

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR AUGENHEILKUNDE
PROF. DR. HORST HELBIG

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VERLAUFSKONTROLLE NACH INTRAVITREALER GABE VON VASKULÄREN-ENDOTHELIALEN-
WACHSTUMSFAKTOREN-ANTIKÖRPERN BEI ZONE I UND HINTERER ZONE II RETINOPATHIA
PRAEMATURORUM

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marlene Dütsch

2019

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR AUGENHEILKUNDE
PROF. DR. HORST HELBIG

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VERLAUFSKONTROLLE NACH INTRAVITREALER GABE VON VASKULÄREN-ENDOTHELIALEN-
WACHSTUMSFAKTOREN-ANTIKÖRPERN BEI ZONE I UND HINTERER ZONE II RETINOPATHIA
PRAEMATURORUM

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marlene Dütsch

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Isabel Oberacher-Velten

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hugo Segerer

Tag der mündlichen Prüfung: 11. September 2019

GEWIDMET MEINEN GELIEBTEN GROßELTERN
DRES. MED. JOHANN UND GABRIELE GAMRINGER
†

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Screening	6
1.2. Entwicklung des retinalen Gefäßsystems	7
1.2.1. Vaskulogenese und Angiogenese	7
1.3. Einteilung der RPM	7
1.3.1. Zonen	7
1.3.2. Stadien	8
1.3.3. „Plus disease“ und „Pre plus disease“	9
1.3.4. Aggressiv posteriore RPM	9
1.3.5. „Threshold Disease“	9
1.4. Therapie	9
1.4.1. Diodenlaserkoagulation	10
1.4.2. Antikörper gegen Vascular endothelial Growthfactor (VEGF-Antikörper)	11
1.5. Fragestellung	12
2. Material und Methoden	13
2.1. Kollektiv	13
2.1.1. Therapieform	13
2.2. Behandlungsmethoden	15
2.3. Antikörper gegen Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	15
2.4. Nachuntersuchungsmethoden	16
2.4.1. Visusprüfung	16
2.4.2. Objektive Refraktion in Cycloplegie	16
2.4.3. Sphärisches Äquivalent	17
2.4.4. Optische Kohärenz Tomografie und Weitwinkel Fundus Kamera	17
2.5. Statistische Auswertung	18
3. Ergebnisse	19
3.1. Gestationsalter und Geburtsgewicht	19
3.2. Anatomische Entwicklung	19
3.3. Ergebnisse der applizierten VEGF-Antikörper Gruppe	24
3.4. Ergebnisse der Diodenlaserkoagulationsgruppe	26
3.5. Vergleich zwischen den Gruppen	28
3.5.1. Vergleichbarkeit	28
3.5.2. Sphärisches Äquivalent	28
3.5.3. Visusentwicklung	29
3.5.4. Funktionelle Entwicklung	30
4. Diskussion	33
4.1. Einschluss der akuten-posterioren RPM und retrospektive Analyse	33
4.2. Refraktionsfehler und Myopieentwicklung	33
4.3. Funktionelle Entwicklung	35
4.4. Rezidive/Nachbehandlungen	36
4.5. Komplette und inkomplette periphere Vaskularisation	37
4.6. Auswahl VEGF-Antikörper (Bevacizumab versus Ranibizumab) und mögliche systemische Nebenwirkungen	37

4.7. Fazit	39
5. Zusammenfassung	41
6. Anhang	43
6.1. Tabellenverzeichnis.....	43
6.2. Abbildungen.....	43
6.3. Literaturverzeichnis.....	44

1. Einleitung

Die Frühgeborenenretinopathie (=Retinopathia praematurorum, RPM) ist eine Erkrankung unreifer Netzhautgefäße bei Geburt und einer abnormalen nachgeburtlichen Reifung. Als Frühgeburt wird eine Geburt vor Vollendung der 37+0 Schwangerschaftswoche (SSW) oder ein Geburtsgewicht < 2500g bezeichnet [1, 2].

Etwa 1 % aller Neugeborenen in den Industriestaaten kommen mit einem Geburtsgewicht <1500 g zur Welt, 0,5 % mit einem Geburtsgewicht <1000 g. Siebenundzwanzig - 40 % der Kinder, die mit einem Geburtsgewicht <1500 g geboren werden, entwickeln eine RPM, 3 - 9 % davon sind therapiebedürftig [3-5]. Die ständige Weiterentwicklung in der Neonatologie, besonders während der letzten 30 Jahre, ermöglicht das Überleben von sehr unreif geborenen Säuglingen und stellt die adäquate medizinische Versorgung vor neue Herausforderungen. Dabei sind die Anforderungen der Augenheilkunde bei behandlungsbedürftigen Stadien der RPM das Abwenden von Erblindung und weiteren schwerwiegenden Komplikationen durch die RPM, sowie bessere funktionelle Ergebnisse zu erzielen.

Besonders von der RPM betroffen sind Frühgeborene mit geringem Geburtsgewicht, niedrigem Gestationsalter, Schwankungen der Sauerstoffsättigung sowie zögerlicher Gewichtszunahme.

1.1. Screening

Es werden alle Frühgeborenen gemäß den Leitlinien mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen, unabhängig von der benötigten Sauerstoffgabe und alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 32-36 Wochen, wenn länger als 3 Tage Sauerstoff gegeben wurde, ophthalmologisch untersucht [6]. Die Erstuntersuchung sollte ab einem postmenstruellen Alter von 31 SSW stattfinden. Die Folgeuntersuchungen richten sich anschließend nach den vorliegenden Befunden sowie den Risikofaktoren und können wöchentlich, 2-wöchentlich oder in größeren Abständen stattfinden.

1.2. Entwicklung des retinalen Gefäßsystems

1.2.1. Vaskulogenese und Angiogenese

Die Entstehung der retinalen Vaskularisation gliedert sich in zwei Phasen, der Vaskulogenese und der Angiogenese und ist normalerweise bei der Geburt abgeschlossen.

Die Vaskulogenese findet von der 14 SSW bis zur 20./21. SSW statt und bezeichnet die Entwicklung von Gefäßen aus Vorläuferzellen, ausgehend von der Papille [7]. Darauf folgt die Angiogenese, in der aus bereits vorhandenen Gefäßen Neue aussprossen. Die Vaskulogenese ist unabhängig, die Angiogenese jedoch ist abhängig von der Sauerstoffkonzentration [8]. Durch die Frühgeburtlichkeit kommt es zu Störungen des Gleichgewichts dieser physiologischen Entwicklungsprozesse der retinalen Vaskularisation: Intrauterin herrscht ein geringerer Sauerstoffpartialdruck, was wiederum das Gefäßwachstum anregt [9]. Dieser physiologische Vorgang wird jedoch durch die Frühgeburtlichkeit und den extrauterin erhöhten Sauerstoffpartialdruck, eventuell auch durch die Notwendigkeit der künstlichen Sauerstoffzufuhr, unterbrochen. Die Netzhaut reagiert auf die Hypoxie unter anderem mit der Ausschüttung von VEGF [10]. Diese stimulieren erneut die Angiogenese, es entstehen Neovaskularisationen. Diese sind durch unkontrolliertes Gefäßwachstum und geringere Stabilität gekennzeichnet.

1.3. Einteilung der RPM

Die Einteilung der RPM dient zur Beschreibung des Schweregrads sowie der Ausdehnung der RPM. Sie erfolgt in drei Zonen und fünf Stadien. Weiter wird der Augenhintergrund in 12 Uhrzeiten eingeteilt, um detaillierte Angaben der betroffenen Netzhautareale machen zu können.

1.3.1. Zonen

Als Zonen werden die von der RPM betroffenen Netzhautbereiche bezeichnet. Für die Einteilung in Zonen dient die Papille als Bezugspunkt, da die Vaskularisation hier ihren Ausgangspunkt hat. Vergleiche hierzu Abbildung 1.

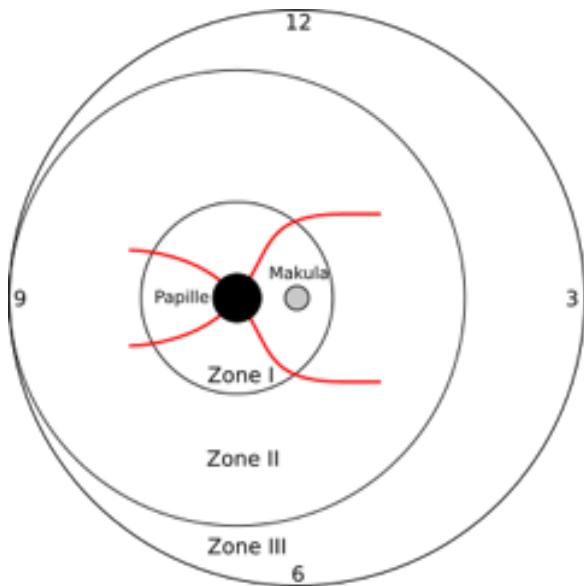


Abbildung 1 Schematische Zeichnung der Zoneneinteilung (I-III) der RPM eines linken Auges. Zone I entspricht dem doppelten Abstand zwischen Papille und Makula, Zone II konzentrisch ausserhalb Zone I, ihr Radius entspricht nasal dem Abstand Papille - Ora serrata, Zone III dem temporalen Randbereich zwischen Zone II und Ora serrata. Die Zahlen 3,6,9,12 geben hierbei die Uhrzeiten an.

1.3.2. Stadien

Die Einteilung in Stadien dient der genauen Beschreibung des Ausmaßes der Erkrankung.

Es werden fünf Stadien unterschieden:

In Stadium 1 hat sich durch abnorme Gefäßverzweigungen eine Demarkationslinie zwischen der vaskularisierten und nichtvaskularisierten Netzhaut gebildet. Verdickt sich diese Demarkationslinie weiter zu einer prominenten Leiste, liegt ein Stadium 2 vor. In Stadium 3 bilden sich zusätzlich zu der prominenten Leiste Neovaskularisationen, die gegebenenfalls auch in den Glaskörper einwachsen können. Stadium 4 entspricht einer inkompletten Netzhautablösung (Ablatio), wobei diese unterschieden wird in Stadium 4A, ohne Beteiligung der Makula, und in Stadium 4B, mit makulärer Beteiligung. Als Stadium 5 wird eine komplette Netzhautablösung bezeichnet. Zur genaueren Einteilung wird zusätzlich in Stunden (1-12) eingeteilt.

1.3.3. „Plus disease“ und „Pre plus disease“

Der Begriff „plus disease“ beschreibt eine Tortuositas der Arteriolen sowie eine vermehrte Dilatation und Füllung der Venolen am hinteren Pol. Bei höherem Schweregrad kann es zu dem zu Glaskörpertrübungen, einer Irishyperämie und einer Pupillenrigidität kommen. Die Bezeichnung „plus disease“ ist wichtig für die Therapieindikation, da ihr Vorliegen ein Zeichen für Aktivität der Erkrankung ist.

Eine Vorstufe zur „plus disease“ stellt die „pre plus disease“ dar. Hierbei liegen die Befunde in schwächerer Ausprägung vor.

1.3.4. Aggressiv posteriore RPM

Als aggressiv posteriore RPM wird eine rasch progrediente Form der Frühgeborenenretinopathie mit dem Vorliegen einer „plus disease“ in allen vier Quadranten bezeichnet.

1.3.5. „Threshold Disease“

Eine „threshold disease“ beschreibt Proliferationen in 5 zusammenhängenden oder 8 nicht zusammenhängenden Uhrzeiten (vergleiche Abbildung 1, Einteilung in 30°-Abschnitte, mit den Uhrzeiten 1-12 betitelt) und das zusätzliche Vorliegen einer „plus disease“.

1.4. Therapie

Erfreulicherweise bilden sich bei den meisten Frühgeborenen die okulären Veränderungen der RPM zurück und es besteht kein Therapiebedarf. Ist dennoch die Notwendigkeit zur Behandlung gegeben, hängt die Indikation zur Therapie vorrangig von der Zone, dem Stadium und der Progression ab.

Die Therapieindikation ist - nach Zonen eingeteilt- entsprechend den Leitlinien [11] in Tabelle 1 aufgeführt.

ZONE I	ZONE II	ZONE III
„plus disease“	Stadium 3 mit „plus disease“, wenn in mindestens 5 zusammenhängenden oder 8 unzusammenhängenden Uhrzeiten Neovaskularisationen auftreten	In der Regel keine Therapie notwendig
Stadium 3 ohne „plus disease“		

Tabelle 1 stellt die nach den deutschen Leitlinien vorgegebenen Behandlungsnotwendigkeit der RPM dar [11].

1.4.1. Diodenlaserkoagulation

Seit 2003 die frühe Anwendung der Diodenlaserkoagulation bei Stadium 3+-RPM empfohlen wurde, konnten die Versorgung der RPM weiter verbessert werden [12]. Die ursprünglich etablierte Therapie der RPM stellte lange Zeit die Kryokoagulation dar [13, 14], die erstmals durch Yamashita 1972 beschrieben wurde [15], bis sie im Laufe der 90-iger Jahre durch die Diodenlaserkoagulation abgelöst wurde [16].

