

# Register zur Erfassung behandlungsbedürftiger Frühgeborenenretinopathie

Andreas Stahl<sup>1</sup>, Tim U. Krohne<sup>2</sup>, Endrik Limburg<sup>3</sup>  
Freiburg, Bonn, Köln

**Zusammenfassung:** Die Frühgeborenenretinopathie (ROP) stellt eine ernste Erkrankung dar, die unbehandelt in manchen Fällen bis zur Erblindung des betroffenen Kindes führen kann. Neben der etablierten Therapieform der retinalen Laserkoagulation wird für bestimmte Stadien in den letzten Jahren auch die intravitreale Anti-VEGF-Therapie als Alternative erprobt. Erste morphologische Ergebnisse dieser neuen Therapieform sind vielversprechend, allerdings liegen noch kaum Daten zu funktionellen Langzeitergebnissen und möglichen lokalen und systemischen Nebenwirkungen vor. Aus diesem Grunde wurde im Rahmen des retina.net ein Register gegründet, in dem Behandlungsmuster und Verläufe nach ROP-Therapie gesammelt und pseudonymisiert ausgewertet werden. Die Struktur des retina.net-ROP-Registers wird in dem vorliegenden Artikel vorgestellt. Die Teilnahme am Register steht ausdrücklich allen Kollegen offen, die sich mit der ROP-Therapie beschäftigen, und kann über Kontakt zu den Autoren dieses Artikels ermöglicht werden.

Z. prakt. Augenheilkd. 33: 500–504 (2012)

**Summary:** Retinopathy of prematurity (ROP) is a serious condition leading in some cases to severe visual impairment and blindness. In recent years, anti-VEGF therapy is being evaluated as an alternative to established retinal laser treatment. While available short-term morphologic results of anti-VEGF therapy for ROP look promising, there is still a shortage of functional long-term and safety data. The retina.net-ROP-registry was founded to document and evaluate ROP treatment patterns and outcome over time. The structure of the ROP-registry is outlined in this article. Participation is open to all ophthalmologists treating ROP infants and contact can be established via the authors of this article.

Z. prakt. Augenheilkd. 33: 500–504 (2012)

**D**ie Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum, ROP) stellt trotz weiterentwickelter neonatologischer und ophthalmologischer Betreuungs- und Interventionsmöglichkeiten immer noch eine Hauptursache für bleibende Sehinderung bei Kindern dar. In Deutschland betrifft eine therapiebedürftige ROP derzeit jährlich etwa 400 – 600 Frühgeborene [8]. Die wesentliche Ursache der ROP liegt in einer durch die Frühgeburt bedingten Störung der normalen retinalen Gefäßentwick-

lung. Je früher die normale Entwicklung der retinalen Gefäßversorgung durch die Frühgeburt unterbrochen wird, umso wahrscheinlicher ist das Auftreten einer behandlungsbedürftigen ROP. Ein Grund hierfür ist das zentrifugale Auswachsen der retinalen Gefäße vom Sehnerven in die Peripherie. Wird dieses Auswachsen durch die Frühgeburt vorzeitig unterbrochen, bleiben wesentliche Teile der peripheren Netzhaut avaskulär. In der Folge können diese avaskulären peripheren Netzhautareale nur unzureichend mit Sauerstoff versorgt werden und es kommt zu einer hypoxieinduzierten Ausschüttung angiogener Wachstumsfaktoren.

## Laserkoagulation: Für und Wider

Die etablierten Methoden zur Therapie der ROP basieren auf der Erkenntnis, dass die peripheren avaskulären Areale für die Ausschüttung großer Mengen angiogener Wachstumsfaktoren verantwortlich sind. Da diese Wachstumsfaktoren in zu hoher Konzentration pathologische präretinale Proliferationsbildungen mit teilweise schweren Komplikationen wie Blutung und traktiver Amotio bedingen, werden die verursachenden avaskulären Netzhautareale in den etablierten Therapieansätzen entweder durch Laser- oder Kryokoagulation verödet. Hierbei hat sich seit etwa

