelschwere extraretinale Proliferationen über mindestens 5 zusammenhängende oder 8 nicht zusammenhängende Uhrzeiten vorliegen,
- in Zone III ist eine Therapie in der Regel nicht erforderlich [5, 16].

Für diese genannten Empfehlungen besteht eine starke Evidenz, entsprechend einem Evidenztyp von mindestens IIB nach AWMF (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften) und ÄZQ (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin).

Die ETROP-Empfehlung einer Therapie eines Stadiums 2+ in Zone II wurde in den deutschen Leitlinien von 2008, wie oben erwähnt, aufgrund der mangelnden Evidenz weggelassen [23]. Allerdings wurde darauf hingewiesen, dass im Einzelfall eine frühere Behandlung angezeigt sein könne (z. B. bei rascher Progression, beginnender Verziehung der Netzhaut).

Nachkontrollen nach Therapie der RPM

Nach der Laserkoagulation einer RPM sind Kontrollen in der Regel ca. wöchentlich sinnvoll, bis es über mehrere Untersuchungen zu einer deutlichen Rückbildung der RPM kommt. Die Intervalle sowie die Anzahl der Nachkontrollen richten sich jedoch nach dem individuellen Verlauf.

Die Übersichtsarbeit von Krohne et al. in dieser Ausgabe geht auf den derzeitigen Stand der Therapie der RPM ein. Ob möglicherweise neue Therapieansätze wie die intravitreale Gabe von VEGF-Antikörpern in Zukunft zu Änderungen der Screeningempfehlungen führen werden, bleibt abzuwarten. Eine erste derartige Änderung hat sich aus der intravitrealen Anwendung von Bevacizumab u. a. im Rahmen der randomisierten BEATROP-Studie [14] ergeben: Da Rezidive der RPM nach Gabe von Bevacizumab später als nach der konventionellen Lasertherapie beobachtet wurden, wird derzeit empfohlen, die mit Bevacizumab behandelten Kinder deutlich länger als bisher nach Laserkoagulation nachzubeobachten. Dies bedeutet, dass Kontrollen mindestens so lange erfolgen sollten, bis die periphere Netzhaut vollständig vaskularisiert ist (was nach dem jetzigen Kenntnisstand nach VEGF-Antikörpergabe nicht immer erfolgt [14]) oder über mehrere Nachkontrollen ein stabiler Netzhautbefund besteht [20].

Anpassung der Empfehlungen an die individuellen Gegebenheiten

Auch in der deutschen Leitlinie von 2008 [10] ist aufgeführt, dass die Screeningleitlinien sich auf die Gegebenheiten des deutschsprachigen Raums beziehen. Je nach den Möglichkeiten der versorgenden neonatologischen Klinik kann es in anderen Gebieten evtl. erhebliche Abweichungen an die Anforderungen für das Screening geben.

Neue Ansätze des Frühgeborenen Screenings

Die aktuellen Leitlinien zum augenärztlichen Frühgeborenen Screening erfassen mit einem hohen Maß an Sicherheit diejenigen Kinder, die das Risiko tragen, eine behandlungsbedürftige RPM zu entwickeln. Möglicherweise ließen sich die Zahl der Frühgeborenen, die in das Screeningprogramm mit aufgenommen werden müssen, sowie die Anzahl der Untersuchungen pro Kind aber deutlich reduzieren, wenn außer dem Gestationsalter (und Geburtsgewicht bei unbekanntem Gestationsalter) auch weitere Parameter zur Risikoeinschätzung herangezogen werden. Immerhin entwickeln weniger als 10% der Frühgeborenen, die in das Screening eingeschlossen werden, eine behandlungsbedürftige RPM [3, 9, 17, 18]. Da die augenärztliche Untersuchung einschließlich der medikamentösen Mydriasis für die kleinen Patienten doch teils eine erhebliche Belastung darstellt, wäre dies ein wünschenswerter Schritt, wenn hierbei die Sicherheit der Erfassung gleich bliebe.

» Weniger als 10% der screeningbedürftigen Frühgeborenen entwickeln eine behandlungsbedürftige Frühgeborenenretinopathie

In den letzten Jahren wurden einige Studien durchgeführt, um die Korrelation zwischen verschiedenen neonatologischen Daten und dem Auftreten einer behandlungsbedürftigen RPM zu untersuchen.

Einige dieser Modelle sollen hier vorgestellt werden.

Löfquist et al. [11] entwickelten einen Kontrollalgorithmus mit postnatalen Parametern, um die frühe Vorhersagbarkeit einer RPM zu verbessern. Der von ihnen eingeführte Begriff „WINROP-Algorithmus“ steht für „weight, insulin-like growth factor (IGF), neonatal“ in Verbindung mit „ROP“. In dem Algorithmus werden Gewicht und IGF-1-Spiegel in jeder postnatalen Woche erhoben, um einen evtl. Abfall von der erwarteten Kurve sobald als möglich zu erkennen. Dieser Abfall löst dann einen Alarm aus. Ein Folgetest untersucht die Serumspiegel von IGF-1 und „IGF-1-binding protein 3“, das Gewicht sowie Gewicht und Gestationsalter bei Geburt. Ihre erste 2006 veröffentlichte Studie hierzu [11] konnte zeigen, dass diese Methode 100% der Kinder erkannt hatte, die eine RPM-Therapie benötigten. Ebenso wurde ein hoher Anteil (84%) der Frühgeborenen richtig identifiziert, die im weiteren Verlauf keine behandlungsbedürftige RPM entwickelten.

In einer zweiten Studie [12] wurde das Web-basierte WINROP-System an einer neuen Gruppe von 50 extrem Frühgeborenen untersucht. Alle Kinder mit proliferativer RPM konnten hierdurch bereits 1 bis 2 Wochen vor Entwicklung der Proliferationen identifiziert werden (100% Sensitivität). Der Alarm wurde bei 22 von 50 Kindern ausgelöst, von denen 9 im weiteren Verlauf eine proliferative RPM entwickelten und 8 behandelt wurden (Spezifität 54%).

Longitudinale postnatale Gewichtsmessungen untersuchten Wu et al. [29] in Bezug auf die Vorhersagbarkeit der RPM. Bei 318 Frühgeborenen wurden wöchentliche Gewichtskontrollen bis 36 postmenstruelle Wochen und die Befunde des RPM-Screenings mithilfe des von Löfquist [11] entwickelten WINROP-Algorithmus ausgewertet. Das System gab einen Alarm, wenn die Gewichtszunahme im Vergleich zu einer Kontrollgruppe abnahm, und unterschied zwischen einer Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe. Der Hochrisikoalarm trat bei ca. einem Viertel (25,5%) der Kinder auf und entdeckte alle Kinder, die eine schwere RPM im weiteren Verlauf entwickelten mit einem Median von 9 Wochen vor der

Diagnosestellung. Keines der Kinder ohne Alarm oder aus der Niedrigrisikogruppe entwickelte mehr als eine milde RPM. Die Sensitivität des WINROP-Algorithmus in dieser Studie betrug also wie in der zuvor genannten 100%.

In der oben genannten Studie von Löfquist et al. [12] hätte also die Zahl der Frühgeborenen, die in das augenärztliche Screening eingeschlossen werden müssen, mithilfe des WINROP-Algorithmus um mehr als 50% reduziert werden können, in der gerade genannten sogar um ca. 75%.

Kürzlich veröffentlicht [30] wurde das Ergebnis einer Studie an 1706 Kindern (mittleres Gestationsalter 28 Wochen, Bereich 22 bis 31 Wochen) von 10 neonatologischen Intensivstationen, deren Daten mithilfe des WINROP-Algorithmus retrospektiv analysiert wurden. Bei 64,5% der Kinder wurde ein Alarm gegeben mit einer mittleren Zeit zwischen Geburt und Alarm von 3 Wochen (0 bis 12 Wochen) und zwischen Alarm und Behandlung der RPM von 8 Wochen (1 Tag bis 22 Wochen). Die Sensitivität des WINROP-Algorithmus betrug in dieser Analyse 98,6%, der negative Vorhersagewert 99,7%. Zwei Kinder mit einer Typ-1-ROP (nach ETROP-Klassifikation) und einem postmenstruellen Alter von mehr als 40 Wochen hatten keinen Alarm erhalten.

Die mütterlichen und neonatalen Faktoren, die mit verminderter Gewichtszunahme und späterer RPM assoziiert waren, wurden von Wikstrand et al. [28] untersucht. Hierbei unterschieden sie Kinder mit WINROP-Alarm und proliferativer RPM und verglichen sie mit Frühgeborenen ohne Alarm und keiner oder milder RPM. Sie fanden, dass pränatale Faktoren, die zu geringem Geburtsgewicht führen, einen anhaltenden Effekt auf das frühe postnatale Wachstum, auf den Metabolismus und eine mögliche Entzündungsantwort haben.