Das Prinzip der Laserkoagulation besteht darin, die Netzhautareale, welche die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren bedingen, zu veröden. Dies hat eine Vernarbung der betroffenen Bereiche zur Folge und es können keine Wachstumsfaktoren mehr ausgeschüttet werden. Je zentraler jedoch die zu behandelnden Netzhautareale liegen, desto größer sind die Folgen für die visuelle Entwicklung der betroffenen Kinder. Zudem kann eine höhere Myopieentwicklung die Folge sein [17, 18].

1.4.2. Antikörper gegen Vascular endothelial Growthfactor (VEGF-Antikörper)

Die Verwendung von VEGF-Antikörpern stammt ursprünglich aus der Onkologie: Judah Folkman beschrieb 1971 erstmals die Idee, Tumorwachstum durch Blockade der Blutgefäßneubildung zu unterbinden [19].

Am Auge ist die Ausschüttung von VEGF eine Reaktion auf Hypoxie. VEGF regt zusammen mit weiteren gefäßaktiven Faktoren die Neubildung von Gefäßen an, um eine ausreichende Sauerstoffzufuhr der betroffenen Arealen sicherzustellen. Seit 2007 kommen vermehrt intravitreal applizierte VEGF-Antikörper als Therapie der RPM zum Einsatz. [20-22].

Initial wurde Bevacizumab als VEGF-Antikörper zur Therapie von Coloncarzinomen eingesetzt [23].

Die Therapie mit VEGF-Antikörpern wird bei verschiedenen Erkrankungen der Netzhaut eingesetzt, um der Neubildung von Blutgefäßen entgegenzuwirken. Zunächst wurde diese Therapieform bei Erwachsenen beispielsweise zur Behandlung von exsudativen Makulopathien eingesetzt [24, 25].

Es gibt zwei Wirkstoffe, die zur Behandlung der RPM in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden: Bevacizumab (Avastin) und Ranibizumab (Lucentis).

Bevacizumab (Handelsname Avastin®, Hersteller Roche) ist ein monoklonaler Antikörper, der die Bindung von VEGF an die Rezeptoren Flt-1 (VEGFR-1) und KDR (VEGFR-2) hemmt [26].

Ranibizumab (Handelsname Lucentis®, Hersteller Novartis) ist ein humanisiertes, monoklonales Antikörperfragment, das an VEGF-A bindet und hemmt [27].

Initial wurde die RPM mit dem Wirkstoff Bevacizumab behandelt, im Verlauf auch mit Ranibizumab. Die benötigte Dosierung war anfangs jedoch unklar, da man zunächst nur auf Dosierungen von erwachsenen Patienten zurückgreifen konnte. 2011 wurde dann die BEAT-ROP Studie veröffentlicht, die erste prospektive, randomisierte Untersuchung mit einer großen Patientenzahl, die den Einsatz von Bevacizumab mit der Laserkoagulation bei RPM in zentraler Zone I und zentraler Zone II vergleicht. Die Ergebnisse dieser Veröffentlichung zeigen einen signifikanten Vorteil von Bevacizumab in Zone I mit einer deutlich geringeren Rezidivrate (6% versus 42%) gegenüber der Diodenlaserkoagulation, dieser Effekt konnte jedoch nicht in Zone II belegt werden [28].

In der Literatur sind nur einige wenige Arbeiten [17, 29-31] bezüglich der morphologischen und biometrischen Ergebnisse nach VEGF-Antikörper Therapie von Kindern mit behandlungsbedürftiger RPM im Langzeitverlauf zu finden. Nach dem jetzigen Stand der Forschung ist offen, welches Medikament (Bevacizumab oder Ranibizumab) und in welcher Dosierung sich am besten zur Therapie der RPM eignet.

1.5. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit stellt die Therapie der RPM mit Diodenlaserkoagulation der Therapie mit intravitreal applizierten VEGF-Antikörpern retrospektiv gegenüber. Es wurden zwei Gruppen gebildet: Eine mit VEGF-Antikörper behandelten - und eine mit Diodenlaserkoagulation behandelten Frühgeborenen.

Folgende Fragestellungen sollen dabei erörtert werden:

Wie ist die Wirksamkeit Therapie mit VEGF-Antikörpern verglichen mit der Diodenlaserkoagulation?

Wie hoch ist die Rezidivrate in beiden Gruppen?

Wie ist die visuelle, funktionelle und anatomische Entwicklung?

Ist die Therapie mit VEGF-Antikörpern der Behandlung mit Diodenlaserkoagulation vorzuziehen?

2. Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive klinische Studie. Alle Eltern gaben ihr schriftliches Einverständnis für jeden operativen Eingriff an ihren Kindern.

Das Kollektiv wurde hinsichtlich der angewandten Therapieform, Laserkoagulation oder der intravitrealen Applikation von VEGF-Antikörpern (Bevacizumab oder Ranibizumab) in zwei Gruppen eingeteilt. Die Studie wurde nach den Vorgaben der ethischen Standards der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.1. Kollektiv

Eingeschlossen wurden 26 Kinder mit Zone I oder posteriorer Zone II-Erkrankung, die zwischen 2001 und 2014 im Klinikum St. Hedwig oder den umliegenden neonatologischen Abteilungen (Amberg, Deggendorf, Passau, Weiden) behandelt wurden. Es wurden alle Frühgeborenen aus diesem Zeitraum eingeschlossen, deren Daten möglichst vollständig ermittelt werden konnten. Jedes dieser Kinder wurde vor der 32. Schwangerschaftswoche oder mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g geboren.

Die Untersuchungen fanden nach den deutschen Richtlinien für das RPM-Screening statt [6, 12].

Die Therapie wurde innerhalb 72 Stunden nach Feststellung der Behandlungsbedürftigkeit durchgeführt.

2.1.1. Therapieform

Von 2001 - 2011 erfolgte die Behandlung der RPM mit Diodenlaserkoagulation. Die Daten zu diesen Kindern finden sich in Tabelle 4. In den Jahren 2006/2007 gab es erste Einzelfallberichte über die Anwendung von Avastin bei RPM. Ab 2009 wurden nach Aufklärung der Eltern über die Möglichkeit eines Off-label-Einsatzes und über mögliche okuläre und systemische Nebenwirkungen, auch die VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin) und Ranibizumab (Lucentis) als individueller Heilversuch intravitreal appliziert. Im Jahr 2011 erschien eine Stellungnahme der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands Augenärzte Deutschland e.V. , deren Inhalt in die Behandlung mit einbezogen wurde [32]. Zu-

nächst wurde die Anwendung von Bevacizumab nur für behandlungsbedürftige RPM in Zone I (Stadium 1-3 mit Plus-Disease und Stadium 3 ohne Plus-Disease) empfohlen. Für alle anderen Stadien galt weiterhin die Empfehlung zur Laserkoagulation [32].

Zu Beginn erfolgte die Therapie bei neun Kinder mit Bevacizumab (Avastin), die Daten hierzu sind in Tabelle 2 aufgeführt. Im weiteren Verlauf wurden vier Kinder mit Ranibizumab (Lucentis) behandelt, die Daten hierzu sind in Tabelle 3 aufgelistet. Grundlage dafür war die geringere systemische Serum-Halbwertszeit [33, 34].

Die ersten drei Kinder wurden mit 0,75 mg in 0,03 ml Bevacizumab (Avastin) je Auge behandelt. Einem weiteren Kind mit zentraler Zone I-Erkrankung und Plus-Disease wurden aufgrund der Notwendigkeit eines raschen Eingreifens 1,25 mg in 0,05 ml Bevacizumab, die Erwachsenendosis, als individueller Heilversuch verabreicht [6]. Im Verlauf konnte die Konzentration von Bevacizumab aufgrund der veröffentlichten Daten aus der BEAT-ROP Studie [28] reduziert werden, weshalb bei den vier weiteren, mit Bevacizumab behandelten Kindern, die Dosierung von 0,625 mg in 0,025 ml pro Auge verwendet wurde. Siehe hierzu auch Tabelle 2.

Ranibizumab (Lucentis) wurde bei allen vier Kindern in einer Dosierung von 0,25 mg in 0,025 ml je Auge verabreicht, siehe auch Tabelle 3. Die Dosierung in der halben Erwachsenendosis wurde von den Erfahrungen mit Bevacizumab übernommen.

Ein Kind mit aggressiv-posteriorer RPM wurde an einem Auge gelasert, am anderen Auge mit VEGF-Antikörpern behandelt. Die Daten dieses Kindes erscheinen in der statistischen Auswertung in beiden Gruppen mit je einem Auge (vergleiche Tabellen 2 und 3).

Ein weiteres Kind wurde anfänglich mit 0,625 mg Bevacizumab intravitreal therapiert, benötigte jedoch im weiteren Verlauf eine Nachbehandlung mit Laserkoagulation. Diese Daten wurden nicht in die statistische Analyse eingeschlossen.

In beiden Gruppen befindet sich jeweils ein Kind, das nur an einem Auge behandelt wurde.

Die Nachuntersuchungen nach Laserbehandlung fanden nach einer Woche, anschließend ein - bis zweiwöchentlich statt, bis sich die RPM zurück entwickelte. Nach intravitrealer Medikamenteneingabe wurde am Folgetag, innerhalb der nächsten drei Tage, dann wöchentlich oder

zweiwöchentlich bis hin zur 60. postmenstruellen Woche nachuntersucht. Weitere Kontrollen fanden alle drei Monate bis jährlich für fünf Jahre statt. Manche der Kinder mit Diodenlaserkoagulation wurden bis zu 69 Monaten nachbeobachtet. Da in beiden Gruppen auch Kinder aus peripheren Kliniken behandelt wurden, sind die Nachbeobachtungszeiträume unterschiedlich. In einzelnen Fällen wurde -leider erfolglos- versucht, weitere Untersuchungsergebnisse von z.B. den weiterbehandelnden niedergelassenen Ärzten einzuholen.

2.2. Behandlungsmethoden

Die intravitreale Applikation von Bevacizumab und Ranibizumab erfolgte unter sterilen Bedingungen. Ein Kind wurde in Narkose, alle anderen in reiner Lokalanästhesie und einige unter zusätzlicher Sedierung behandelt. Nach Gabe eines Lokalanästhetikums (Oxybuprocain-hydrochlorid-Augentropfen) wurde ein Lidspekulum eingesetzt. Die Injektion wurde im Abstand von 1,0 - 1,5 mm Abstand zum Limbus mit einer 30-Gauge-Kanüle in Richtung des hinteren Pols durchgeführt. Anschließend wurden antibiotische Augentropfen fünf Mal täglich für fünf Tage verabreicht.

Die transpupilläre Diodenlaserkoagulation wurde in Allgemeinanästhesie durchgeführt [35-39].

2.3. Antikörper gegen Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Für die Therapie der RPM mit VEGF-Antikörpern wurde zunächst Bevacizumab verwendet, wobei die zur Behandlung der RPM passende Dosierung erst im Verlauf aufgrund der damaligen Forschungslage [28] weiter reduziert werden konnte (von 1,25mg initialer Erwachsenendosis auf 0,65mg).

Bei einem Kind wurde die Erwachsenendosis des VEGF-Antikörpers (1,25 mg / 0,05 ml) verabreicht, da es um eine Hochrisiko-RPM handelte und ein rasches Eingreifen dringend nötig war (vergleiche Tabelle 2, Kind Nr. 2)

Die genauen Dosierungen der einzelnen Frühgeborenen finden sich in Tabelle 2, Spalte 4.

Aufgrund der geringeren Halbwertszeit und der damit vermuteten geringeren Einflüsse auf

die Entwicklung des gesamten Organismus wurde zwischen 2012 und 2014 Ranibizumab verwendet [33, 34, 40-42]. Die Angaben zur Dosierung finden sich in Tabelle 3, Spalte 4.

2.4. Nachuntersuchungsmethoden

Folgende Methoden wurden zur Nachuntersuchung herangezogen:

2.4.1. Visusprüfung

Eine Visusprüfung erfolgte bei jeder Untersuchung, abhängig vom Allgemeinzustand des Kindes. Je nach Entwicklungsstand gibt es verschiedene Methoden, um die Sehleistung zu überprüfen.

Die Visusprüfungen in der vorliegenden Arbeit wurden von Orthoptistinnen durchgeführt. Geprüft wurden dabei Fixation, Visusprüfungen als 1- oder 3-Metervisus, die Cardiff Acuity Cards (ab 1 Jahr), der Lea-Test (ab 2,5 Jahren, in 1m oder in 3m durchgeführt), die Teller-Acuity-Cards (ab dem Alter von ca. 3 Monaten, in 55cm). Die Auswahl des Testverfahrens war vom jeweiligen Entwicklungsstand des Kindes abhängig.