<sup>1</sup>Universitätsaugenklinik Freiburg

<sup>2</sup>Universitätsaugenklinik Bonn

<sup>3</sup>Zentrum für Klinische Studien Köln

den 1990er Jahren die Laserkoagulation gegenüber der Kryokoagulation als überlegen durchgesetzt [2]. Sowohl durch die Laser- als auch durch die Kryobehandlung entstehen jedoch funktionell inaktive Narbenareale in der peripheren Netzhaut, wodurch es zwar zur Senkung der metabolischen Aktivität in diesen Bereichen und damit zur Linderung der Hypoxie kommt, andererseits aber auch ein irreversibler Funktionsverlust resultiert (Abbildung 1).

Ein weiterer Nachteil der Laserkoagulation ist, dass die Behandlung meist in Vollnarkose durchgeführt werden muss und damit für beide Augen 1–2 Stunden Narkosebelastung für das Frühgeborene entsteht. Auf der Positivseite kann jedoch vermerkt werden, dass mit dieser etablierten Therapieform in den meisten Fällen nach einer Behandlungssitzung ein Sistieren der proliferativen Veränderungen und damit ein Schutz der zentralen, bereits ausreichend vaskularisierten Netzhaut erreicht werden kann. Systemische Nebenwirkungen der Laserbehandlung sind abgesehen von den möglichen narkoseinduzierten Belastungen nicht zu erwarten.

### Anti-VEGF-Therapie: Für und Wider

In den letzten Jahren hat sich neben der Laserkoagulation als neue Therapieoption die intravitreale Injektion von VEGF<sup>1</sup>-Inhibitoren etabliert [1, 3–12]. Im Jahre 2011 wurden erstmals Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten Studie vorgestellt, die den Effekt einer intravitrealen Anti-VEGF-Behandlung bei ROP mit der etablierten Laserkoagulation verglich [10]. Die ersten Ergebnisse dieser BEAT-ROP-Studie<sup>2</sup> hatten das Auftreten erneuter proliferativer Veränderungen nach Therapie bis 54 Wochen postmenstruellen Alters<sup>3</sup> als primären Endpunkt. Es wurden also in dieser ersten Publikation nur die Verläufe über die ersten zirka 20 Wochen nach Therapie untersucht. Eingeschlossen wurden Frühgeborene mit ROP-Stadium 3+ in Zone I oder zentraler Zone II. Die Ergebnisse zeigten eine Überlegenheit der intravitrealen Bevacizumabtherapie bei Erkrankungen in Zone I bei insgesamt recht hoher Rezidivrate in der Lasergruppe. Für Erkrankungen in Zone II wurde kein Unterschied bezüglich der frühen Rezidivrate zwischen den beiden Behandlungen gefunden.

Anders als nach Laserkoagulation wurde für die Behandlung mit intravitrealer Anti-VEGF-Therapie aber festgestellt, dass die zuvor avaskulären peripheren Netzhautareale vaskularisiert werden und damit möglicherweise funktionell erhalten bleiben. Allerdings stehen funktionelle Langzeituntersuchungen sowohl der zentralen als auch der peripheren Netzhautfunktion derzeit noch aus. Darüber hinaus muss man sich vergegenwärtigen, dass eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie zu Veränderungen auch des systemischen VEGF-Spiegels führen kann und damit – anders als bei der Laserkoagulation – potentiell systemische Nebenwirkungen zu berücksichtigen sind. Andererseits ist der Eingriff der intravitrealen Injektion gegenüber der Laserkoagulation deutlich kürzer und damit mit weniger anästhesiologischer Belastung für das Frühgeborene verbunden.