Hellgren et al. [7] untersuchten in einer anderen Studie die Assoziation von Serumspiegeln verschiedener Zytokinmarker während der ersten Lebenswochen und dem Risiko frühgeborener Kinder, eine RPM zu entwickeln. Sie identifizierten BDNF („brain-derived neurotrophic factor“) und RANTES („regulated upon activation, normal T cell expressed and se-

creted“) als mögliche Kandidatenproteine, um eine frühe Vorhersage über die spätere Entwicklung einer proliferativen RPM machen zu können.

Auch wenn zur letztendlichen Beurteilung der neuen Ansätze des Frühgeborenen Screenings weitere Daten benötigt werden, stellen sie zum jetzigen Zeitpunkt einen vielversprechenden Ansatz dar. Inwieweit die Untersuchungen neonatologischer Parameter in Zukunft Einfluss auf ein sinnvolles, evidenzbasiertes augenärztliches Screening Frühgeborener haben werden, bleibt abzuwarten.

Fazit für die Praxis

- Für die augenärztliche Betreuung und Therapie Frühgeborener stellt ein adäquates Screening eine wesentliche Voraussetzung dar. Die Anforderungen an das Screening richten sich hierbei nach den Entwicklungen der Neonatologie, dem Überleben immer unreiferer Kinder und dem verbesserten Wissen über Zusammenhänge zwischen verschiedenen neonatologischen Parametern und deren Einfluss auf das Risiko der Entwicklung einer Frühgeborenenretinopathie.
- Neben den bewährten Leitlinien zum augenärztlichen Screening Frühgeborener gibt es neue Ansätze, die Vorsorgeuntersuchungen auf Kinder mit einem hohen Risiko der Entwicklung einer behandlungsbedürftigen RPM zu beschränken. Die Risikoeinschätzung erfolgt hierbei anhand neonatologischer Daten, wie z.B. der Gewichtszunahme. Inwieweit diese vielversprechenden Ansätze für die frühgeborenen Kinder in Zukunft bei gleicher Sicherheit in die Praxis umgesetzt werden können, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt abzuwarten.

Korrespondenzadresse



PD Dr. I. Oberacher-Velten
Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde,
Klinikum der Universität
Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11,
93053 Regensburg
isabel.velten@
klinik.uni-regensburg.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005) The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 123:991–999
2. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (1984) An international classification of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 68:690–697
3. Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG (2003) Retinopathy of prematurity in practice. I: screening for threshold disease. *Eye* 17:183–188
4. Chiang MF, Wang L, Busuioc M et al (2008) Telemedical retinopathy of prematurity diagnosis: accuracy, reliability, and image quality. *Arch Ophthalmol* 125(11):1531–1538
5. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1988) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 106:471–479
6. Gallagher K, Moseley M, Tandon A et al (2003) Asymmetric location of retinopathy of prematurity in the nasal and temporal retina. *Arch Ophthalmol* 121:1563–1568
7. Hellgren G, Willett K, Engstrom E et al (2010) Proliferative retinopathy is associated with impaired increase in BDNF and RANTES expression levels after preterm birth. *Neonatology* 98:409–418
8. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T (2000) Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1217–1228
9. Jandek C, Kellner U, Heimann H et al (2005) Frühgeborenenretinopathie-Screening: Ergebnisse eines Zentrums zwischen 1991 und 2002. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222:577–585
10. Jandek C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V (2008) Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Ophthalmologie* 105:955–964
11. Löfquist C, Andersson E, Sigurdsson J et al (2006) Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity [published correction appears in *Arch Ophthalmol* 125(3):426]. *Arch Ophthalmol* 124(12):1711–1718
12. Löfquist C, Hansen-Pupp I, Andersson E et al (2009) Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 127(5):622–627
13. Lorenz B (2008) Aktuelle augenärztliche Aspekte der akuten Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologie* 105:1092–1100
14. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, for the BEAT-ROP Cooperative Group (2011) Efficacy of intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 364(7):603–615
15. Morizane H (1976) Initial sign an clinical course of the most severe form of acute proliferative retrolental fibroplasias (type II) (in Japanese). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 80:54–61
16. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ et al (1991) The cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 98:1628–1640
17. Schiari V, Matsuba C, Hoube JS, Synnes AR (2008) Severe retinopathy of prematurity and visual outcomes in British Columbia: a 10-year analysis. *J Perinatol* 28(8):566–572
18. Slidsborg C, Olesen HB, Jensen PK et al (2008) Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in a ten-year period (1996–2005): Is the incidence increasing? *Pediatrics* 121(1):97–105
19. Soejima N, Takagi I, Takashima Y (1976) Clinical studies on retinopathy of prematurity, severe and rapidly progressive type. *Folia Ophthalmol Jpn* 27:155–161
20. (2012) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zum Einsatz von Bevacizumab in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie; Stand 20.12.2011. *Ophthalmologie* 109(2):197–204
21. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (1984) An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 102:1130–1134
22. The 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):1684–1696
23. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (2006) The early treatment for retinopathy of prematurity study: structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol* 90:1378–1382
24. The International Committee for the Classification of Late Stages of Retinopathy of Prematurity (1987) An international classification of retinopathy of prematurity: II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 105:906–912
25. The STOP-ROP Multicenter Study Group (2000) Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP): a randomized, controlled trial, I: primary outcomes. *Pediatrics* 105:295–310
26. Uemura Y, Tsukahara I, Nagata M et al (1974) Diagnostic and therapeutic criteria for retinopathy of prematurity. Committee's report appointed by the Japanese Ministry of Health and Welfare. Japanese Ministry of health and Welfare, Tokyo
27. Wallace DK, Quinn GE, Freedman SF et al (2008) Agreement among pediatric ophthalmologists in diagnosing plus and pre-plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 12(4):352–356
28. Wikstrand MH, Hard A-L, Niklasson A et al (2011) Maternal and neonatal factors associated with poor early weight gain and later retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 100:1528–1533
29. Wu C, Van der Veen DK, Hellström A et al (2010) Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 128(4):443–447
30. Wu C, Löfquist C, Smith LEH et al. for the WINROP Consortium (2012) Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants. *Arch Ophthalmol* 130(8):992–999

Aktuelle Therapieoptionen bei Frühgeborenenretinopathie

Die aktuellen therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“, ROP) erlauben es, das Risiko einer Erblindung durch die Erkrankung zu minimieren. Die visusgefährdenden retinalen Neovaskularisationen bei der ROP werden durch die übermäßige Sekretion von „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) aus Zellen der avaskulären und somit ischämischen peripheren Netzhaut induziert (zur Pathogenese s. Übersichtsarbeit von Andreas Stahl et al. in diesem Heft).

Bei rechtzeitiger Diagnose kann das Fortschreiten der fibrovaskulären Veränderungen zu einer traktiven Netzhautablösung durch eine geeignete Behandlung in der Regel verhindert werden. Alle dazu aktuell zur Verfügung stehenden therapeutischen Konzepte basieren auf einer Verminderung der intraokulären VEGF-Aktivität. Diese kann indirekt durch Ablation der VEGF-sezernierenden, ischämischen Netzhautareale mittels Kryo- oder Laserkoagulation erreicht werden oder durch direkte Hemmung von ungebundenem VEGF mittels intravitrealer Injektion von Medikamenten wie Bevacizumab, Ranibizumab oder Pegaptanib. Ist die ROP bereits in das Stadium einer traktiven Netzhautablösung fortgeschritten, so verbleibt eine chirurgische Intervention z. B. mittels Vitrektomie oft als einzige therapeutische Option.

Behandlungsindikationen

Die international verwendete Einteilung der ROP richtet sich nach der ICROP-

Klassifikation und gliedert die Erkrankung in die Stadien I (leicht) bis 5 (schwer) sowie die betroffenen Netzhautzonen I (zentral) bis III (peripher; [20]). Die deutschen Screening- und Behandlungskriterien anhand dieser Einteilung sind in der aktuellen Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften definiert ([21]; ausführliche Darstellung der Stadieneinteilung und Screeningkriterien in der Übersichtsarbeit von Isabel Oberacher-Velten et al. in diesem Heft). In Deutschland entwickelt aktuell etwa ein Viertel der nach Leitlinie screeningbedürftigen Frühgeborenen eine ROP, und bei etwa 3,5–7,0% wird im Verlauf eine Therapie der ROP notwendig [26, 32]. Das höchste Risiko für die Entwicklung eines behandlungsbedürftigen Krankheitsstadiums besitzen Kinder bis zu einem Gestationsalter von 25 Wochen, und der häufigste Zeitpunkt der Erstdiagnose eines behandlungsbedürftigen Stadiums liegt in der 37. Woche postmenstruellen Alters ([32]; zur Terminologie der Altersangaben bei Frühgeborenen s. **Infobox 1**).