Eine hohe Myopie wird als ≥ 6 Dioptrien (Dpt.) im sphärischen Äquivalent (vergleiche Kap. 2.4.3.) definiert.

2.4.2. Objektive Refraktion in Cycloplegie

Bei jedem Kind wurde eine objektive Refraktion in Cycloplegie durchgeführt. Diese Untersuchung wird nach zweimaligem Verabreichen (im Abstand von 10 Minuten) von Tropicamid - oder Zyklopentolat Augentropfen durchgeführt. Hierdurch wird vorübergehend die Möglichkeit zur Akkommodation aufgehoben. Von der Verwendung von Zyclopentolat Augentropfen wurde bei Kindern mit bestehenden kardialen oder zerebralen Vorerkrankungen abgesehen. Die Skiaskopie erfolgte 30 Minuten (bei Zyklopentolat nach 40 Minuten) nach der ersten Applikation und 20 Minuten (bei Zyklopentolat nach 30 Minuten) nach der zweiten Applikation durch einen Augenarzt.

2.4.3. Sphärisches Äquivalent

In der Berechnung des sphärischen Äquivalents sollen die Werte einer Hornhautverkrümmung (Astigmatismus) berücksichtigt werden. Dabei wird folgende Formel angewandt:

$$\text{Sphärisches Äquivalent} = \text{Sphäre} + \frac{1}{2} \times \text{Zylinder}$$

Bei Angabe des Zylinders als Minuszylinder verringert sich die Sphäre durch Addition des Zylinders, bei Angabe als Pluszylinder vergrößert sie sich.

2.4.4. Optische Kohärenz Tomografie und Weitwinkel Fundus Kamera

Die optische Kohärenz Tomografie (OCT) ist ein bildgebendes Verfahren und dient der Darstellung der einzelnen Retinaschichten, insbesondere in der Fovea centralis (= Stelle des schärfsten Sehens). Dies ermöglicht eine Beurteilung der anatomischen Verhältnisse, sowie der Detektion von Veränderungen wie beispielsweise Makulaödeme oder Glaskörpertraktions. Es handelt sich um eine nicht invasive, nicht gesundheitsschädliche Untersuchungsmethode. Die Durchführung war aufgrund der Mitarbeit nur vereinzelt möglich, da es sich um ein Standgerät handelt und nicht mobil verfügbar war. Die Indikation war demnach von der Mobilität, der Compliance, dem Allgemeinzustand sowie der Verfügbarkeit des Gerätes abhängig. Die einzelnen Schichten der Retina sind exemplarisch in Abbildung 2 dargestellt.

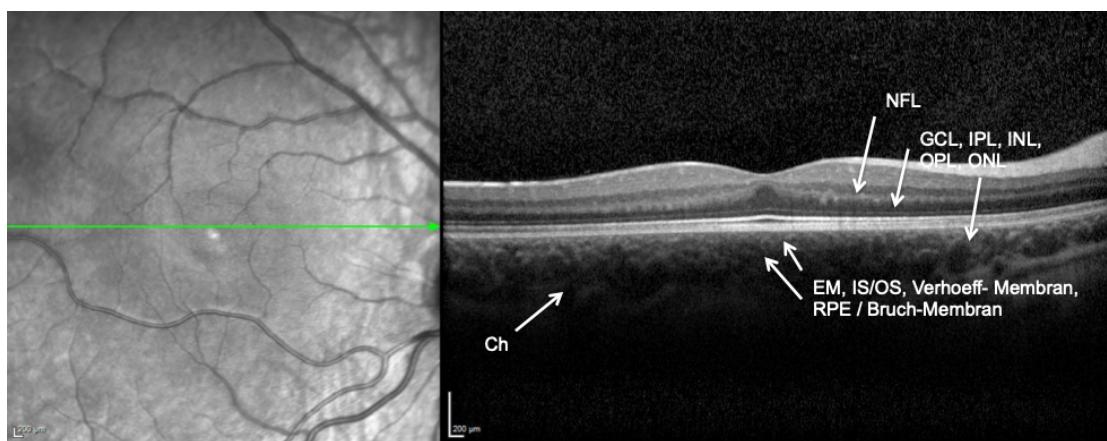


Abbildung 2: Optische Kohärenztomografie (OCT): Darstellung der einzelnen Retina-Schichten

Abbildung 2 stellt die einzelnen Retinaschichten im Spektral-OCT¹ dar. Die einzelnen Schichten der inneren und äußeren Retina sind gut von oben nach unten erkennbar: NFL = Nervenfaserschicht; GCL = Ganglionzellschicht; IPL = innere plexiforme Schicht; INL = innere nukleäre Schicht; OPL = äußere plexiforme Schicht; ONL = äußere nukleäre Schicht; ELM = äußere Grenzschicht; IS/OS = Schnittstelle von inneren und äusseren Segmenten der Photozeptorschicht; Verhoeff-Membran, RPE / Bruch'sche Membran, Ch = Choriocapillaris und Choroidea.

Die im Ergebnisteil aufgeführten Abbildungen 3-7 wurden mithilfe der Weitwinkel-Fundus Kamera, der Retcam (Retcam 2, Clarity Medical Systems, Pleasanton CA, USA) aufgenommen und dienen der Fundusbeurteilung. Im weiteren Verlauf ermöglichen diese Aufnahmen eine Befundung der RPM, der retinalen Entwicklung und Vaskularisation im Verlauf.

2.5. Statistische Auswertung

Es handelt sich um eine deskriptive Arbeit. Für die Datenerhebung wurde Microsoft® Excel®, Version 14.7.7, für die statistische Auswertung SPSS Statistics®, IBM®, Version 21 Version, verwendet. Angewandt wurden unter anderem Mittelwerte, Mediane, Streudiagramme.

¹ Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland

3. Ergebnisse

3.1. Gestationsalter und Geburtsgewicht

Das mittlere Gestationsalter in der VEGF-Antikörper-Gruppe beträgt $26,1 \pm 2,4$ Wochen, Spannweite 22,0 - 29,3 Wochen, das mittlere Geburtsgewicht ist 685 ± 282 g, Spannweite 310 - 1240 g. In der Laser-Gruppe ist das mittlere Geburtsgewicht 641 ± 191 g, Spannweite 405 - 950 g, das mittlere Gestationsalter $25,1 \pm 1,1$ Wochen, Spannweite 23,0 - 26,7 Wochen. Es zeigte sich weder im Gestationsalter noch im Geburtsgewicht ein statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Ein möglicher Einfluss des in der VEGF-Antikörper-Gruppe geringfügig höheren Gestationsalters kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Standardabweichung und die Spannweite sind jedoch in dieser Gruppe ebenfalls höher: Es finden sich einige sehr unreife Kinder in dieser Gruppe, zum Beispiel ein Frühgeborenes mit einem Gestationsalter von 22 Wochen. Drei Kinder hatten ein für den retinalen Befund erstaunlich hohes Gestationsalter von über 29 Wochen: Ein Kind mit einem Geburtsgewicht von 580 g und einem Gestationsalter von 29 + 2 Wochen entwickelte eine Zone-I-Erkrankung. Ein Zwillingspärchen entwickelte ein Stadium 3+ einer akuten RPM in der posterioren Zone II bei einem Gestationsalter von 29 + 2 Wochen. Dem geringfügig höheren Geburtsgewicht und Gestationsalter in der VEGF-Antikörper Gruppe steht eine höhere Spannweite und der Einschluss von —auf das Geburtsgewicht bezogen— sehr unreif geborenen Kindern gegenüber. Auch bei der mittleren Nachbeobachtungszeit (VEGF-Antikörper-Gruppe 32 Monate, Lasergruppe 27 Monate) stellte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen dar.

3.2. Anatomische Entwicklung

Sowohl bei Anwendung von Bevacizumab als auch von Ranibizumab bildete sich die RPM zurück. Kein Auge entwickelte in der Nachbeobachtungszeit von bis zu fünf Jahren unter dieser Therapie unerwünschte anatomische Veränderungen.

Auch bei höchst unreifen Befunden einer Zone-I-Erkrankung oder einer aggressiv-posterioren RPM genügte eine oder maximal eine zweite Injektion von VEGF-Antikörpern.

Neun von zwölf Kindern entwickelten unter dieser Therapie einen Makulawallreflex, in der Lasergruppe sieben von 14 Kindern.

In der Lasergruppe erlitten zwei Frühgeborene eine Netzhautablösung, in der VEGF-Antikörper Gruppe keines der Kinder. In beiden Gruppen kam es bei zwei Augen zu einem Rezidiv der RPM. Bei einem Kind wurden zunächst VEGF-Antikörper appliziert, im Anschluss erfolgte zusätzlich eine Laserkoagulation. Diese Daten wurden jedoch aus der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Bei einem Kind mit zentraler Zone-I-Erkrankung genügte eine einzige VEGF-Antikörper-Eingabe (Bevacizumab), bei drei weiteren Frühgeborenen mit aggressiv-posteriorer RPM genügte ebenfalls eine einzige Gabe von VEGF-Antikörpern (Bevacizumab bzw. Ranibizumab), um die RPM zu therapieren (vergleiche Tabelle 2 Kind Nr. 2, Abbildung 4,5).

Abbildung 3 zeigt den Netzhautbefund eines Kindes mit einer posterioren Zone-I-RPM (Geburtsgewicht 310 g, Gestationsalter 26 + 1 Wochen). Bild a (obere Bildreihe) zeigt den Befund bei Erstvorstellung, Bild b (untere Bildreihe) den Befund drei Monate nach einer einzigen Eingabe von 1,25 mg Bevacizumab. Die Peripherie stellt sich noch avaskulär dar, es kam jedoch während der Nachbeobachtungszeit zu keinen weiteren Ereignissen. Das Kind entwickelte im Verlauf eine hohe Myopie von -13 Dioptrien am rechten Auge und -14 Dioptrien am linken Auge.

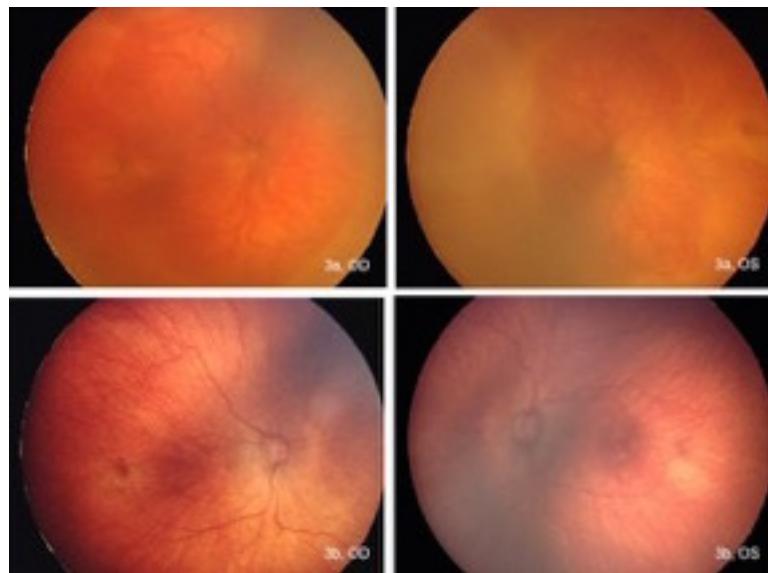


Abbildung 3: Weitwinkel-Fundus Bilder eines Kindes mit RPM in posteriorer Zone I²

Das Kind, das an einem Auge gelasert und am anderen Auge bei aggressiver posteriorer RPM mit VEGF-Antikörpern behandelt wurde, entwickelte an dem gelaserten Auge eine umschriebene, periphere Netzhautablösung, die sich jedoch im Verlauf stabilisierte. An dem mit VEGF-Antikörpern behandelten Auge bildete sich die aggressiv-posteriore RPM zurück, es entwickelte sich ein Makulawallreflex und die Netzhaut lag an.

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen Weitwinkel-Funduskamerabilder³ des Kindes mit AP-RPM (24 + 5 Wochen Gestationsalter, Geburtsgewicht 485 g) bei Erstvorstellung im postmenstruellen Alter von 34 Wochen. Abbildung 4 zeigt den Netzhautbefund vor Laserkoagulation der avaskulären Retina, Abbildung 5 das linke Auge vor intravitrealer Injektion von 0,25 mg Ranibizumab in 0,025 ml. In der Abbildung 6 sieht man das rechte Auge einen Tag (obere Bildreihe) und drei Monate (untere Bildreihe) nach Laserkoagulation. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich die RPM mit einer umschriebenen peripheren traktiven Netzhautablösung, die im Verlauf stabil blieb.

² Alle Aufnahmen der Abbildungen 3-7 wurden in der Klinik St. Hedwig durch einen Augenarzt der Universitätsaugenklinik Regensburg angefertigt

³ Die Abbildungen 3- 7 sind Weitwinkel-Fundus Bilder, die mit der Retcam (Retcam 2, Clarity Medical Systems, Pleasanton CA, USA) aufgenommen wurden.