<sup>1</sup>VEGF= Vascular Endothelial Growth Factor

<sup>2</sup>Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of ROP-Study

<sup>3</sup>Summe aus Gestationsalter und postnatalem Alter

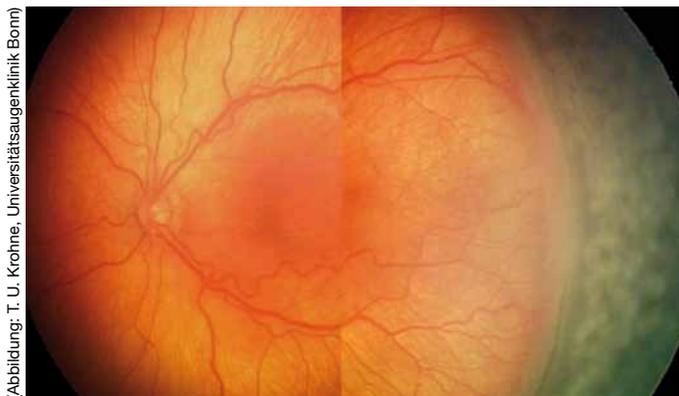


Abbildung 1: RetCam-Aufnahme eines Frühgeborenen nach Lasertherapie. Am rechten Bildrand sind die Laserherde zu sehen, welche die avaskulären Areale der Netzhaut funktionell ausschalten und damit einerseits zu einem Sistieren der angioproliferativen Aktivität, andererseits aber zum irreversiblen Funktionsverlust dieser Areale führen.

Abbildung 2: Eingabemaske des retina.net-ROP-Registers zur Erfassung behandlungsbedürftiger Fälle der Frühgeborenenretinopathie. Eine möglichst breite Teilnahme an dem Register soll zu neuen Erkenntnissen über Behandlungsmuster und Verläufe unter den verschiedenen Therapieoptionen führen.

Aus der geschilderten Situation, dass nach Veröffentlichung der BEAT-ROP-Daten nun theoretisch 2 Behandlungsoptionen für dieselben Stadien der ROP zur Verfügung stehen, ergab sich als erste Konsequenz der Entschluss zu einer Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft/DOG, Retinologische Gesellschaft/RG, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands/BVA) [13]. Diese im Dezember 2011 veröffentlichte Stellungnahme fasst den derzeitigen Wissensstand zur Anti-VEGF-Therapie bei ROP zusammen und gibt erste Einschätzungen dazu ab, wann diese Therapieform basierend auf pathophysiologischen Überlegungen und den derzeit verfügbaren Daten sinnvoll erscheint. Allerdings wird auch betont, dass zur Anti-VEGF-Therapie noch zahlreiche offene Fragen vor allem zu Langzeitverläufen und möglichen lokalen und systemischen Nebenwirkungen bestehen.

### retina.net-ROP-Register zur Erfassung von Therapieverläufen

Während zwar die morphologisch zu beobachtenden Verläufe nach Behandlung Anlass zur berechtigten Hoffnung geben, dass in bestimmten Stadien der ROP die intravitreale Anti-VEGF-Therapie ihren festen Stellenwert auch in Zukunft haben könnte, müssen die noch offenen Fragen beantwortet werden, um sowohl für die Patienten als auch für die behandelnden Ärzte mehr Sicherheit in der Therapieauswahl zu gewährleisten. Aus diesem Grund wurde vom retina.net (siehe Kasten) der deutschen Retinologischen Gesellschaft eine Registerstudie zur Erfassung möglichst vieler Verläufe behandelter Frühgeborenenretinopathie in Deutschland aufgelegt. Das retina.net-ROP-Register steht ausdrücklich allen Kliniken offen, die sich mit der Therapie der ROP befassen,

und soll eine möglichst breite Datenbasis schaffen, auf deren Grundlage in Zukunft bessere Einschätzungen zu Behandlungsmustern und Verläufen unter Therapie möglich werden.

### Struktur

Erstellt wurde das retina.net-ROP-Register in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Klinische Studien Köln (ZKS Köln<sup>4</sup>). Es handelt sich um ein prospektives, pseudonymisiertes Register. Das heißt: Die Eltern der zu erfassenden Frühgeborenen müssen in die Erfassung, Speicherung und Auswertung ihrer Daten einwilligen. Hierzu liegt ein ausführliches Studienprotokoll inklusive Patientenaufklärung und -einwilligung vor, das allen teilnehmenden Kliniken zur Verfügung gestellt wird. Die Genehmigung zur Durchführung der Registerstudie wurde durch die Ethikkommission Freiburg erteilt. Unterlagen zur Ethikanmeldung vor Ort werden vom ZKS Köln jedem teilnehmenden Zentrum