In der weit überwiegenden Zahl der Fälle sind die behandlungsbedürftigen ROP-Stadien in einem Bereich der Netzhaut, die als Zone II definiert ist, lokalisiert. Für diese Zone II benennt die deutsche Leitlinie die Kriterien für die Notwendigkeit einer Therapie als Krankheitsstadium 3+ (Neovaskularisationen mit Plus-Symptomatik) über mindestens 5 zusammenhängende oder 8 unzusammenhängende Uhrzeiten ([21]; entsprechend der Definition der „threshold ROP“ in der CRYO-ROP-Studie [8], zu den Therapiestudien bei ROP s. **Infobox 2**). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die US-amerikani-

sche und andere internationale Leitlinien aufgrund einer unterschiedlichen Bewertung der Ergebnisse der ETROP-Studie eine Behandlung bei ROP in Zone II schon bei einem früheren Krankheitsstadium empfehlen, nämlich bereits im Stadium 2+ (Leiste mit Plus-Symptomatik) sowie im Stadium 3+ in weniger als der oben genannten Anzahl betroffener Uhrzeiten ([39, 41]; entsprechend der Definition der „high-risk prethreshold ROP“ oder „type 1 ROP“ in der ETROP-Studie [10], **Infobox 2**). Ob eine dieser beiden unterschiedlichen Behandlungsstrategien zu besseren Ergebnissen führt, lässt sich anhand der bisher vorliegenden Studiendaten nicht eindeutig schlussfolgern [3, 10].

Netzhautablative Verfahren

Die CRYO-ROP-Studie konnte 1988 die therapeutische Wirksamkeit einer Ablation der avaskulären Netzhautareale bei der ROP eindrucksvoll belegen [8]. Auch 15 Jahre nach Behandlung durch retinale Kryokoagulation lag dabei der Anteil der Augen mit ungünstigem funktionellem Ergebnis (Visus 0,1 oder schlechter) bei 44,7% und damit signifikant niedriger als bei unbehandelten Kontrollaugen mit 64,3% [34]. In späteren Studien erwies sich die Behandlung mittels Laserkoagulation (**Abb. 1**) der Kryokoagulation hinsichtlich der strukturellen und funktionellen Langzeitergebnisse als überlegen. So fanden sich 10 Jahre nach Laserbehandlung im Mittel ein besserer Visus, eine weniger starke Myopisierung und weniger häufig eine Makulaverziehung verglichen mit der mittels Kryokoagulation behandelten Gruppe [33]. Neben der

Infobox 1 Terminologie der Altersangaben bei Frühgeborenen entsprechend der Empfehlung der American Academy of Pediatrics [11]

- **Postkonzeptionelles Alter**
Das postkonzeptionelle Alter ist die Zeit seit der Befruchtung (Konzeption). Es gibt somit das echte Alter des ungeborenen Kindes an, wie es auch in der Embryologie und der Rechtsprechung verwendet wird, lässt sich in der Praxis aber aufgrund häufiger Unkenntnis des Konzeptionstermins nur selten verlässlich bestimmen.
- **Gestationsalter**
Das Gestationsalter bezeichnet beim ungeborenen Kind die Zeit seit dem ersten Tag der letzten Menstruationsperiode (LMP) der Mutter und beim geborenen Kind die Zeit zwischen LMP und Geburt. Da die LMP der Konzeption etwa 2 Wochen vorausgeht, liegt das Gestationsalter etwa 2 Wochen höher als das echte, postkonzeptionelle Alter. Da sich die LMP jedoch verlässlicher bestimmen lässt als der Konzeptionstermin, hat sich die Verwendung des Gestationsalters in der Geburtshilfe und Neonatologie durchgesetzt. Als Gestationsalter des ungeborenen Kindes gilt definitionsgemäß die Anzahl der ganzen, vollendeten Wochen (Beispiel: Fötus der 24. Woche), während das Gestationsalter des geborenen Kindes in Wochen (Schwangerschaftswochen, SSW) und Tagen angegeben wird (Beispiel: SSW 24+6). Die Geburt erfolgt im Durchschnitt in einem Gestationsalter von 40 Wochen.
- **Chronologisches Alter**
Das chronologische Alter (auch: postnatales Alter) ist die Zeit seit der Geburt und entspricht damit dem umgangssprachlich gebräuchlichen Altersbegriff.
- **Postmenstruelles Alter**
Das postmenstruelle Alter (PMA) bezieht sich ausschließlich auf geborene Kinder und bezeichnet die Zeit seit dem ersten Tag der letzten Menstruationsperiode der Mutter. Es entspricht somit der Summe von Gestationsalter und chronologischem Alter.
- **Korrigiertes Alter**
Das korrigierte Alter wird für Frühgeborene in den ersten Lebensjahren verwendet. Es bezeichnet die Zeit seit dem errechneten Geburtstermin (im Unterschied zum tatsächlichen Geburtstermin).

Infobox 2 Übersicht über wichtige Therapiestudien bei Frühgeborenenretinopathie (ROP)

- **CRYO-ROP-Studie**
Die Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP)-Studie (n=291) unterteilt nach Erkrankungsstadium in „prethreshold ROP“ und „threshold ROP“, wobei die Grenzziehung bei einem Erblindungsrisiko ohne Therapie von 50% erfolgt [8]. Bei Entwicklung einer „threshold ROP“ wurde mit retinaler Kryokoagulation behandelt. Zum spätesten Nachbeobachtungszeitpunkt 15 Jahre nach Therapie lag der Anteil der Augen mit einem ungünstigen funktionellen Ergebnis (Visus von 0,1 oder schlechter) in der behandelten Gruppe mit 44,7% immer noch signifikant niedriger als in der unbehandelten Kontrollgruppe mit 64,3% [34].
- **ETROP-Studie**
In der Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP)-Studie (n=374) wurde die „prethreshold ROP“ nach CRYO-ROP-Studie weiter in eine „high-risk prethreshold ROP“ („type 1 ROP“) und ein „low-risk prethreshold ROP“ („type 2 ROP“) eingeteilt, entsprechend einer Grenze bei einem Risiko für ein ungünstiges morphologisches Ergebnis ohne Therapie von 15% [10]. Verglichen wurde eine Behandlung bei Entwicklung einer „threshold ROP“ mit einer früheren Behandlung schon bei Eintreten einer „high-risk prethreshold ROP“. Die Behandlung erfolgte mittels transpupillärer Laserkoagulation, in Ausnahmefällen war aber auch noch die Anwendung von Kryokoagulation erlaubt. Für Erkrankung der zentralen Netzhaut (ROP Zone I) erwies sich die frühere Behandlung als vorteilhaft, für die peripherere Netzhaut (ROP Zone II) waren die Ergebnisse dagegen uneindeutig [3].
- **BEAT-ROP-Studie**
Die Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP)-Studie (n=150) vergleicht die Behandlung durch Laserkoagulation mit der intravitrealen Therapie mit Bevacizumab [30]. Bisher liegen erst die Ergebnisse einer Zwischenauswertung zur Rezidivrate bis zu einem postmenstruellen Alter von 54 Wochen vor, aber noch keine funktionellen oder Langzeitergebnisse. Für die Erkrankung in der periphereren Netzhaut (ROP Zone II) zeigen darin beide Therapieverfahren einen guten morphologischen Erfolg mit Rezidivraten von lediglich 5–12% ohne statistischen Unterschied. Bei Erkrankung der zentralen Netzhaut (ROP Zone I) war dagegen die Therapie mit Bevacizumab der Laserkoagulation mit einer Rezidivrate von 6% gegenüber 42% überlegen.

transpupillären Laserkoagulation ist ver einzelt auch die transsklerale Laserkoagulation erfolgreich angewandt worden [40]. Insgesamt gilt heute die transpupilläre Laserkoagulation mit dem Diodenlaser als Standardtherapie, während andere ablativ Verfahren nur noch in Ausnahmefällen wie einer Trübung der optischen Medien Verwendung finden.

Nach Diagnose eines behandlungsbedürftigen ROP-Stadiums wird die Durchführung einer Therapie innerhalb von

„wenigen Tagen“ [21] bzw. 72 h [39] empfohlen. Aufgrund des in der Regel seitensymmetrischen Erkrankungsverlaufs erreichen in etwa 80% der Fälle beide Augen gleichzeitig ein therapiebedürftiges Stadium [8, 10]. Selbst in Ausnahmefällen eines seitendifferenten Befundes, bei dem nur 1 Auge die Behandlungskriterien erfüllt, kann eine bilaterale Behandlung sinnvoll sein, um dem betroffenen Kind die Belastung durch eine erneute Behandlung in Narkose im Fall einer späte-

ren Krankheitsprogression des unbehandelten Auges zu ersparen. Das verwendete Lasermuster wird in der aktuellen BEAT-ROP-Studie als „konfluent“ angegeben [30], während in der ETROP-Studie Abstände von bis zu einer Herdbreite erlaubt waren [14]. Ein Direktvergleich ergab eine signifikant reduzierte Rezidivrate von 3,6% nach dichtem („fast konfluentem“) verglichen mit 29% bei weniger dichtem Herdmuster (Abstand von 1- bis 1,5-facher Herdbreite; [4]). Es wird heu-

te deshalb in der Regel die Verwendung eines fast konfluenten bis konfluenten Lasermusters mit Abständen von maximal einer Herdbreite empfohlen.