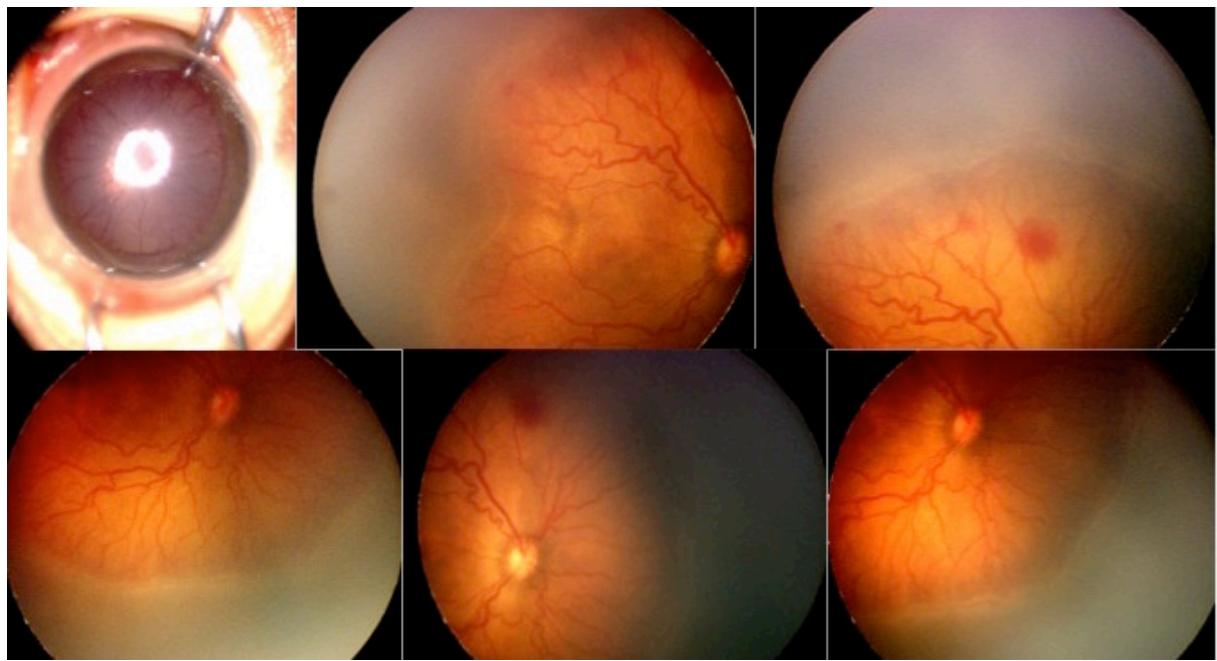


Abbildung 4: Rechtes Auge vor Laserkoagulation

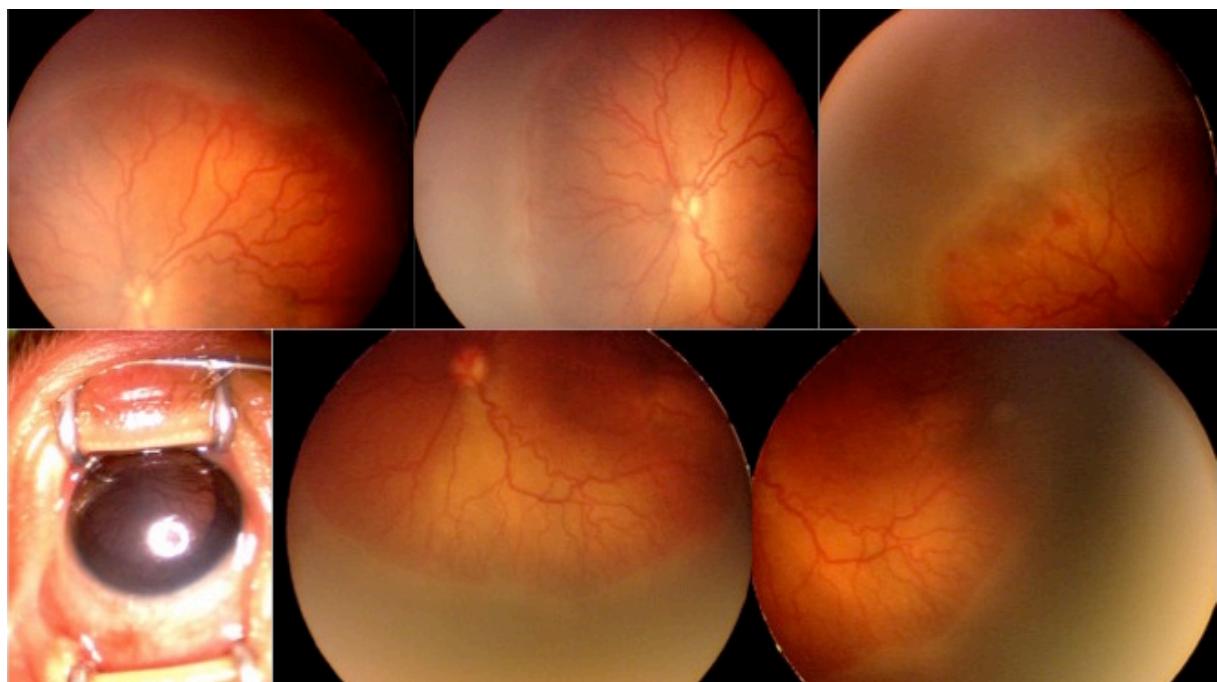


Abbildung 5: Linkes Auge vor intravitrealer Injektion

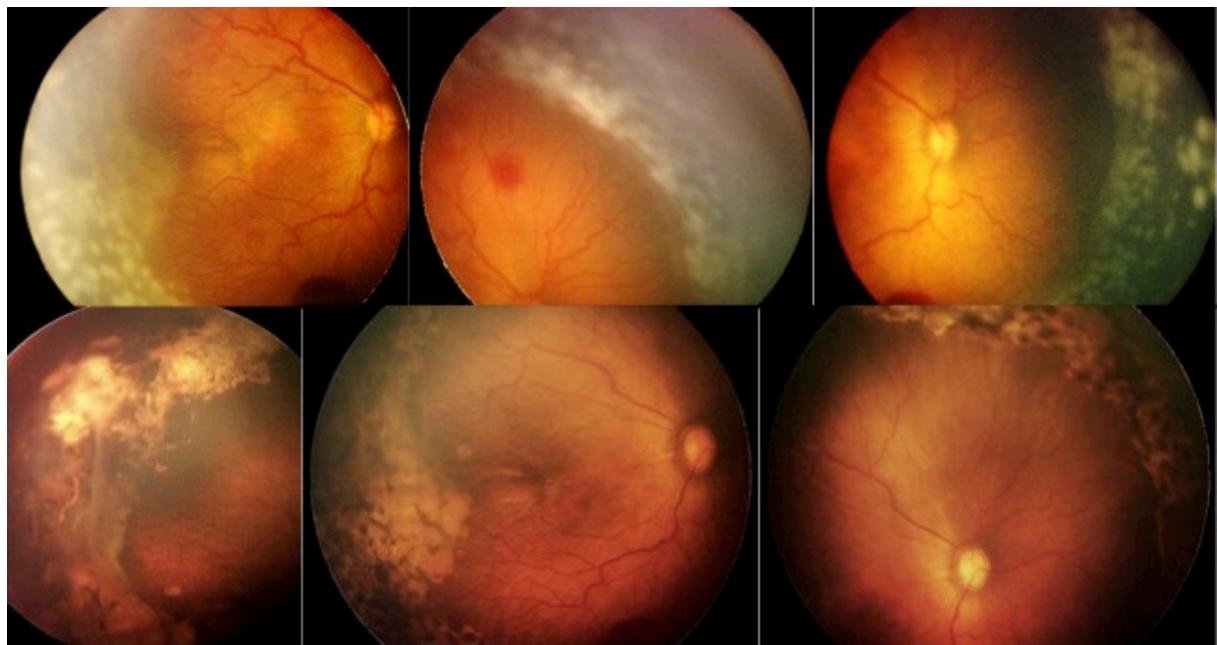


Abbildung 6: Rechtes Auge einen Tag und drei Monate nach Laserkoagulation

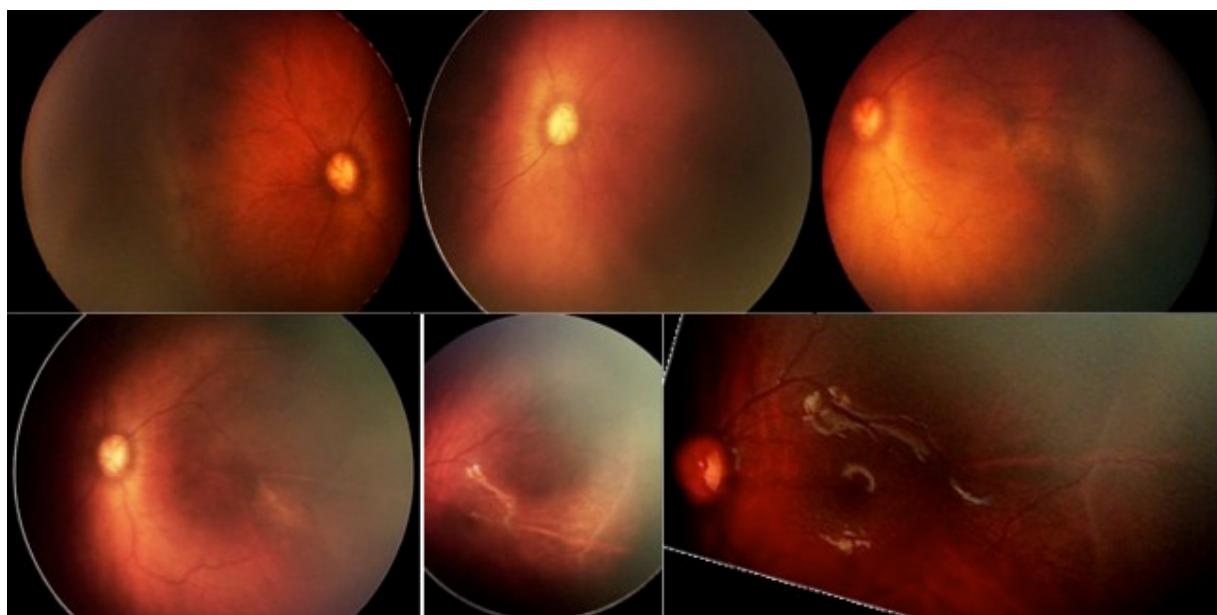


Abbildung 7: Linkes Auge einen Tag und drei Monate nach VEGF-Antikörper-Therapie ⁴

In Abbildung 7 ist das linke Auge einen Tag (obere Bildreihe) und drei Monate (untere Bildreihe) nach intravitrealer Eingabe von VEGF-Antikörpern abgebildet. Es zeigten sich ein signifikanter Rückgang der Plus-Symptomatik am Folgetag (obere Bilderreihe), eine gute Vaskularisation sowie die Rückbildung der Demarkationslinie und der Leiste nach mehreren Monaten (untere Bilderreihe). Hier ist erkennbar, dass nach Therapie mit VEGF-Antikörpern die

⁴ Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature

Vaskularisation über die ursprüngliche Leiste hinweg fortschreitet. Während der Nachbeobachtungszeit entwickelte sich zudem ein deutlicher Makulawallreflex. Diese Bilder wurden teilweise bereits durch Barth et. al [43] 2015 veröffentlicht.

In der VEGF-Antikörper-Gruppe war bei zwei Kindern mit aggressiver, akuter, behandlungsbedürftiger RPM in Zone I oder posteriore Zone II eine erneute Behandlung wegen eines Rezidivs erforderlich. Es wurde bei beiden Kindern eine weitere Injektion von Ranibizumab in der gleichen Dosierung (0,25 mg in 0,025 ml) durchgeführt. Anschließend bildete sich die RPM vollständig zurück. Das aus der Statistik ausgeschlossene Kind wurde nach Applikation von VEGF-Antikörpern (Bevacizumab) zusätzlich im Verlauf gelasert.

3.3. Ergebnisse der applizierten VEGF-Antikörper Gruppe

In diese Gruppe wurden 22 Augen von 12 Kindern eingeschlossen. Davon sind zehn rechte Augen und zwölf linke Augen mit VEGF-Antikörpern injiziert worden. Fünf Kinder aus diesem Kollektiv litten an einer Zone-I-Erkrankung, die anderen sieben an einer posterioren Zone-II-Erkrankung, drei der fünf Kinder mit Zone-I Erkrankung waren von einer akuten posterioren RPM betroffen. Bei allen Kindern dieser Gruppe zeigte sich zusätzliche eine Plus-Disease.

Das mittlere Gestationsalter betrug in dieser Gruppe 26,1 Wochen (Standardabweichung $\pm 2,4$, Spannweite 22,0 - 29,3 Wochen) und das Geburtsgewicht im Mittel 685 g (Standardabweichung ± 282 g, Spannweite 310 - 1240 g). Die Daten der einzelnen Frühgeborenen (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Art des VEGF-Antikörpers sowie die Dosierung, Visus, Refraktion und Nachbeobachtungszeit) sind in Tabellen 2 (Bevacizumab) und 3 (Ranibizumab) aufgelistet.