zur Verfügung gestellt. Ein Eingriff in die Behandlungsentscheidung des betreuenden Arztes erfolgt nicht, ebensowenig werden Zusatzuntersuchungen notwendig, die über die ohnehin erhobenen neonatologischen und ophthalmologischen Parameter vor und nach Behandlung hinausgehen. Die Eingabe der erhobenen Parameter erfolgt ortsunabhängig an allen teilnehmenden Kliniken über eine browserbasierte Eingabemaske. Der Datenbankzugang sowie die Datenbank selbst erfüllen höchste Datenschutz- und Sicherheitsansprüche. Abbildung 2 zeigt einen Auszug aus der Registermaske.

### Datenerfassung

Da die Datenerfassung auf die behandlungsbedürftigen Stadien der ROP begrenzt bleibt, ist der zu erwartende Auf-

<sup>4</sup>Das ZKS Köln wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF Förderkennzeichen 01KN1106) unterstützt

### retina.net

Retina.net ist ein Zusammenschluss retinologischer Zentren zur gemeinsamen Durchführung klinischer Studien. Retina.net hat sich zum Ziel gesetzt, fehlende Evidenz von diagnostischen und therapeutischen Verfahren in der Retinologie durch die Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien zu generieren. Die nachhaltige Sicherstellung der Qualität und Patientensicherheit entsprechend ICH-GCP steht dabei im Zentrum.

retina.net ist eine Arbeitsgruppe innerhalb der Retinologischen Gesellschaft und unterstützt die Ziele der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.

Die Einrichtung von retina.net hat zum Ziel, eine professionelle Infrastruktur für multizentrische klinische Studien zu schaffen. Als Basis eines nationalen Forschungsnetzwerkes dient die Koordinierungszentrale im ZKS Köln. Die resultierende Netzwerkbildung soll die Beschleunigung des Transfers wissenschaftlicher Ergebnisse in die klinische Anwendung und damit die Verbesserung der Versorgungssituation der betroffenen Patienten bewirken.

Retina.net wird durch die Jackstädt-Stiftung, die Retinologische Gesellschaft und die Deutsche Ophthalmologischen Gesellschaft gefördert.

Quelle: <http://retina-net.uni-koeln.de/>

wand aufgrund der glücklicherweise relativ niedrigen Inzidenz pro teilnehmendem Zentrum überschaubar. Die Dateneingabe kann parallel zu den stattfindenden Routinekontrollen erfolgen. In der ersten Datenmaske werden demographische Daten sowie das Stadium der ROP beim Beginn des Screenings eingegeben. Dieses Feld wird retrospektiv ausgefüllt, wenn klar geworden ist, dass eine Behandlung erfolgen muss und erlaubt die Korrelation des späteren Verlaufs mit der Schwere des Befunds bei Erstvorstellung. Anschließend wird das Stadium der ROP bei Behandlungsentscheidung dokumentiert sowie eventuell vorliegende und für die ROP relevante neonatologische Parameter. Am Behandlungstag selbst kann für jedes Auge getrennt die erfolgte Behandlung angegeben werden. Zusätzlich sind auf dieser Eingabemaske Angaben zu behandlungsassoziierten Komplikationen möglich, die während oder unmittelbar nach der Behandlung auftreten (z. B. Apnoephasen nach Intubationsnarkose).

### **Fokus liegt auf der Erfassung der Verläufe nach Behandlung**

Ein wesentlicher Fokus des Registers liegt auf der Erfassung der Verläufe nach Behandlung. Hierfür stehen grundsätzlich zwei Eingabemasken zur Verfügung. Unter dem Stichwort „Therapiekontrolle“ können Angaben zum Verlauf sowohl der ROP als auch zum Auftreten möglicher ophthalmologischer oder neonatologischer Komplikationen gemacht werden. Es können beliebig viele Therapiekontroll-

felder eingegeben werden, üblicherweise bis zur Entlassung des Frühgeborenen aus der neonatologischen Intensivbetreuung. Die zweite Kategorie der Nachkontrollen bietet die Möglichkeit, längere Verlaufsbeobachtungen der ehemaligen Frühgeborenen über Monate und Jahre zu dokumentieren. Hier können neben funktionellen Parametern zu Visus, Refraktion und orthoptischem Status auch Angaben zu späten Komplikationen wie Glaukom, Katarakt oder Makulahypoplasie eingegeben werden. Durch Angabe dieser Langzeitverläufe werden bei der Auswertung des Registers auch Aussagen zu den langfristig funktionellen Auswirkungen der unterschiedlichen Behandlungsmethoden möglich.