Medikamentöse Therapie

VEGF spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der ROP, sodass sich die Substanzklasse der VEGF-Hemmer für die Therapie der Erkrankung anbietet. In der Tat hat sich die intravitreale Injektion mit Bevacizumab (Avastin) in zahlreichen Fallberichten und Fallserien bei mittlerweile insgesamt über 200 publizierten Patienten als wirksame Behandlung der ROP erwiesen. Bereits eine 1-malige Injektion des Medikaments erscheint im Regelfall ausreichend zu sein, um die Erkrankungszeichen komplett zur Rückbildung zu bringen. Darüber hinaus wird sogar eine Fortsetzung der physiologischen Vaskularisation der avaskulären peripheren Netzhautareale nach Bevacizumab beobachtet [30]. Die BEAT-ROP-Studie hat erstmalig in einer randomisierten kontrollierten Studie an insgesamt 150 Kindern die Wirksamkeit von Bevacizumab und Laserkoagulation anhand der Rezidivrate nach 1-maliger Behandlung verglichen ([30]; **Infobox 2**). Bei Erkrankungslokalisation in der zentralen Netzhaut (ROP Zone I) erwies sich Bevacizumab dabei der Laserkoagulation mit einer Rezidivrate von 6% gegenüber 42% als deutlich überlegen. Bei Erkrankung der peripheren Netzhaut (ROP Zone II) war dagegen statistisch kein Unterschied nachweisbar. Auch wenn bisher keine funktionellen oder langfristigen Ergebnisse der Studie veröffentlicht sind, deuten diese Studienergebnisse darauf hin, dass die Anti-VEGF-Therapie einen Paradigmenwechsel in der Therapie der ROP einleiten könnte.

Der therapeutische Einsatz von VEGF-Hemmern bei der ROP stellt momentan einen Off-label-Gebrauch dar, da keines dieser Medikamente eine Zulassung für die Indikation der ROP oder die Anwendung bei Kindern besitzt. Klinische Studien zur Beurteilung der lokalen und systemischen Sicherheit liegen bisher nicht vor. Anders als beim Erwachsenen befindet sich das Frühgeborene in einem hochaktiven Stadium körperlicher Entwi-

cklungs- und Reifungsprozesse, für die in zahlreichen Organsystemen ein Einfluss von VEGF belegt ist. So führt eine Blockade von VEGF im Tiermodell beispielsweise zu einer Hemmung der fetalen Lungenreifung sowie der retinalen und zerebralen Neurogenese [7, 16]. Neben der systemischen Sicherheit sind auch die Fragen nach den funktionellen Ergebnissen und den Langzeitverläufen der behandelten Kinder bisher nicht geklärt. Somit erscheint es zum jetzigen Zeitpunkt empfehlenswert, die Anwendung der Anti-VEGF-Therapie anstelle der bewährten Laserkoagulation vorerst auf wenige Ausnahmefälle zu beschränken. In der aktuellen Stellungnahme der deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften wird ein Einsatz von Bevacizumab für den seltenen Fall einer ROP der zentralen Netzhaut (ROP Zone I) als „nach derzeitiger Studienlage therapeutisch sinnvoll“ eingestuft, während bei den häufigeren Erkrankungen der peripheren Netzhaut (ROP Zone II) weiterhin im Regelfall zu einer Behandlung mittels Laserkoagulation geraten wird [9].

» Die Anti-VEGF-Therapie könnte einen Paradigmenwechsel in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie einleiten

Angesichts der momentan noch ungeklärten systemischen Nebenwirkungen einer Anti-VEGF-Therapie bei Frühgeborenen wäre die Anwendung solcher VEGF-Hemmer vorzuziehen, die nach intraokulärer Gabe möglichst geringe systemische Effekte aufweisen. Studien bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und diabetischem Makulaödem belegen, dass es beim Erwachsenen nach intravitrealer Therapie mit Bevacizumab zu einer Suppression der systemischen VEGF-Spiegel kommt, die sich auch noch 4 Wochen nach der Injektion nachweisen lässt, während dies bei Ranibizumab (Lucentis) zu diesem Zeitpunkt nicht der Fall ist [5, 29]. Auch bei Frühgeborenen mit ROP wurde bis 2 Wochen nach intravitrealer Injektion von Bevacizumab eine systemische VEGF-Suppression gemessen [37]. Die Ursache der unter-

Ophthalmologe 2012 · 109:1189–1197
DOI 10.1007/s00347-012-2618-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

T.U. Krohne · S. Aisenbrey · F.G. Holz

Aktuelle Therapieoptionen bei Frühgeborenenretinopathie

Zusammenfassung

Die Frühgeborenenretinopathie ist eine der wenigen potenziell zur Erblindung führenden Netzhauterkrankungen des Kindesalters, bei der eine Verhinderung des Sehverlusts durch adäquate und rechtzeitige Therapie möglich ist. Netzhautablative Verfahren wie die Laserkoagulation können die krankheitsursächliche „Vascular endothelial growth factor“ (VEGF)-Sekretion der avaskulären peripheren Netzhaut unterbinden. Eine Blockade der VEGF-Aktivität durch intravitreale Applikation VEGF-hemmender Medikamente hat sich in aktuellen klinischen Studien ebenfalls als wirksam erwiesen. Fortgeschrittene Erkrankungsstadien können den Einsatz chirurgischer Verfahren erforderlich machen. Kenntnisse der Indikationen und Techniken der verschiedenen aktuell zur Verfügung stehenden Therapieverfahren sind entscheidend für die optimale Versorgung der betroffenen Kinder.

Schlüsselwörter

Frühgeborenenretinopathie · Laserkoagulation · Bevacizumab · Ranibizumab · Vitrektomie

Current therapeutic options in retinopathy of prematurity

Abstract

Retinopathy of prematurity is one of only few potentially blinding retinal diseases of infancy amenable to prevention of visual loss by appropriate and timely therapeutic measures. Retinal ablative therapies, such as laser coagulation eliminate the disease-causing secretion of vascular endothelial growth factor (VEGF) by the avascular peripheral retina. Blockage of VEGF activity by intravitreal administration of VEGF-inhibitory drugs has likewise proven effective in recent clinical studies. Advanced stages of the disease may require surgical intervention. Knowledge of indications and techniques of the different currently available treatment options is crucial to ensure an optimal visual outcome for the affected children.

Keywords

Retinopathy of prematurity · Laser photocoagulation · Bevacizumab · Ranibizumab · Vitrectomy

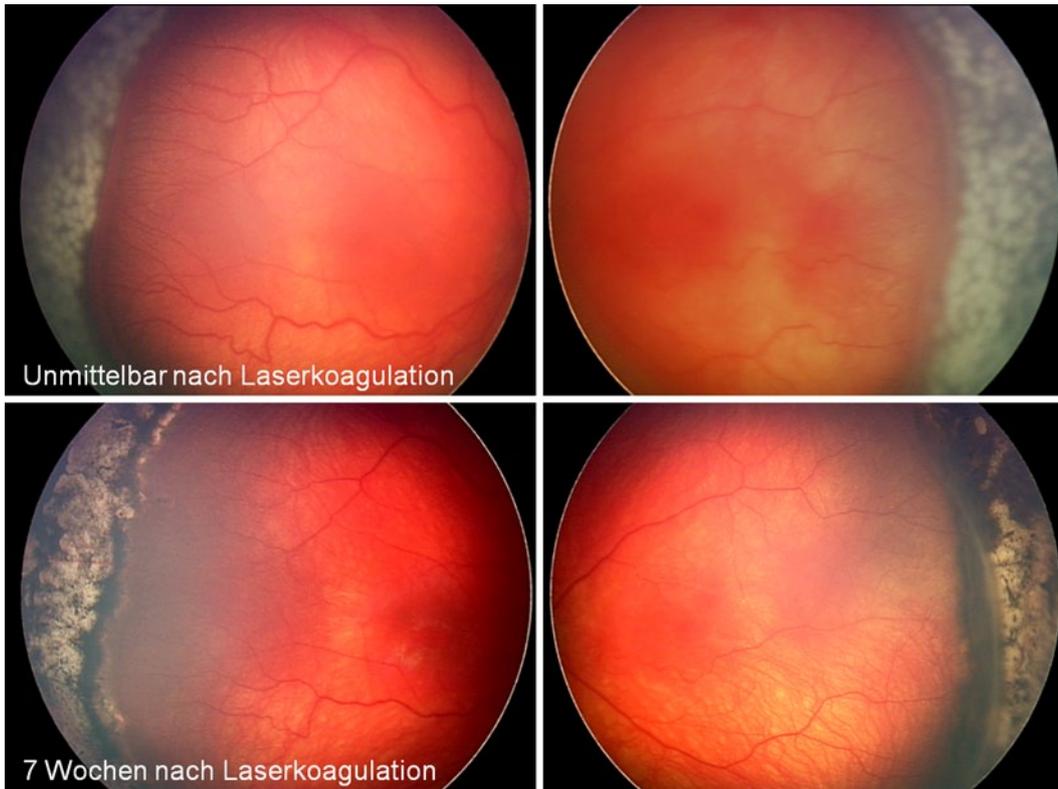


Abb. 1 ◀ Klinisches Beispiel der Effekte einer Lasertherapie bei Frühgeborenenretinopathie. Nach Laserkoagulation der avaskulären peripheren Netzhaut mit fast konfluentem bis konfluentem Herdmuster zeigt sich eine Atrophie der behandelten Netzhautareale mit gleichzeitigem komplettem Rückgang der Erkrankung