Bei zehn von zwölf Kindern dieser Gruppe war eine einmalige intravitreale Injektion von VEGF-Antikörpern ausreichend. Die beiden anderen Kinder wurden mit Ranibizumab behandelt. Sie erhielten jeweils eine weitere Injektion des Medikaments in derselben Dosierung (0,25 mg in 0,025 ml).

Neun der Kinder aus diesem Kollektiv entwickelten einen Makulawallreflex. Bei keinem Kind dieser Gruppe kam es zu einer Netzhautablösung, zu weiteren Augenerkrankungen oder

einer anterioren Ischämie. Fünf Säuglinge erlitten eine Gehirnblutung vor der intravitrealen Medikamenteneingabe, ein Frühgeborenes litt unter Mikrocephalie, ein weiteres Kind unter Mikrocephalie und einer zusätzlichen intracerebralen Blutung. Ein Frühgeborenes verstarb zehn Wochen nach der intravitrealen Eingabe von 0,625 mg Bevacizumab an einem Rechts-herzversagen und pulmonaler Hypertonie (im Alter von 45 Wochen postmenstruell, Tabelle 2, Kind Nr. 7). Die Daten zu den Kindern finden sich in Tabelle 2.

Pati ent	Gestatio nsalter	Geburts gewicht	Dosierung	Visus	Refraktion	Nachbeobac htungszeit
1	25+0	497	0,03/0,75	–	R: +1,0 / 2,0 / 20° L: +1,25 / 2,0 / 75°	40
2	26+1	310	0,05/1,25	monokular/binokular: 2,4 cpd (TAC 55 cm)	R: -13 L: -14	60
3	26+0	840	0,03/0,75	Lichtwahrnehmung, fixiert Gegenstände	R: -7,0 / 2,0 / 180° L: -8,0 / 2,5 / 160°	53
4	26+0	730	0,03/0,75	R/L 0,63 cc (Cardiff Cards)	R: -3,75 / 1,25 / 30° L: -6,5 / 1,75 / 140°	45
5	29+2	1240	0,025/0,625	R: 0,5 cc L: 1,0 cc (Lea-Test in 3 m)	R: -4,25 / -0,5 / 25° L: -5,25 / 1,0 / 125°	46
6	29+2	1095	0,025/0,625	R: 0,8 L: 1,0 (Lea-Test in 3 m)	R: +1,25 / 0,25 / 20° L: +1,5 / 0,5 / 28°	46
7	29+2	580	0,025/0,625	–	–	2
8	27+4	910	0,025/0,625	–	–	7
9	27+0	640	0,025/0,625	–	R: -0,75 / 1,25 / 168° L: -0,5 / 3,25 / 156°	–

Tabelle 2: Übersicht der Daten (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Dosierung des Medikaments, Visus, Refraktion, Nachbeobachtungszeit) der mit Bevacizumab behandelten Frühgeborenen

Pati ent	Gestationsal ter	Geburtsge wicht	Dosierung	Visus	Refraktion	Nachbeobach tu ngszeit
10	22+0	440	0,025/0,25	R/L: 3,2 cpd TAC	-	8
11	24+1	530	0,025/0,25	Fixiert Gegenstände	R: -1,5 L: -4,5	23

12	23+3	570	0,025/0,25	Nicht möglich	R: 3,0 / 1,5 / 180° L: -2,0	10
13	24+5	485	0,025/0,25	L: 0,5 (Cardiff Cards)	L: 0 / 1,0 / 60°	24

Tabelle 3: Übersicht der Daten (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Dosierung des Medikaments, Visus, Refraktion, Nachbeobachtungszeit) der mit Ranibizumab behandelten Frühgeborenen

Die Daten der Kinder dieser Gruppe (Nummer 1-8, 10-13) wurden statistisch mit den Daten der Kinder nach Diodenlaserkoagulation verglichen. Das Frühgeborene mit der Nummer 9 wurde aus der Statistik ausgeschlossen, da es zunächst mit intravitrealen VEGF-Antikörpern behandelt und zu einem späteren Zeitpunkt gelasert wurde. Ein Kind mit aggressiv-posteriorer RPM erhielt am rechten Auge als Therapie eine Laserkoagulation und am linken Auge Ranibizumab. Die Daten dieses Kindes finden sich in beiden Tabellen jeweils am Ende (Kind Nummer 13 in Tabelle 3 und Kind Nummer 14 in Tabelle 4). Die RPM bildete sich am linken Auge nach VEGF-Antikörper-Applikation gut zurück. Das rechte Auge hingegen entwickelte eine periphere, umschriebene Netzhautablösung, die sich jedoch im Verlauf stabil zeigte. Diese Ergebnisse wurden bereits von Barth et al. veröffentlicht [43].

3.4. Ergebnisse der Diodenlaserkoagulationsgruppe

Diese Gruppe schließt 26 Augen von 14 Kindern, die mit Diodenlaserkoagulation behandelt wurden, ein. Das mittlere Gestationsalter lag bei 25,1 Wochen (Standardabweichung 1,1, Spannweite 23,0 - 26,7 Wochen), das mittlere Geburtsgewicht bei 641 g (Standardabweichung 191 g, Spannweite 405 - 950 g). Sechs Kinder litten an einer Zone-I-Erkrankung, acht Kinder waren von einer RPM in der posterioren Zone-II betroffen, ein weiteres Kind litt an einer aggressiv-posterioren RPM. Bei 24 Augen wurde eine Plus Disease festgestellt. Bei zwölf Kindern wurde die RPM als Stadium 3, bei einem Kind als Stadium 2 eingestuft. Tabelle 4 enthält die Daten der mit Diodenlaserkoagulation behandelten Kindern mit Angaben von Gestationsalter, Geburtsgewicht, Visus, Refraktion sowie Nachbeobachtungszeit.

Patient	Gestationsalter	Geburtsgewicht	Visus	Refraktion	Nachbeobachtungszeit
---------	-----------------	----------------	-------	------------	----------------------

1	25+2	880	keine Fixation	R: -10,0 / 5,5 / 8° L: -4,5 / 5,5 / 169°	30
2	26+5	735	R/L: 0,8 cc (Lea-Test in 3 m)	R: +1,5 / 1,25 / 180° L: +2,0 / 1,25 / 180°	49
3	23+0	530	–	–	2
4	25+1	440	–	–	2
5	–	–	keine Fixation	R: -2,0 L: -7,0	19
6	25+3	670	R: 0,32 cpd (TAC 55 cm) L: 0,32 cpd (TAC 55 cm)	R: -1,25 / 2,0 / 6° L: -5,25 / 2,0 / 8°	60
7	24+0	810	R: 0,12 L: 0,32 (Lea-Test in 1 m)	R: -11,0 L: -4,0 / 1,5 / 0°	60
8	26+3	950	–	R: -4,0 / 1,0 / 10° L: -5,0	7
9	24+4	405	R: 0,25, L: 0,32 (Lea-Test in 3 m)	R: -11,0 L: -11,5	49
10	23+3	700	R/L: 1,0 cc (in 1 m)	R: +3,0 / 0,5 / 5° L: +3,25 / 0,75 / 45°	2
11	26+0	–	R: 0,4 L: 0,32 (Lea-Test in 3 m)	R: -12,5 / 1,5 / 0° L: -19,5 / 1,5 / 0°	69
12	26+0	–	R: 0,16 L: 0,2 cc (Lea-Test in 3 m)	R: -11,5 / 1,5 / 0° L: -5,0 / 2,0 / 175°	48
13	25+4	450	–	R/L: +4,0	4
14	24+5	485	R: Lichtwahrnehmung	R: -1,0 / 1,5 / 90°	24

Tabelle 4: Übersicht der Daten (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Visus, Refraktion, Nachbeobachtungszeit) der mit Diodenlaserkoagulation behandelten Frühgeborenen

Sieben Kinder aus diesem Kollektiv entwickelten einen biomikroskopisch nachweisbaren Makulawallreflex, bei den anderen konnte dieser nicht sicher nachgewiesen werden.

Bei einem Kind musste nach sechs Tagen eine weitere Laserkoagulation durchgeführt werden, ein Kind wurde mit einer Plombenaufnähung aufgrund einer Ablatio retinae versorgt. Eine weiteres Auge mit weit peripherer, umschriebener Ablatio retinae (Kind Nummer 14) benötigte keine weitere Intervention, da die Ablatio sich im Verlauf stabil zeigte.

Drei Kinder erlitten nach der Geburt eine Gehirnblutung, ein Kind litt unter einer Mikrocephalie, ein weiteres unter Mikrocephalie und Leukomalazie. Nicht bei allen Kindern ist der cerebrale Status bekannt.

Ein Frühgeborenes dieser Gruppe verstarb im Alter von eineinhalb Jahren an Rechtsherzversagen.

Keines der Kinder dieser Gruppe entwickelte weitere Augenerkrankungen, eine anteriore Ischämie, ein Winkelblockglaukom oder sonstige okuläre Folgen der Lasertherapie.

3.5. Vergleich zwischen den Gruppen

3.5.1. Vergleichbarkeit

Die Durchführung eines reproduzierbaren, vergleichbaren Sehtests innerhalb und der Vergleich eines Sehtests zwischen den Gruppen sowie eine statistische Auswertung waren aufgrund der unterschiedlichen zerebralen Entwicklung der Kinder (und der unterschiedlichen Zeitpunkte der Folgeuntersuchungen) nicht verlässlich möglich. Die Ergebnisse der Visusprüfungen und die objektive Refraktion in Zykloplegie sind in Tabelle 2 und 3 beziehungsweise Tabelle 4 aufgeführt.

3.5.2. Sphärisches Äquivalent

Die Therapieform (VEGF-Antikörper Applikation versus Laserkoagulation) hat das sphärische Äquivalent nicht signifikant beeinflusst, wenn man die Nachbeobachtungszeit in die Auswertung miteinbezieht. Auch bei der Korrelation des sphärischen Äquivalents mit der jeweiligen Nachbeobachtungsdauer jedes einzelnen Frühgeborenen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ($R^2 = 0,336$). Die Ergebnisse (Median des sphärischen Äquivalents sowie die 25. und 75. Perzentile) sind in Tabelle 5 dargestellt. Abbildung 8 stellt alle Augen der beiden Therapieformen in Korrelation zur Nachbeobachtungszeit als Streudiagramm dar.

3.5.3. Visusentwicklung

In der VEGF-Antikörper-Gruppe unterschieden sich die Visusmessungen von Wahrnehmung von Lichtschein bei einem Kind bis zu einem Visus von 1,0 (Lea-Karten im Abstand 3 m) bei einem Zwillingspaar. Bei den gelaserten Kindern reichte der Visus von keiner Fixation von Gegenständen bis zu einem Visus von 1,0 (Lea-Karten im Abstand 1 m). Die zugehörigen Daten finden sich in Tabelle 2 und 3, sowie 4.

Einen Strabismus entwickelten fünf Kinder in der VEGF-Antikörper Gruppe und sechs Kinder nach Laserkoagulation. Eine hohe Myopie fand sich in der VEGF-Antikörper Gruppe ebenso wie in der Lasergruppe.