### **Prospektiv ermittelte Daten sollen jährlich ausgewertet werden**

Die Auswertung des prospektiven Registers soll auf Jahresbasis erfolgen. Unter Einbeziehung aller eingebenden Zentren werden aus den Registerdatensätzen die gesammelten Angaben zur Inzidenz der behandlungsbedürftigen ROP sowie zu gegenwärtigen Behandlungsmustern und Verläufen unter Therapie erhoben. Eine Publikation der Registerdaten auf regelmäßiger Basis ist geplant und hat das Potential – bei ausreichender Teilnahme an der Registererfassung – in Zukunft fundierte Aussagen über den zu erwartenden Verlauf einer ROP unter den verschiedenen Behandlungen zu erlauben. Zusätzlich zu der prospektiven Datenerfassung werden in einer getrennten Datenbank auch retrospektive, anonymisierte Daten

gesammelt, die bereits in kurzer Zeit einen Überblick über bestehende Behandlungs- und Verlaufsmuster erlauben.

### **Fazit**

Maßgeblich für das Gelingen des retina.net-ROP-Registers ist die Teilnahme möglichst vieler Zentren. Alle interessierten Kollegen sind daher ausdrücklich eingeladen, sich zu beteiligen. Wie eingangs dargestellt, werden Unterlagen zum Ethikantrag sowie zur Patientenaufklärung zur Verfügung gestellt, um eine Teilnahme an der Datenbank möglichst einfach zu gestalten. Da das Ziel der Datenbank auf die Erfassung der behandelten ROP-Fälle beschränkt ist, hält sich aufgrund der glücklicherweise geringen Fallzahlen pro Zentrum auch der Dokumentationsaufwand in engen Grenzen. Gleichzeitig illustrieren diese geringen Fallzahlen pro Zentrum auch die Notwendigkeit einer gemeinschaftlichen Datensammlung. Das retina.net-ROP-Register kann hierfür eine einfach nutzbare Oberfläche zur gemeinsamen Dateneingabe und -analyse bieten. Bei breiter Beteiligung hat das retina.net-ROP-Register das Potential eine kritische Menge an Daten zusammenzutragen, die letztendlich für jeden behandelnden Arzt mehr Sicherheit in der Patientenberatung und Behandlung der ROP bedeutet.

Die Anmeldung zum retina.net-ROP-Register kann per E-Mail an die Autoren dieses Artikels erfolgen. Der Internetzugang zur Datenbank ist über die Adresse [www.rop-register.de](http://www.rop-register.de) möglich. →

## Literatur

1. *Chung EJ et al (2007)* Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245: 1727–1730
2. *Ling CS et al (1995)* Diode laser treatment for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. *Br J Ophthalmol* 79: 637–641
3. *Honda S et al (2008)* Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246: 1061–1063
4. *Kusaka S et al (2008)* Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 92: 1450–1455
5. *Lalwani GA et al (2008)* Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 28: 13–18
6. *Law JC et al (2010)* Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 14: 6–10
7. *Lee JY et al (2010)* Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248: 1257–1262
8. *Lorenz B (2008)* Aktuelle augenärztliche Aspekte der akuten Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologie* 105: 1092–1100
9. *Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr (2008)* Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 28: 831–838
10. *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
11. *Nazari H et al (2010)* Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248: 1713–1718
12. *Quiroz-Mercado H et al (2008)* Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 28: 19–25
13. *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. *Ophthalmologie* 109: 197–204

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Andreas Stahl  
Universitätsaugenklinik  
Killianstraße 5  
79106 Freiburg

E-Mail: andreas.stahl@uniklinik-freiburg.de