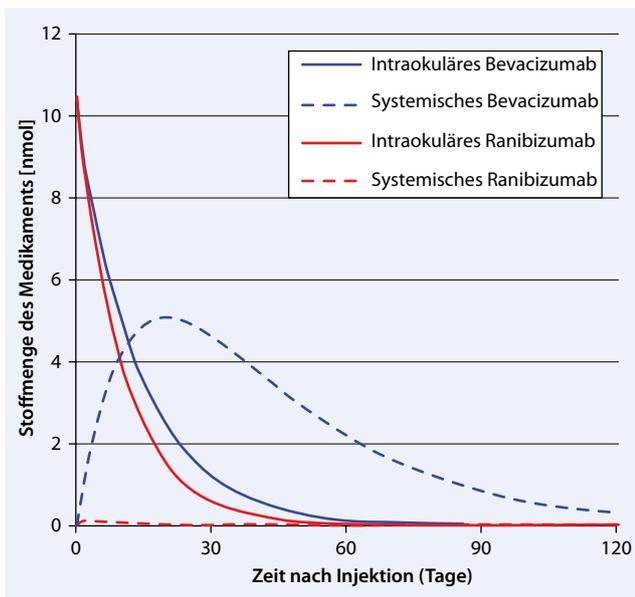


Abb. 2 ▲ Okuläre und systemische Spiegel von Bevacizumab und Ranibizumab im Vergleich. Der Zeitverlauf der systemischen Spiegel nach intravitrealer Injektion von 1,5 mg Bevacizumab und 0,5 mg Ranibizumab wurde anhand eigener Messungen der intraokulären Halbwertszeiten [22, 23] und der bekannten Werte der systemischen Halbwertszeiten [12, 27] mithilfe der Bateman-Funktion modelliert. Gegenüber Bevacizumab zeigt Ranibizumab eine deutlich geringere und kürzere systemische Exposition, was bei einer Anwendung bei Frühgeborenen zur Minimierung des Risikos unerwünschter systemischer Effekte vorteilhaft erscheint

schiedlichen systemischen Effekte von Bevacizumab und Ranibizumab könnte in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften liegen. Die beiden Substanzen werden mit ähnlichen okulären Halbwertszeiten von 9,82 Tagen [22] bzw. 7,19 Tagen [23] aus dem Auge in die systemische Zirkulation freigesetzt, dann jedoch mit deutlich unterschiedlichen systemischen Halbwertszeiten von 20 Tagen [27] bzw. 2 h [12] aus dem Körper eliminiert. Mithilfe dieser Parameter lassen sich die systemischen Spiegel der beiden Medikamente im Zeitverlauf nach Injektion modellieren (▣ **Abb. 2**). Diesen pharmakokinetischen Modellen zufolge ist die systemische Exposition bei Ranibizumab deutlich geringer, was in Bezug auf das Sicherheitsprofil für die Behandlung Frühgeborener vorteilhaft erscheint.

Zur therapeutischen Anwendung von Ranibizumab bei ROP gibt es bisher allerdings nur vereinzelte publizierte Daten. Bei anderen Erkrankungen wie der exsudativen AMD haben sich Ranibizumab und Bevacizumab jedoch als vergleichbar gut wirksam herausgestellt [28], sodass dies auch für die ROP vermutet werden kann. In der Tat zeigte ein kürzlich veröffentlichter Fallbericht eine promp-

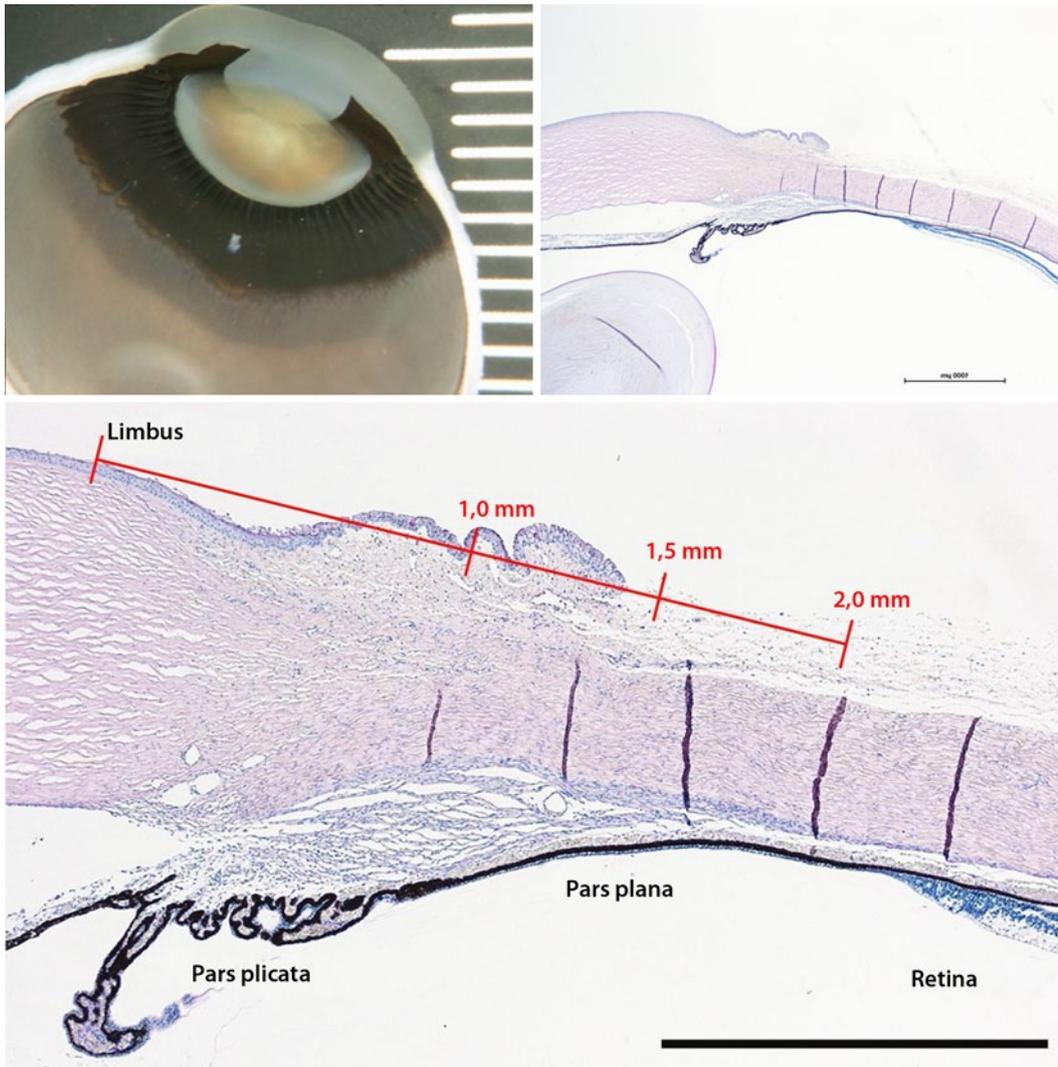


Abb. 3 ◀ Größenverhältnisse der Pars-plana-Region beim Frühgeborenen. Dieses in der 33. Schwangerschaftswoche geborene Kind verstarb in einem postmenstruellen Alter von 36 Wochen und 1 Tag, somit etwa zum Zeitpunkt des häufigsten Auftretens einer behandlungsbedürftigen Frühgeborenenretinopathie. Während für intravitreale Injektionen beim Erwachsenen ein Limbusabstand von 3,5 mm empfohlen wird, erscheint bei dem hier gezeigten Auge ein Abstand von 1,5–2,0 mm am besten geeignet, um das Risiko einer Verletzungen von Linse oder Netzhaut zu minimieren. Für jüngere oder unreifere Kindern ist anzunehmen, dass dieser Wert noch niedriger liegt. (Präparat zur Verfügung gestellt von M.C. Herwig, Universitäts-Augenklinik Bonn; PAS-Färbung; Skalierungsbalken 1000 µm)

te Rückbildung der Erkrankungszeichen und eine Wiederaufnahme der physiologischen Netzhautvaskularisierung nach 1-maliger Therapie mit Ranibizumab [18], ähnlich dem Effekt von Bevacizumab. Auch für den VEGF-Hemmer Pegaptanib (Macugen) gibt es vereinzelte veröffentlichte Daten zum Einsatz bei ROP, allerdings bisher nicht für die Anwendung als Monotherapie ohne gleichzeitige Laserkoagulation [2]. Weitere Studien sind notwendig, um einen Vergleich von therapeutischer Wirkung und systemischer Sicherheit der verschiedenen VEGF-Inhibitoren bei ROP zu ermöglichen.