Sphärisches Äquivalent	Median	25. Perzentile	75. Perzentile	p-Wert
Anti-VEGF Gruppe	-3,75	-14,0	1,25	0,528
Laserkoagulations-Gruppe	-5,50	-11,13	1,0	

Tabelle 5: Sphärisches Äquivalent der Nachbeobachtungszeit

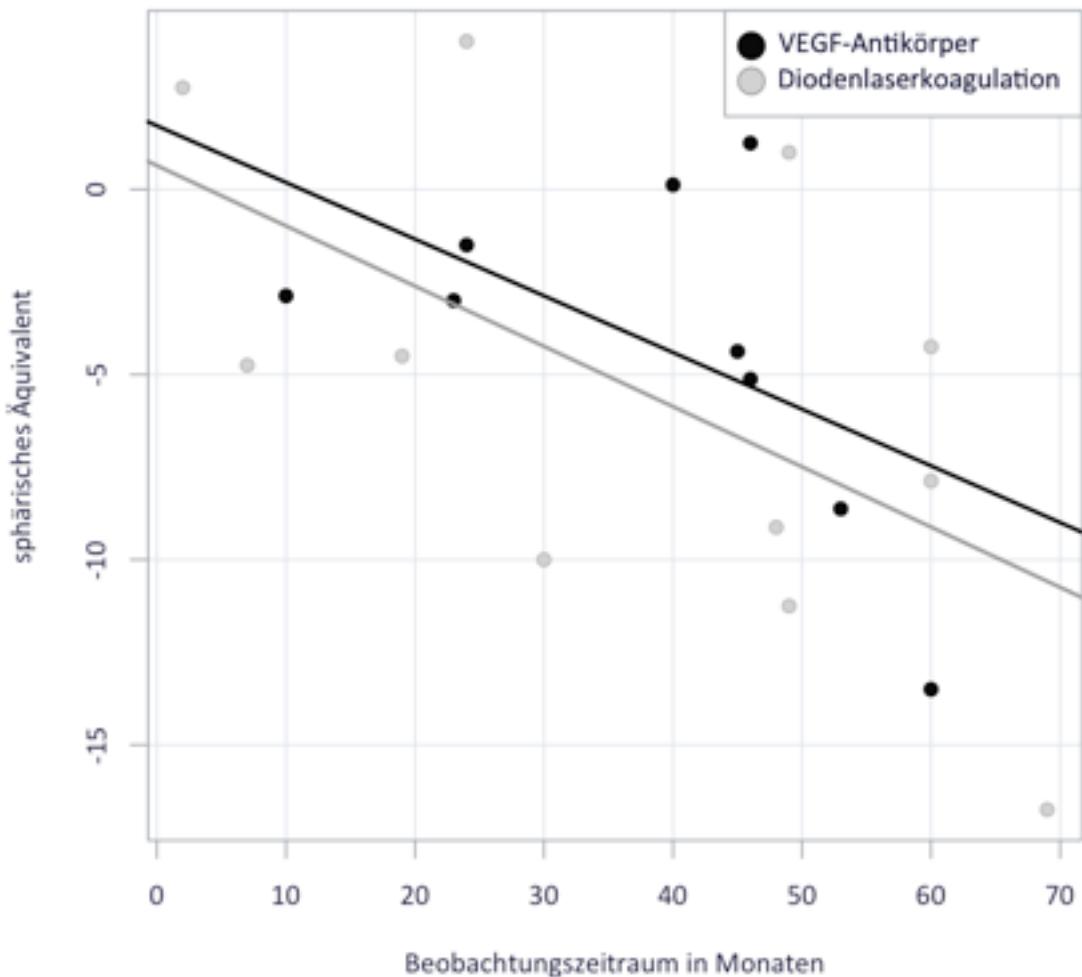


Abbildung 8: Sphärisches Äquivalent im Nachbeobachtungszeitraum: Schwarz dargestellt sind die mit VEGF-Antikörpern behandelten Frühgeborenen, grau die mit Diodenlaserkoagulation behandelten Frühgeborenen.

3.5.4. Funktionelle Entwicklung

Die beste messbare Sehleistung entwickelte ein Zwillingspärchen in der VEGF-Antikörper Gruppe mit einem Visus von 1,0 im Test mit LEA-Karten im Abstand von 3 Metern. Bei diesen beiden Zwillingen (Kinder Nr. 5 und 6 in Tabelle 2) zeigte sich auch in der Optischen Kohärenz Tomografie (OCT) eine gute anatomische Entwicklung. Die Abbildungen 9-12 zeigen die optische Kohärenz Tomografie (OCT) der zentralen Retina im Alter von 3 Jahren und zehn Monaten. Beide Kinder wurden mit einer einzigen Injektion von 0.625 mg Bevacizumab bei einer Stadium 3+ RPM in posteriorer Zone II behandelt. Ein Kind in der Laserkoagulationsgruppe erreichte ebenfalls einen Visus von 1,0, jedoch nur im Abstand von 1m (Metervisus).

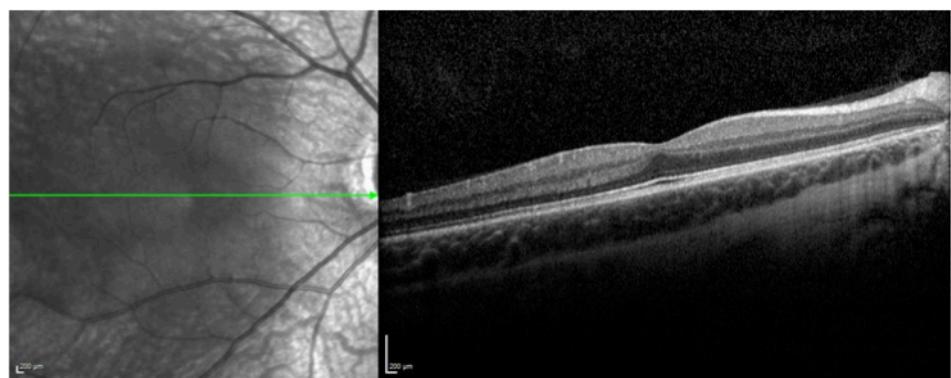


Abbildung 9: OCT rechtes Auge Zwilling 1⁵

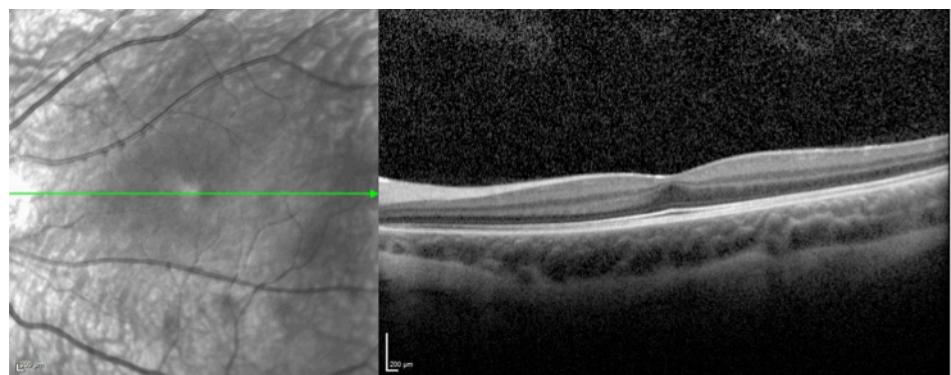


Abbildung 10: OCT linkes Auge Zwilling 1

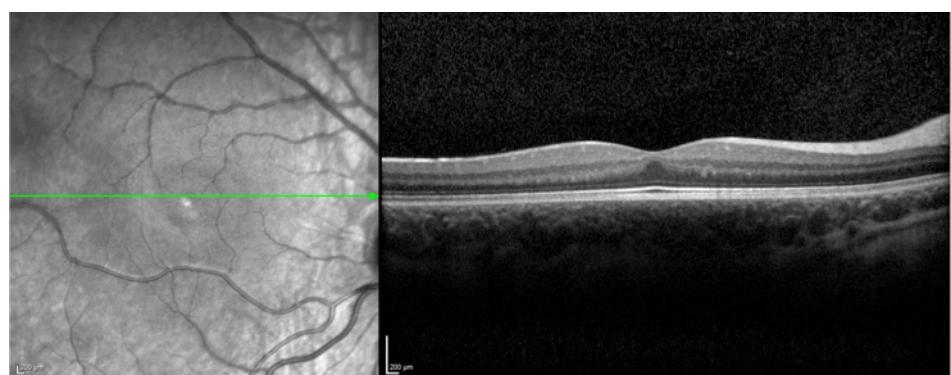


Abbildung 11: OCT rechtes Auge Zwilling 2

⁵ Die dargestellten Bilddateien (2,9-12) stammen aus dem Archiv der Universitätsaugenklinik der Universität Regensburg, indiziert durch Frau Privatdozentin Dr. med. Oberacher-Velten

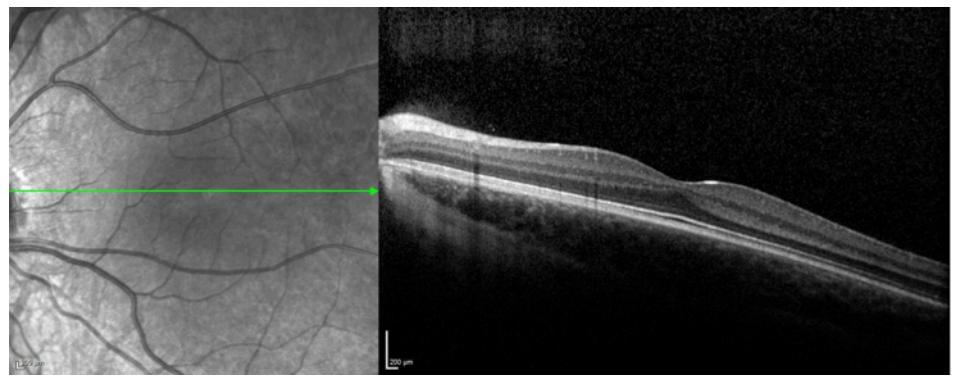


Abbildung 12: OCT linkes Auge Zwilling 2

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse bei behandlungsbedürftiger RPM in Zone I oder posteriorer Zone II nach Therapie mit Diodenlaserkoagulation (14 Kinder) und VEGF-Antikörpern (Bevacizumab, Ranibizumab, 12 Kinder) untersucht.

4.1. Einschluss der akuten-posterioren RPM und retrospektive Analyse

Bis 2009 wurden Kinder mit RPM ausschließlich mit Laserkoagulation therapiert. Die Laserbehandlungen in der vorliegenden Arbeit fanden seit 2001 und dann überlappend zur Therapie mit VEGF-Antikörpern bis 2012 statt. Ein Problem dieser Studie ist, dass die Therapie mit VEGF-Antikörpern oder Laserkoagulation in den beiden Studiengruppen zeitlich versetzt waren.

Die wesentliche Klassifikation zur Einteilung der RPM hat sich während dieser Zeit nicht verändert. Der Begriff AP-RPM (aggressiv-posteriore RPM) wurde jedoch erst im Jahr 2005 eingeführt [44]. In der Lasergruppe ist nur bei einem Kind eine AP-RPM klassifiziert worden.

Die ersten VEGF-Antikörper-Applikationen fanden — nach ausführlicher Aufklärung der Eltern — ab 2009 statt. Nach der Veröffentlichung der ersten erfolgversprechenden Studienergebnisse [20-22] und schließlich der BEAT-ROP-Studie [28] im Jahr 2011, wurde bei denjenigen Kindern, die eine Zone-I-Erkrankung hatten, den Eltern nach ausführlicher Aufklärung über den OFF-Label-Gebrauch zu einer intravitrealen VEGF-Antikörper-Applikation geraten. Bei einer zentralen Zone-II-Erkrankung wurden beide Therapieoptionen ausführlich mit den Eltern besprochen. Daher ist es schwierig, eine zeitgleiche Studie anzusetzen.

4.2. Refraktionsfehler und Myopieentwicklung

Nach therapiebedürftiger RPM kann es zur Entwicklung von Refraktionsfehlern, insbesondere von Myopie und Astigmatismus, kommen.

Harder et al [29] berichten von geringeren Refraktionsfehlern nach intravitrealer Gabe von Bevacizumab im Vergleich zur Laserkoagulation bei behandlungsbedürftiger RPM. Bei einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr zeigte sich eine moderate Myopieentwicklung von 17 % und in 9 % eine hohe Myopie, nach Laserkoagulation in 54 % eine moderate Myopie und in 42 % eine hohe Myopie.

Chen et al. [30] verglichen Refraktionsfehler nach intravitrealer Eingabe von 0,25 mg Ranibizumab und 0,625 mg Bevacizumab bei RPM in posteriorer Zone II. Es zeigte sich in einer einjährigen Nachbeobachtung ein guter Rückgang der RPM mit geringen Refraktionsfehlern. Die Autoren beobachteten jedoch eine größere Anzahl an hohen Myopien nach Therapie mit Bevacizumab als mit Ranibizumab. Als Erklärung dafür diskutieren die Autoren eine mögliche höhere Rate an Apoptose der peripheren Netzhaut nach Applikation von Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab. Eine Studie mit neugeborenen Mäusen zeigte einen Verlust der Zellen der inneren Netzhautschicht, einschließlich der Müllerzellen, Astrozyten und Ganglienzenellen nach Hemmung der VEGF-Rezeptoren 1 und 2 während der Entwicklung der avaskulären Retina [45]. Die längere Halbwertszeit von Bevacizumab im Glaskörperraum [33, 34] könnte eine mögliche Erklärung für die höhere Anzahl von Apoptosen und einer daraufhin folgenden höheren Dysregulation der normalen Sehentwicklung sein.

In der hier vorgestellten Arbeit wurde bei zwei Kindern eine hohe Myopie nach der Applikation von Bevacizumab im Verlauf von 60 beziehungsweise 53 Monaten beobachtet. Die statistische Auswertung des sphärischen Äquivalents und des sphärischen Äquivalents im Verhältnis zur Nachbeobachtungszeit zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Spannweite der Ametropie war jedoch in beiden Gruppen breit, dargestellt in Abbildung 2. Eine hohe Myopie fand sich in der VEGF-Antikörper Gruppe ebenso wie in der Lasergruppe (vergleiche hierzu Kind Nr. 2 in Tabelle 2). Die Kinder mit hoher Myopie nach intravitrealer Eingabe von VEGF-Antikörpern litten alle unter einer zentralen Zone-I-Erkrankung oder einer aggressiv-posterioren RPM.

Auch in der BEAT-ROP-Studie wird von einer geringeren Myopieentwicklung nach intravitreal appliziertem Bevacizumab ($-1,5 \pm 3,42$ Dioptrien für eine Zone-I Erkrankung und $-0,58 \pm 2,53$ Dioptrien für eine Zone-II-Erkrankung) berichtet. Im Vergleich dazu zeigte sich bei der Therapie mit Laserkoagulation innerhalb der Nachbeobachtungszeit von zweieinhalb

Jahren eine höhere Myopieentwicklung ($-8,44 \pm 7,57$ Dioptrien bei einer Zone-I-Erkrankung und $-5,83 \pm 5,87$ Dioptrien bei einer Zone-II-Erkrankung) [28].

Der Grund, warum sich diese Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit anders zeigen, kann nicht endgültig geklärt werden. Eine mögliche Begründung hierfür könnte die bereits erwähnte hohe Variabilität der Refraktion innerhalb der VEGF-Antikörper-Gruppe sein. Eine weitere Erklärung könnte die sehr hohe mittlere Myopie in der Lasergruppe der BEAT-ROP-Folgestudie sein, die trotz einer ähnlichen Nachbeobachtungszeit wie in der hier vorgestellten Arbeit signifikant höher ist [17].

4.3. Funktionelle Entwicklung

Die funktionelle visuelle Entwicklung der in dieser Studie untersuchten Frühgeborenen hängt sehr von der neurologischen und der allgemeinen Entwicklung ab, weshalb sich ein statistischer Vergleich schwierig gestaltet. Zudem kann die Erhebung des Visus eingeschränkt sein, da diese ebenso von der geistigen und allgemeinen Entwicklung sowie von weiteren Erkrankungen abhängig ist.

In der VEGF-Antikörper Gruppe konnte bei einem Zwillingspärchen ein Visus von 1,0 im LEA-Test in 3m nach Injektion von 0.625 mg Bevacizumab bei einer Stadium 3+ RPM in posteriorer Zone II bestimmt werden. Die Abbildungen 9-12 zeigen die gute anatomische Entwicklung in der optische Kohärenztomografie. Zudem entwickelten neun Kinder einen Makulawallreflex, nach Diodenlaser Koagulation nur sieben Kinder. Auch nach Behandlung mit Diodenlaser Koagulation konnte bei einem Kind ein Visus von 1,0 erreicht werden, allerdings im Abstand von 1m.

Die Behandlung mit Diodenlaserkoagulation dient der Verödung von Netzhautarealen, um der Ausschüttung von VEGF zu verhindern. An diesen gelaserten Netzhautarealen entstehen Narben, die zu einem Verlust von funktionsfähigem Gewebe führen können. Diese Folge bleibt bei der Applikation von VEGF-Antikörpern aus.

4.4. Rezidive/Nachbehandlungen

In der Gruppe der mit VEGF-Antikörpern behandelten Kindern musste nur in zwei Fällen ein weiteres Mal therapiert werden. Beide Kinder wurden mit dem gleichen Medikament (Ranibizumab) in der gleichen Dosierung (0,25 mg in 0,035 ml) ein weiteres Mal behandelt, worunter sich der Befund vollständig zurückbildete.

Ein Kind wurde zunächst mit Bevacizumab (0,635 mg in 0,025 ml) behandelt und musste im Verlauf zusätzlich gelasert werden. Diese Daten wurden nicht mit in die statistische Auswertung einbezogen.

Demnach wurden in der VEGF-Antikörpergruppe zwei von vier Kindern, die mit Ranibizumab behandelt wurden, und ein Kind von neun, die mit Bevacizumab behandelt wurden, ein weiteres Mal behandelt. Die Patientenzahl ist jedoch für eine statistische Auswertung eines eventuellen Unterschieds in der Rezidivhäufigkeit nach intravitrealer Applikation der beiden Medikamente Bevacizumab beziehungsweise Ranibizumab zu klein. Die Zahlen der vorliegenden Studie lassen noch keine statistische Vorhersage einer Rezidivrate nach Gabe von Ranibizumab und Bevacizumab bei behandlungsbedürftiger RPM zu. Um hierzu genauere statistisch signifikante Aussagen zur Rezidivrate machen zu können, wäre eine sehr große Fallzahl nötig [46].

Verglichen mit der BEAT-ROP Studie (4 %) [28] ist die Anzahl an Rezidiven in der vorliegenden Arbeit mit 17 % vergleichsweise höher. Mögliche Erklärungen hierfür könnten zum einen die Verwendung von Ranibizumab oder die Tatsache, dass die RPM bei einzelnen Kindern, die aus anderen Krankenhäusern zuverlegt wurden, bereits sehr ausgeprägt war, sein. Auch Wong et al. [47] beschreiben eine höhere Anzahl von Rezidiven nach Verwendung von Ranibizumab im Vergleich zu Bevacizumab. Die Autoren berichten über zehn Augen von sechs Kindern, bei Vorliegen einer „threshold disease“, die mit VEGF-Antikörpern intravitreal behandelt wurden. Sechs Augen wurden dabei mit Ranibizumab (0,25 mg in 0,025 ml) und vier Augen mit Bevacizumab (0,625 mg in 0,05 ml) behandelt. Von diesen sechs mit Ranibizumab behandelten Augen benötigten nach durchschnittlich 5,9 Wochen fünf Augen eine weitere Injektion, wobei nur ein Auge eine Plus-Disease hatte. Die mit Bevacizumab behandelten Augen entwickelten kein Rezidiv. Da die meisten in der Studie von Wong erneut therapierten Augen zum Zeitpunkt der erneuten Injektion keine Plus-Disease hatten, muss die Folgerung,

dass es unter der Therapie mit Ranibizumab zu einer höheren Rezidivrate verglichen mit Bevacizumab kommt, mit Vorsicht behandelt werden.

Im Gegensatz dazu fand eine Untersuchung von Chen et al. [30] keinen signifikanten Unterschied der Wirkung zwischen Ranibizumab und Bevacizumab. Es wurden in dieser Studie 31 Augen mit 0,25 mg Ranibizumab in 0,025 ml und 41 Augen mit 0,625 mg Bevacizumab in 0,05 ml appliziert. Ein mit Bevacizumab behandeltes Auge entwickelte ein Rezidiv, nicht jedoch nach der Therapie mit Ranibizumab, obwohl die Anzahl der Zone-I-Erkrankungen in der Ranibizumab-Gruppe höher war.

4.5. Komplette und inkomplette periphere Vaskularisation

Eine Studie von Tahija et al. [48] untersuchte 20 Augen von zehn unreif geborenen Kindern nach einer intravitrealen Eingabe von Bevacizumab bei einer Zone-I- und posterioren Zone-II-Erkrankung mittels Fluoreszenz-Angiografie. Die Autoren beschreiben einen erfolgreichen Rückgang der RPM in Zone I und posteriorer Zone II, aber bei elf Augen (55 %) zeigte sich im Abstand von zwei Papillendurchmessern zur Ora serrata keine normale Entwicklung der peripheren retinalen Vaskularisation [48].

In der vorliegenden Studie war es nicht möglich, eine Fluoreszenz-Angiografie durchzuführen. Eine inkomplette Vaskularisation konnte einige Monate nach der intravitrealen Eingabe beobachtet werden. Wie weit die Vaskularisation in der Peripherie über die Zeit fortgeschritten ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Bei den Kindern mit verzögter Vaskularisation kam es jedoch in keinem Fall zu Neovaskularisationen oder peripheren Netzhautablösungen.

4.6. Auswahl VEGF-Antikörper (Bevacizumab versus Ranibizumab) und mögliche systemische Nebenwirkungen

Bei der Einführung von VEGF-Antikörpern (Bevacizumab) zur Behandlung der RPM 2009 war zunächst unklar, welche Dosierung sich zur Behandlung der RPM eignet. Bei einem Kind mit sehr unreifem Netzhautbefund und einer Hochrisiko-RPM wurde die Erwachsenendosis des VEGF-Antikörpers (1,25 mg / 0,05 ml) appliziert. Der Grund hierfür war die Notwendigkeit eines schnellen und starken Eingreifens aufgrund des sehr unreifen Netzhautbefundes mit

dem Ziel, eine möglichst schnelle und deutliche Rückbildung der Erkrankung zu erreichen (siehe Abbildung 3).

Nach Veröffentlichung der BEAT-ROP-Studie wurde dann die halbe Erwachsenendosis je Auge angewandt [28]. Seither wird fortlaufend versucht, die applizierte Dosis von VEGF-Antikörpern zu verringern. Dies ist wichtig, da VEGF-Antikörper nicht nur selektiv am Auge wirken. Eine Studie von Sato et al. [40] belegt, dass zwei Wochen nach intravitrealer Eingabe von Bevacizumab der Serumspiegel von VEGF reduziert ist. Hierbei wurden elf Kinder mit behandlungsbedürftiger RPM eingeschlossen und mit Bevacizumab intravitreal an einem oder beiden Augen behandelt. Die Dosierung von Bevacizumab betrug entweder mit 0,25mg oder 0,5mg. Die Serumkonzentrationen von VEGF wurden anschließend einen Tag, eine Woche und zwei Wochen nach Applikation bestimmt. Die Autoren fanden eine Reduktion des Serumspiegels von VEGF von 1628 ± 929 pg/ml auf 427 ± 140 pg/ml (ein Tag nach Applikation), 246 ± 110 pg/ml (eine Woche nach Applikation) 269 ± 157 pg/ml (zwei Wochen nach der Applikation). Weiter findet sich eine statistisch signifikante negative Korrelation von Serumkonzentration von Bevacizumab und VEGF-Spiegel, abhängig von der Menge von appliziertem Bevacizumab (0,25mg oder 0,5mg) [40]. Eine Studie von Carneiro [49] untersucht die Veränderung des VEGF-Plasmaspiegels nach intravitrealer Applikation von Bevacizumab und Ranibizumab bei Erwachsenen mit exsudativer Makuladegeneration. Dabei konnten die Autoren keine signifikante Reduktion der VEGF-Konzentration im Serum 28 Tage nach Verabreichen von Ranibizumab (von 191,36 pg/ml auf 189,97 pg/ml) feststellen, jedoch eine signifikante Senkung von 42% unter Therapie mit Bevacizumab (189,72 pg/ml auf 109,97 pg/ml).

Überträgt man die Daten von Erwachsenen auf Frühgeborene, findet man bei der Gabe von Bevacizumab eine Serum-Halbwertszeit von 20 Tagen, bei der Gabe von Ranibizumab hingegen nur zwei Stunden [33, 34]. In der hier vorgestellten Arbeit wurden die Kinder zwischen 2009 und 2012 mit Bevacizumab als intravitrealem Antikörper therapiert. Zu dieser Zeit gab es Fallberichte [20-22] für die Verwendung von Bevacizumab bei akuter, behandlungsbedürftiger RPM („threshold disease“) jedoch nicht für Ranibizumab.

Aufgrund der geringeren Halbwertszeit [33, 34] von Ranibizumab und der damit potentiell geringeren Nebenwirkungen auf die Entwicklung des Gesamtorganismus wurde im Verlauf

(zwischen 2012 und 2014) der vorliegenden Fallserie der Verwendung von Bevacizumab auf Ranibizumab umgestellt.

Die Zeit, in der VEGF-Antikörper zur Behandlung der RPM appliziert werden, fällt mit wichtigen Entwicklungsphasen von Gehirn, Lunge und Nieren zusammen [41, 42]. Und obwohl die Messung mit einigen möglichen weiteren Einflüssen zusammenhängen kann, muss diese dennoch in Betracht gezogen werden.

Neben der Studie von Sato [40] wurde der Einfluss der intravitrealen Eingabe von VEGF-Antikörpern auf den Serum- und den Plasmaspiegel von VEGF auch in anderen Studien [49-52] beschrieben. In einem Tierversuch mit neugeborenen Ratten wurde eine höhere Serumkonzentration von Bevacizumab gefunden, wenn die Gabe des VEGF-Antikörpers bereits in jüngerem Alter erfolgte [53].

In einer Veröffentlichung von Pertl et al. wurde 24 Studien zur Behandlung der RPM mit VEGF-Antikörpern rückwirkend ausgewertet. Dabei wurden bei acht von insgesamt 585 untersuchten Kindern von systemischen Nebenwirkungen nach intravitreal applizierten VEGF-Antikörpern berichtet (1,4%), wurden jedoch nicht direkt mit der Verabreichung des Medikaments in Verbindung gebracht [54].

4.7. Fazit

Die Verwendung von VEGF-Antikörpern ist eine moderne, vielversprechende alternative Behandlungsmöglichkeit gegenüber der bewährten Diodenlaserkoagulation zur Therapie einer behandlungsbedürftigen RPM und zeigt in der vorliegenden Arbeit gute Ergebnisse. Ein großer Vorteil ist das Ausbleiben einer peripheren Vernarbung durch die Laserkoagulation und die Möglichkeit einer guten visuellen Entwicklung. Zudem kann in den meisten Fällen zur Verabreichung von VEGF-Antikörpern auf eine Vollnarkose verzichtet werden. Oftmals genügt eine Tropfanästhesie oder Sedierung und stellt eine geringere Belastung für die Frühgeborenen und auch die Eltern dar.