Offene Fragen zur Anti-VEGF-Therapie

Um das Risiko möglicher lokaler und systemischer Nebenwirkungen zu minimie-

ren, ist bei einem Einsatz von VEGF-Inhibitoren unabhängig von der gewählten Substanz die Verwendung der geringstmöglichen wirksamen Dosis erstrebenswert. Dosisfindungsstudien für den Einsatz von VEGF-Hemmern bei der ROP existieren bisher jedoch noch nicht. Das Gesamtvolumen des Auges eines Frühgeborenen (Achslänge in der 37. Woche postmenstruellen Alters etwa 16 mm [24]) beträgt rechnerisch ungefähr ein Drittel von dem eines durchschnittlichen Erwachsenen. Für Bevacizumab wird in den meisten bisherigen Studien eine Dosierung von 0,625 mg und somit die Hälfte der beim Erwachsenen üblichen Dosis (1,25 mg) mit gutem morphologischem Effekt angewandt. Selbst bei einer Dosis von 0,315 mg Bevacizumab, entsprechend einem Viertel der Erwachsenendosis, wurde eine klinische Wirksamkeit be-

obachtet [25], und möglicherweise sind auch noch geringere Dosierungen ausreichend wirksam. Bis zur Klärung dieser Frage erlaubt die aktuelle Datenlage nur die Schlussfolgerung, dass ein Einsatz von Dosierungen über 0,625 mg nicht sinnvoll erscheint.

Wie beim Erwachsenen sollte die intravitreale Injektion vom VEGF-Hemmern auch beim Frühgeborenen im Bereich der Pars plana erfolgen, um Verletzungen von Linse, Ziliarmuskel oder Netzhaut zu vermeiden. Beim Erwachsenen wird hierfür ein Limbusabstand von 3,5 mm empfohlen, der jedoch bei Frühgeborenen aufgrund des kleineren Auges ungeeignet ist. Um einen Eindruck von den Größenverhältnissen der Pars plana beim Frühgeborenen zu vermitteln, sind Bilder einer histopathologischen Untersuchung eines Kindes im postmenstru-

ellen Alter von 36 Wochen abgebildet (▣ **Abb. 3**). Die Pars plana entwickelt sich im zweiten Schwangerschaftstrimenon, und ihre Breite nimmt insbesondere während des dritten Trimenons korrelierend mit Alter und Achslänge stark zu [13]. Untersuchungen zum bestgeeigneten Limbusabstand bei Frühgeborenen liegen bisher nicht vor. In der BEAT-ROP-Studie kam ein Limbusabstand von 2,5 mm zum Einsatz [30], der jedoch von anderen Autoren als zu groß diskutiert wurde [31]. In den meisten veröffentlichten Studien werden Werte zwischen 1,0 und 2,0 mm verwendet. Aufgrund des schnellen Wachstums der Pars plana im letzten Trimenon erscheint es sinnvoll, den Limbusabstand im Rahmen dieser Grenzwerte unter Berücksichtigung des postmenstruellen Alters und des Reifungsgrades des Kindes individuell anzupassen. Die Diaphanoskopie kann ein zusätzliches Hilfsmittel zur Lokalisation des Ziliarkörpers darstellen, wobei bei ihrer Beurteilung jedoch die anatomischen Besonderheiten des Frühgeborenen im Unterschied zum Erwachsenen zu beachten sind [35].

» Nach Anti-VEGF-Therapie sind wesentlich langfristige Nachkontrollen als nach Lasertherapie erforderlich

Ein wichtiges ungelöstes Problem der Behandlung mit VEGF-Hemmern im Vergleich zur Lasertherapie stellt auch der deutlich verlängerte Zeitraum bis zum Auftreten möglicher Rezidive und somit die wesentlich längerfristige Notwendigkeit für engmaschige funduskopische Nachkontrollen dar. Während die Lasertherapie das avaskuläre periphere Netzhautgewebe zerstört und somit die VEGF-Freisetzung in der Regel ausreichend und dauerhaft unterbindet, wird durch die Anti-VEGF-Therapie zwar eine Wiederaufnahme der Vaskularisierung der peripheren Netzhaut, oft aber doch keine vollständige Vaskularisierung bis in die äußerste Peripherie erreicht. Somit können avaskuläre Netzhautareale langfristig verbleiben, deren persistierende VEGF-Sekretion den Grund für das beobachtete spätere Auftreten von Rezidiven bei der Anti-

VEGF-Therapie darstellen könnte. In der BEAT-ROP-Studie betrug das Intervall zwischen Behandlung und Rezidiv durchschnittlich 16,0 Wochen nach Injektion von Bevacizumab (4 Kinder, 6 Augen) und 6,2 Wochen nach Lasertherapie [30]. Dabei ist zu beachten, dass der Nachbeobachtungszeitraum der Studie nur bis zu einem postmenstruellen Alter von 54 Wochen reichte, sodass mögliche später aufgetretene Rezidive nicht mehr erfasst wurden. Eine neuere, retrospektive Studie zu Rezidiven nach Behandlung mit Bevacizumab berichtet über ein durchschnittliches Intervall nach Therapie von 14,4 Wochen (9 Kinder, 17 Augen), wobei Rezidive noch bis zu einem postmenstruellen Alter von 69 Wochen (35 Wochen nach Injektion) beobachtet wurden, was einem korrigierten Alter von über 7 Monaten entspricht [19]. Diese alarmierenden Zahlen verdeutlichen, dass nach Anti-VEGF-Therapie wesentlich langfristige und intensivere Nachkontrollen als nach Lasertherapie erforderlich sind, insbesondere wenn eine komplette Vaskularisierung der Netzhautperipherie ausbleibt.

Therapie der traktiven Netzhautablösung

Trotz ausreichender und rechtzeitiger Therapie kann in Einzelfällen das Fortschreiten der ROP in eine traktive Netzhautablösung nicht verhindert werden. Eine Laserkoagulation ist bei bereits abgelöster Netzhaut nicht mehr sinnvoll, und eine Anti-VEGF-Therapie scheint in diesen Fällen sogar kontraproduktiv zu sein, da sie den fibrovaskulären Umbau vorhandener Gefäßproliferationen verstärken und so eine schnelle Progression der Netzhautablösung bei ROP induzieren kann [42], ähnlich wie für die proliferative diabetische Retinopathie beschrieben [1]. Somit bleibt eine chirurgische Intervention als einzige Interventionsmöglichkeit, und verschiedene operative Verfahren wurden in diesen Fällen erprobt.

Bei ROP mit partieller Netzhautablösung (Stadium 4) kann mit einer Vitrektomie häufig eine dauerhafte Wiederanlage der Netzhaut erreicht werden, insbesondere dann, wenn die Fovea noch anliegt (Stadium 4A; [36]). Auch die eindellende Operation mittels Cerclage wurde hier er-

folgreich angewandt [17], kann jedoch höhere Anisometropien und Amblyopie induzieren und eine weitere Operation zur Entfernung oder Durchtrennung der Cerclage beim wachsenden Auge notwendig machen. In einer Vergleichsstudie hat sich die Vitrektomie gegenüber der Cerclage-Operation bei ROP als effektiver erwiesen [15], und auch eine Kombination von Vitrektomie und Cerclage-Operation zeigt gegenüber der alleinigen Vitrektomie keine Vorteile [38]. Vor diesem Hintergrund kann die alleinige Vitrektomie unter Erhalt der Linse („lens-sparing vitrectomy“) als eine geeignete Operationsform für die partielle Netzhautablösung bei ROP angesehen werden. Für die komplette Netzhautablösung bei ROP (Stadium 5) gibt es dagegen bisher keinen eindeutigen Beleg dafür, dass eine chirurgische Intervention das morphologische und vor allem funktionelle Langzeitergebnis gegenüber dem Spontanverlauf verbessern kann [6].

Fazit für die Praxis

- Durch geeignete und rechtzeitige Behandlung lässt sich eine Erblindung durch die Frühgeborenenretinopathie heute im Regelfall verhindern.
- Die transpupillare Diodenlaserkoagulation stellt weiterhin das Standardverfahren dar, dessen Wirksamkeit und Sicherheit in zahlreichen klinischen Studien gut belegt ist.
- Trotz noch unvollständiger klinischer Datenlage kann alternativ die intravitreale Injektion von VEGF-Hemmern in bestimmten, in einer aktuellen Stellungnahme der Fachgesellschaften [9] definierten Ausnahmefällen sinnvoll sein.
- Weitere Studien zu funktionellen Ergebnissen, Langzeitverläufen und Aspekten der systemischen Sicherheit dieser vielversprechenden neuen Behandlungsform sind Voraussetzung für eine Entscheidung, ob sie in Zukunft in die Reihe der Standardtherapieverfahren der Frühgeborenenretinopathie mit aufgenommen werden kann.

Korrespondenzadresse



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

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: (Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien; Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten). Tim U. Krohne (Kat. 1: Novartis; Kat. 2: Novartis); Sabine Aisenbrey (Kat. 1: Bayer Healthcare; Kat. 2: Novartis, Bayer Healthcare); Frank G. Holz (Kat. 1: Novartis, Bayer Healthcare, Alcon, GSK, Pfizer; Kat. 2: Novartis, Bayer Healthcare, Genentech, Alcon, GSK, Pfizer, Acucela, Ophthotec).

Literatur

- Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr et al (2008) Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 92:213–216
- Autrata R, Krejcirova I, Senkova K et al (2012) Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol* 22(5):687–694
- Averbukh E (2005) The evidence supporting the early treatment for type 1 retinopathy of prematurity needs further evaluation. *Arch Ophthalmol* 123:406 (discussion 409–410)
- Banach MJ, Ferrone PJ, Trese MT (2000) A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 107:324–327 (discussion 328)
- Carneiro AM, Costa R, Falcao MS et al (2012) Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol* 90:e25–e30
- Choi J, Kim JH, Kim SJ et al (2011) Long-term results of lens-sparing vitrectomy for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol* 25:305–310
- Compernelle V, Brusselmans K, Acker T et al (2002) Loss of HIF-2alpha and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med* 8:702–710
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1988) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 106:471–479
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (2012) Stellungnahme zum Einsatz von Bevacizumab in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie. *Ophthalmologie* 109:197–204
- 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* 121:1684–1694
- Engle WA (2004) Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics* 114:1362–1364
- European MAE (2007) Lucentis: scientific discussion (March 14, 2007). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000715/WC500043550.pdf (Zugriff: 21.10.2011)
- Hairston RJ, Maguire AM, Vitale S et al (1997) Morphometric analysis of pars plana development in humans. *Retina* 17:135–138
- Hardy RJ, Good WV, Dobson V et al (2004) Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design. *Control Clin Trials* 25:311–325
- Hartnett ME, Maguluri S, Thompson HW et al (2004) Comparison of retinal outcomes after scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina* 24:753–757
- Hashimoto T, Zhang XM, Chen BY et al (2006) VEGF activates divergent intracellular signaling components to regulate retinal progenitor cell proliferation and neuronal differentiation. *Development* 133:2201–2210
- Hinz BJ, Juan E de Jr, Repka MX (1998) Scleral buckling surgery for active stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 105:1827–1830
- Hoerster R, Muether P, Dahlke C et al (2012) Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* [Epub ahead of print]
- Hu J, Blair MP, Shapiro MJ et al (2012) Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 130:1000–1006
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005) The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 123:991–999
- Jandek C, Kellner U, Lorenz B et al (2008) Guidelines for ophthalmologic screening of premature infants. *Ophthalmologie* 105:955–963
- Krohne TU, Eter N, Holz FG et al (2008) Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 146:508–512
- Krohne TU, Liu Z, Holz FG et al (2012) Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 154:682–686
- Laws DE, Haslett R, Ashby D et al (1994) Axial length biometry in infants with retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 8(Pt 4):427–430
- Lorenz B (2011) Kommentar: Anti-VEGF-Einsatz gut abwägen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 225:488–490
- Lorenz B, Spasovska K, Elflein H et al (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* 247:1251–1262
- Lu JF, Bruno R, Eppler S et al (2008) Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 62:779–786
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL et al (2012) Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 119:1388–1398
- Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M et al (2010) Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 94:1215–1218
- 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
- Moshfeghi DM, Berrocal AM (2011) Retinopathy of prematurity in the time of bevacizumab: incorporating the BEAT-ROP results into clinical practice. *Ophthalmology* 118:1227–1228
- 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* 96:400–404
- Ng EY, Connolly BP, McNamara JA et al (2002) A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 109:928–934 (discussion 935)
- Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V et al (2005) 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 123:311–318
- Patel CK, Walker NJ, Kam JK (2010) A new, theoretically safer method of intravitreal injection of bevacizumab in progressive retinopathy of prematurity using scleral trans-illumination. *Br J Ophthalmol* 94:1107–1109
- Prenner JL, Capone A Jr, Trese MT (2004) Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 111:2271–2273
- Sato T, Wada K, Arahori H et al (2012) Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 153:327–333
- Sears JE, Sonnie C (2007) Anatomic success of lens-sparing vitrectomy with and without scleral buckle for stage 4 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 143:810–813
- Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (2006) Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 117:572–576
- Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli I (1997) Transscleral vs transpupillary diode laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 115:1270–1275
- Wilkinson AR, Haines L, Head K et al (2009) UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye (Lond)* 23:2137–2139
- Zepeda-Romero LC, Liera-Garcia JA, Gutierrez-Padilla JA et al (2010) Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 24:931–933

Dank an die Gutachter

Die Herausgeber der Zeitschrift *Der Ophthalmologe* danken allen Experten und Expertinnen für ihre sehr geschätzte Arbeit als wissenschaftliche Gutachter im Jahr 2012. Durch ihren Einsatz garantieren sie im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens der eingereichten Manuskripte die hohe Qualität und klinische Relevanz der Zeitschrift.

- PD Dr. S. Aisenbrey, Tübingen
- Prof. Dr. G. Auffarth, Heidelberg
- Prof. Dr. C. Auw-Hädrich, Freiburg
- Prof. Dr. M. Bach, Freiburg
- PD Dr. B. Bachmann, Erlangen
- Prof. Dr. K.U. Bartz-Schmidt, Tübingen
- Dr. M. Baumeister, Frankfurt
- Prof. Dr. N.E. Bechrakis, Innsbruck
- Prof. Dr. M. Becker, Zürich
- Dr. F. Beisse, Heidelberg
- Prof. Dr. W. Bernauer, Zürich
- PD Dr. F. Birnbaum, Bremen
- Prof. Dr. R. Birngruber, Lübeck
- Prof. Dr. M. Blum, Erfurt
- Dr. F. Bock, Köln
- Prof. Dr. N. Bornfeld, Essen
- Prof. Dr. H. Brewitt, Hannover
- PD Dr. J. Bühren, Frankfurt
- Prof. Dr. R. Burk, Bielefeld
- Prof. Dr. P. Charbel Issa, Bonn
- PD Dr. S. Coupland, Liverpool
- Prof. Dr. C. Cursiefen, Köln
- Prof. Dr. B. Dick, Bochum
- Prof. Dr. M. Diestelhorst, Köln
- Prof. Dr. Th. Dietlein, Köln
- Prof. Dr. S. Dithmar, Heidelberg
- Prof. Dr. J. Draeger, Hamburg
- Prof. Dr. G. Duncker, Halle
- Dr. P. Eberwein, Freiburg
- Prof. Dr. C. Eckardt, Frankfurt
- Prof. Dr. A.K. Eckstein, Essen
- Prof. Dr. K.-H. Emmerich, Darmstadt
- Prof. Dr. K. Engelmann, Chemnitz
- Prof. Dr. C. Erb, Berlin
- Prof. Dr. J. Esser, Essen
- Prof. Dr. N. Eter, Münster
- Prof. Dr. Ch. Faschinger, Graz
- PD Dr. N. Feltgen, Göttingen
- PD Dr. R. Finger, Bonn
- PD Dr. M. Fleckenstein, Bonn
- Prof. Dr. C. Framme, Hannover
- Prof. Dr. J. Funk, Zürich
- Prof. Dr. G. Geerling, Würzburg
- Prof. Dr. H. Gerding, Olten
- Dr. W. Göbel, Würzburg
- Dr. M. Gök, Essen
- Prof. Dr. G. Grabner, Salzburg
- Prof. Dr. M. Gräf, Gießen
- Prof. Dr. E. Gramer, Würzburg
- Prof. Dr. F. Grehn, Würzburg
- Prof. Dr. S. Grisanti, Lübeck
- PD Dr. F. Grus, Mainz
- Prof. Dr. R. Guthoff, Rostock
- Prof. Dr. Dr. F. Hafezi, Genf
- Prof. Dr. L.L. Hansen, Freiburg
- PD Dr. A. Hassenstein, Hamburg
- Prof. Dr. C. Haritoglou, München
- PD Dr. L.-O. Hattenbach, Ludwigshafen
- Prof. Dr. H. Heimann, Liverpool
- Dr. S. Heinzemann, Freiburg
- Prof. Dr. H. Helbig, Regensburg
- Prof. Dr. H.-W. Hense, Münster
- PD Dr. M. Hermel, Aachen
- Dr. M. Herwig, Bonn
- PD Dr. J. Hillenkamp, Kiel
- Prof. Dr. C. Hintschich, München
- PD Dr. Ch. Hirneiss, München
- Dr. A. Höh, Heidelberg
- Prof. Dr. H. Hoerauf, Göttingen
- PD Dr. E. Hoffmann, Mainz
- Prof. Dr. L. Holbach, Erlangen
- Prof. M. Holzer, Heidelberg
- Dr. W. Inhoffen, Tübingen
- Prof. Dr. H. Jägle, Regensburg
- Dr. E. Jakob, Heidelberg
- Prof. Dr. J. Jonas, Mannheim
- PD Dr. J. Jordan, Freiburg
- Prof. Dr. A. Joussem, Berlin
- Prof. Dr. A. Jünemann, Erlangen
- Dr. B. Junker, Freiburg
- Prof. Dr. A. Kampik, München
- Prof. Dr. J. Kampmeier, Ulm
- Dr. Th. Kärcher, Heidelberg
- Prof. Dr. B. Käsmann-Kellner, Homburg
- Prof. Dr. U. Kellner, Siegburg
- PD Dr. M. Kernt, München
- Prof. Dr. B. Kirchhof, Köln
- Prof. Dr. V. Klauß, München
- Dr. A. Klettner, Kiel
- PD Dr. Th. Klink, Würzburg
- Prof. Dr. F. Koch, Frankfurt a.M.
- Prof. Dr. M. Kohlhaas, Dortmund
- Prof. Dr. Th. Kohnen, Frankfurt
- Prof. Dr. G. Kolling, Heidelberg
- Prof. Dr. J. Kopitz, Heidelberg
- Prof. Dr. E. Knop, Berlin
- Prof. Dr. H. Krastel, Heidelberg
- Prof. Dr. G.K. Kriegelstein, Köln
- PD Dr. T.U. Krohne, Bonn
- Dr. J. Krumeich, Bochum
- Prof. Dr. F.E. Kruse, Erlangen
- Dr. D. Kupitz, Bonn
- Prof. Dr. W.A. Lagrèze, Freiburg
- Prof. Dr. G.K. Lang, Ulm
- Prof. Dr. G.E. Lang, Ulm
- Prof. Dr. A. Langenbacher, Homburg/Saar
- Prof. Dr. R. Laskawi, Göttingen
- Dr. C. Latz, Bonn
- W. Lechtenfeld, Aachen
- PD Dr. S. Liakopoulos, Köln
- Prof. Dr. W. Lieb, Karlsruhe
- Dr. Th. Lischka, Bonn
- Prof. Dr. K. Löffler, Bonn
- Prof. Dr. Dr. C.P. Lohmann, München
- Prof. Dr. B. Lorenz, Gießen
- PD Dr. Ph. Maier, Freiburg
- Prof. Dr. Ch. Mardin, Erlangen
- Dr. S. Marx-Groß, Mainz
- Prof. Dr. P. Meier, Leipzig
- Dr. Ch. Meltendorf, Halle
- PD Dr. E.M. Messmer, München
- Prof. Dr. U. Mester, Saarbrücken
- Prof. Dr. C. Meyer, Olten
- Prof. Dr. H.W. Meyer-Rüsenberg, Hagen
- Prof. Dr. G. Michelson, Erlangen
- Prof. Dr. H. Mittelviehhaus, Freiburg
- Prof. Dr. D. Mojon, St. Gallen
- Prof. Dr. M. Müller, Olten
- Dr. Th. Neß, Freiburg
- Prof. Dr. Th. Neuhann, München
- Dr. M. Neuburger, Freiburg
- PD Dr. A. Neugebauer, Köln
- Prof. Dr. C. Ohrloff, Frankfurt
- Prof. Dr. D. Pauleikhoff, Münster
- Prof. Dr. F. Paulsen, Erlangen
- Prof. Dr. N. Pfeiffer, Mainz
- Prof. Dr. S. Pieh, Wien
- PD Dr. Ch. Pieh-Beisse, Heidelberg
- Dr. K. Pillunat, Dresden
- Prof. Dr. L.E. Pillunat, Dresden
- Prof. Dr. S. Pitz, Mainz
- Prof. Dr. U. Pleyer, Berlin
- PD Dr. Ch. Poloschek, Freiburg
- Prof. Dr. Ch. Prünke, Binningen
- Dr. F. Raiskup, Dresden
- Dr. M. Rehak, Leipzig
- Prof. Dr. M. Reichel, Konstanz
- Prof. Dr. Th. Reinhard, Freiburg
- PD Dr. A. Renner, Hamburg
- Prof. Dr. G. Richard, Hamburg
- Prof. Dr. Dr. P. Rieck, Berlin

- Prof. Dr. P. Roggenkämper, Bonn
- Prof. Dr. J.M. Rohrbach, Tübingen
- Prof. Dr. K. Rohrschneider, Heidelberg
- Prof. Dr. J. Roeder, Kiel
- Dr. A. Rosentreter, Köln
- Prof. Dr. G. Rudolph, München
- Prof. Dr. K. Rütther, Berlin
- Dr. D. Sandner, Dresden
- PD Dr. U. Schaudig, Hamburg
- Dr. A. Scheuerle, Heidelberg
- Prof. Dr. U. Schiefer, Tübingen
- Prof. Dr. M. Schittkowski, Göttingen
- Dr. F. Schirra, Homburg
- PD Dr. F. Schlichtenbrede, Mannheim
- Dr. I. Schmack, Heidelberg
- Dr. S. Schmickler, Ahaus
- Prof. Dr. D. Schmidt, Freiburg
- PD Dr. S. Schmitz-Valckenberg, Bonn
- Prof. Dr. U. Schneider, Basel
- Prof. Dr. W. Schrader, Nürnberg
- Prof. Dr. N. Schrage, Köln
- Dr. J. Schroeter, Berlin
- PD Dr. A. Schüler, Bremen
- Dr. S. Schulz, Heidelberg
- Prof. Dr. T. Seiler, Zürich
- Prof. Dr. B. Seitz, Homburg
- Prof. Dr. W. Sekundo, Marburg
- Dr. G. Spital, Münster
- PD Dr. M.S. Spitzer, Tübingen
- Prof. Dr. Ch. W. Spraul, Ulm
- Dr. A. Stahl, Freiburg und Boston
- Prof. Dr. H. Steffen, Würzburg
- Prof. Dr. K.-P. Steuhl, Essen
- PD Dr. Ph. Steven, Köln
- Prof. Dr. O. Strauss, Regensburg
- Dr. R. Strauss, Baltimore
- PD Dr. H. Thieme, Mainz
- Prof. Dr. S. Thureau, München
- Dr. T. Tourtas, Erlangen
- PD Dr. C. Uhlig, Münster
- Prof. Dr. M. Ulbig, München
- Prof. Dr. H.E. Völcker, Heidelberg
- PD Dr. B. Wabbels, Bonn
- Dr. L. Wagenfeld, Hamburg
- Prof. Dr. H.-W. Wahl, Heidelberg
- Dr. S. Wasmuth, Münster
- PD Dr. A. Wegener, Bonn
- Prof. Dr. M. Wenzel, Trier
- Prof. Dr. P. Wiedemann, Leipzig
- Prof. Dr. H. Wilhelm, Tübingen
- Dr. A. Wolf, München
- Prof. Dr. Dr. S. Wolf, Bern
- PD Dr. U. Wolf-Schnurrbusch, Bern
- Prof. Dr. Th. Wolfensberger, Lausanne
- Dr. Ch. Wolfram, Mainz
- Prof. Dr. F. Ziemssen, Tübingen
- Prof. Dr. M. Zierhut, Tübingen
- Dr. D. Zobor, Tübingen
- Prof. Dr. E. Zrenner, Tübingen
- Dr. S. Zweifel, Zürich



Der Ophthalmologe bietet Ihnen jeden Monat umfassende und aktuelle Beiträge zu interessanten Themenschwerpunkten aus allen Bereichen der Ophthalmologie.

Möchten Sie ein bereits erschienenes Heft nachbestellen? Einzelne Ausgaben können Sie direkt bei unserem Kundenservice zum Preis von je EUR 35,- zzgl. Versandkosten beziehen:

2011

- 01/11 Biologika, Teil 1
- 02/11 Venöse retinale Gefäßverschlüsse
- 03/11 Biologika, Teil 2
- 04/11 Fallstricke der Brillenbestimmung
- 05/11 Orbitaerkrankungen, Teil 1
- 06/11 Orbitaerkrankungen, Teil 2
- 07/11 Glaukom im Kindesalter
- 08/11 Rekonstruktive Irischirurgie
- 09/11 Perspektiven der Hornhauttransplantation
- 10/11 Verätzungen und Verbrennungen des Auges
- 11/11 Okuläre Hypertension
- 12/11 Augenschmerzen aus interdisziplinärer Sicht

2012

- 01/12 Smartphones in der Augenheilkunde
- 02/12 Therapieansätze bei erblichen Netzhautdystrophien
- 03/12 Ophthalmologische Therapie in der Schwangerschaft
- 04/12 Funktionelle Glaukomdiagnostik
- 05/12 Lidchirurgie
- 06/12 Morbus Behçet
- 07/12 Submakuläre Blutung
- 08/12 Myope Makuladegeneration
- 09/12 Oberflächenrekonstruktion bei Limbusstammzellinsuffizienz
- 10/12 Pseudoexfoliation
- 11/12 Konservanzien in Ophthalmika
- 12/12 Frühgeborenenretinopathie

So erreichen Sie unseren Kundenservice:

Springer Customer Service Center GmbH
 Kundenservice Zeitschriften
 Haberstr. 7
 69126 Heidelberg
 Tel.: +49 6221 345-4303
 Fax: +49 6221 345-4229
 E-Mail: leserservice@springer.com

www.DerOphthalmologe.de