Die beiden verwendeten VEGF-Antikörper, Ranibizumab und Bevacizumab, zeigen eine gute Wirksamkeit. Es kann keine sichere Empfehlung für den Vorzug von Ranibizumab gegenüber Bevacizumab gegeben werden, da die Fallzahl in der vorliegende Arbeit dafür zu gering ist.

Ranibizumab weist jedoch in Studien [33, 34] eine deutlich kürzere Serum-Halbwertszeit auf. Die damit verbundenen theoretisch geringeren systemischen Nebenwirkungen sind für das Ausreifen des Organismus der Frühgeborenen von Bedeutung. Die mögliche höhere Zahl an Rezidiven im Vergleich zu Bevacizumab muss in weiteren Studien erforscht werden. Sowohl bei der Verwendung von Ranibizumab als auch von Bevacizumab sollte ein wichtiges Ziel sein, die applizierte Dosis immer soweit als möglich zu reduzieren [55, 56].

Künftig müssen das am besten geeignete Medikament, die geringstmögliche und dennoch wirksame Dosierung sowie mögliche Nebenwirkungen dieser Therapieform in weiteren Studien untersucht werden. Bei jedem Kind müssen individuelle Entscheidungen in gemeinsamer Beratung zwischen den Eltern, Neonatologen und Augenärzten getroffen werden, um eine Verbesserung der Sehleistung und das Abwenden von Erblindung durch die RPM zu erlangen.

5. Zusammenfassung

Die Therapie einer behandlungsbedürftiger RPM ist eine wichtige augenärztliche Aufgabe und gleichzeitig eine große Herausforderung. Zunächst wurde die RPM mit Croytherapie behandelt, im Verlauf jedoch von der Diodenlaserkoagulation und jüngst um die Möglichkeit der Therapie mit VEGF-Antikörpern erweitert. Da sowohl die Cryokoagulation als auch die Diodenlaserkoagulation zu Vernarbungen von Netzhautarealen führen, werden seit 2007 vermehrt VEGF-Antikörper (Bevacizumab, Ranibizumab) zur Therapie der RPM eingesetzt. Zunächst wurde hierzu Bevacizumab, im Verlauf wurde aufgrund einer geringeren Serum-Halbwertszeit bevorzugt Ranibizumab angewandt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die funktionelle und anatomische Evaluation nach intravitrealer Applikation von VEGF-Antikörpern (Bevacizumab oder Ranibizumab) verglichen mit Diodenlaserkoagulation bei einer akuten, behandlungsbedürftigen Retinopathia praematurorum (RPM) in Zone I oder posteriorer Zone II.

Es wurden 26 Kinder in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden 24 Augen von 13 Kindern mit VEGF-Antikörpern (Bevacizumab oder Ranibizumab) therapiert und 28 Augen von 15 Kindern mit einer Diodenlaserkoagulation. Ein Frühgeborenes mit AP-ROP wurde an einem Auge gelasert und am anderen Auge mit VEGF-Antikörpern therapiert. Dieses Kind wurde mit dem jeweiligen Auge in beide Gruppen eingeschlossen. Ein weiterer Säugling wurde zunächst mit VEGF-Antikörpern behandelt und anschließend gelasert, aus der statistischen Analyse jedoch ausgeschlossen.

Die Auswertung beinhaltet die Anzahl an Rezidiven, die anatomische Entwicklung, Sehleistung, eine objektive Refraktion in Cycloplegie und das Vorhandensein eines Makulawallreflexes.

Die Ergebnisse zeigen, dass in der VEGF-Antikörper-Gruppe bei drei Kindern eine weitere Injektion und in der Laser-Gruppe bei einem Kindern eine zweite Behandlung mit Laserkoagulation und bei einem Kind eine eindellende Operation aufgrund einer Netzhautablösung nötig waren.

In der Lasergruppe entwickelten zwei Kinder eine Netzhautablösung, in der VEGF-Antikörper-Gruppe keines. Die objektive Refraktion in Cycloplegie ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Neun von zwölf Kindern entwickelten nach der intravitrealen Injektion von VEGF-Antikörpern einen Makulawallreflex, in der Diodenlaser-Gruppe sieben von vierzehn Kindern.

Es zeigten sich nach Applikation von VEGF-Antikörpern gute anatomische und visuelle Ergebnisse, es kam zu keiner peripheren Vernarbung und zu keinen Nebenwirkungen am Auge oder systemisch, die auf die Verabreichung des Medikamentes zurückzuführen sind.

Die intravitreale Injektion von VEGF-Antikörpern (Bevacizumab oder Ranibizumab) ist eine vielversprechende neue Therapieform bei Typ-I-Retinopathia praematurorum (RPM) in Zone I oder hinterer Zone II und zeigt in der vorliegenden Arbeit vielversprechende Ergebnisse verglichen mit der Diodenlaserkoagulation.

Welcher der beiden verfügbaren VEGF-Antikörper (Bevacizumab oder Ranibizumab) in welcher Dosierung bei RPM die beste Wirkung entfaltet, muss künftig in weiteren Studien erforscht werden. Ziel dabei ist, sowohl ein möglichst gutes Sehvermögen als auch die gute Entwicklung von anatomischen Strukturen bei möglichst geringen Nebenwirkungen zu erreichen, um den Kindern eine auf visueller Ebene eine gute Entwicklung zu ermöglichen.

6. Anhang

6.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 stellt die nach den deutschen Leitlinien vorgegebenen Behandlungsnotwendigkeit der RPM dar [11]	10
Tabelle 2: Übersicht der Daten (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Dosierung des Medikaments, Visus, Refraktion, Nachbeobachtungszeit) der mit Bevacizumab behandelten Frühgeborenen	25
Tabelle 3: Übersicht der Daten (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Dosierung des Medikaments, Visus, Refraktion, Nachbeobachtungszeit) der mit Ranibizumab behandelten Frühgeborenen	26
Tabelle 4: Übersicht der Daten (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Visus, Refraktion, Nachbeobachtungszeit) der mit Diodenlaserkoagulation behandelten Frühgeborenen	28
Tabelle 5: Sphärisches Äquivalent der Nachbeobachtungszeit	30

6.2. Abbildungen

Abbildung 1 Schematische Zeichnung der Zoneneinteilung (I-III) der RPM eines linken Auges. Zone I entspricht dem doppelten Abstand zwischen Papille und Makula, Zone II konzentrisch ausserhalb Zone I, ihr Radius entspricht nasal dem Abstand Papille - Ora serrata, Zone III dem temporalen Randbereich zwischen Zone II und Ora serrata. Die Zahlen 3,6,9,12 geben hierbei die Uhrzeiten	8
Abbildung 2: Optische Kohärenztomografie (OCT): Darstellung der einzelnen Retina-Schichten	17
Abbildung 3: Weitwinkel-Fundus Bilder eines Kindes mit RPM in posteriorer Zone I	21
Abbildung 4: Rechtes Auge vor Laserkoagulation	22
Abbildung 5: Linkes Auge vor intravitrealer Injektion	22
Abbildung 6: Rechtes Auge einen Tag und drei Monate nach Laserkoagulation	23
Abbildung 7: Linkes Auge einen Tag und drei Monate nach VEGF-Antikörper-Therapie	23
Abbildung 8: Sphärisches Äquivalent im Nachbeobachtungszeitraum: Schwarz dargestellt sind die mit VEGF-Antikörpern behandelten Frühgeborenen, grau die mit Diodenlaserkoagulation behandelten Frühgeborenen	31
Abbildung 9: OCT rechtes Auge Zwilling 1	32
Abbildung 10: OCT linkes Auge Zwilling 1	32
Abbildung 11: OCT rechtes Auge Zwilling 2	32
Abbildung 12: OCT linkes Auge Zwilling 2	33

6.3. Literaturverzeichnis

1. Schleussner E: The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztbl Int* 2013;110(13):227-235; quiz 236.
2. **Preterm Birth** [<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>]
3. Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG: Retinopathy of prematurity in practice. I: screening for threshold disease. *Eye (Lond)* 2003;17(2):183-188.
4. Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U: Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol* 1999;83(2):143-150.
5. Jandeck C, Kellner U, Heimann H, Foerster MH: [Screening for retinopathy of prematurity: results of one centre between 1991 and 2002]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222(7): 577-585.
6. Jandeck C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V: [Guidelines for ophthalmological screening of premature infants in Germany]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008;225(2):123-130.
7. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T: Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(5):1217-1228.
8. Muller B, Joussen AM: [Childhood retinal detachment: ROP and myopia]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013;230(9):894-901.
9. Stahl A, Gopel W: Screening and Treatment in Retinopathy of Prematurity. *Dtsch Arztbl Int* 2015;112(43):730-735.
10. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M *et al*: Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(10):5804-5808.
11. Jandeck C: [Guidelines for ophthalmological screening of premature infants]. *Ophthalmologe* 2008;105(1):81-86, 88-90.
12. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative G: Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684-1694.
13. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988;106(4):471-479.
14. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108(2):195-204.

15. Yamashita Y: Studies on retinopathy of prematurity. III. Cryocautery for retinopathy of prematurity. *Rinsho Ganka* 1972;26:385–393.
16. Hunter DG, Repka MX: Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology* 1993;100(2):238-244.
17. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL *et al*: Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(11):1327-1333.
18. Yang CS, Wang AG, Sung CS *et al*: Long-term visual outcomes of laser-treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years. *Eye (Lond)* 2010;24(1): 14-20.
19. Folkman J: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285(21):1182-1186.
20. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR, Jr.: Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28(6):831-838.
21. Kusaka S, Shima C, Wada K *et al*: Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008;92(11):1450-1455.
22. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG *et al*: Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28(3 Suppl):S13-18.
23. Hoff PM, Ellis LM, Abbruzzese JL: Monoclonal antibodies: the foundation of therapy for colorectal cancer in the 21st century? *Oncology (Williston Park)* 2004;18(6):736-741; discussion 742, 745-736.
24. Klettner A: [Age-related macular degeneration - biology and treatment]. *Med Monatschr Pharm* 2015;38(7):258-264; quiz 265-256.
25. Maier MM, Feucht N, Fegert C *et al*: [Intravitreal Ranibizumab Injection for the Treatment of Occult and Classic CNV in Exsudative AMD]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011;228(2):161-167.
26. [<https://www.roche.de/dok/Avastin-reg-Infusionsloesungskonzentrat-fachinfo-0-na-attach.pdf+&cd=4&hl=de&ct=clnk&gl=de>]
27. [https://www.novartis.de/system/files/product-info/355562_RMP_Lucentis_3.pdf]
28. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ: Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603-615.

29. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S *et al*: Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol* 2013;155(6):1119-1124 e1111.
30. Chen SN, Lian I, Hwang YC *et al*: Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: Comparison Between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina* 2015;35(4):667-674.
31. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR: Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology* 2015.
32. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft RG, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands: Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zum Einsatz von Bevacizumab in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie 2011.
33. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM *et al*: Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114(12):2179-2182.
34. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ: Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114(5):855-859.
35. Capone A, Jr., Diaz-Rohena R, Sternberg P, Jr. *et al*: Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1993;116(4):444-450.
36. The Laser ROP Study Group: Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1994;12:154-156.
37. White JE, Repka MX: Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34(2):83-87; quiz 121-122.
38. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA *et al*: A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002;109(5):936-941.
39. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA *et al*: A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002;109(5):928-934; discussion 935.
40. Sato T, Wada K, Arahori H *et al*: Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2012;153(2):327-333 e321.
41. Hard AL, Hellstrom A: On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment - a review. *Acta Paediatr* 2011;100(12):1523-1527.

42. Darlow BA, Ells AL, Gilbert CE, Gole GA, Quinn GE: Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(2):F170-174.
43. Barth T, Hufendiek K, Helbig H, Oberacher-Velten I: [Laser treatment or intravitreal VEGF inhibition for aggressive posterior retinopathy of prematurity?]. *Ophthalmologe* 2015.
44. Jones JG, MacKinnon B, Good WV *et al*: The early treatment for ROP (ETROP) randomized trial: study results and nursing care adaptations. *Insight* 2005;30(2):7-13.
45. Robinson GS, Ju M, Shih SC *et al*: Nonvascular role for VEGF: VEGFR-1, 2 activity is critical for neural retinal development. *Faseb J* 2001;15(7):1215-1217.
46. Jandeck C, Kellner U, Heimann H, Foerster MH: [Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP)]. *Ophthalmologe* 2005;102(1):33-38.
47. Wong RK, Hubschman S, Tsui I: Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina* 2015;35(4):675-680.
48. Tahija SG, Hersheyati R, Lam GC, Kusaka S, McMenamin PG: Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2014;98(4):507-512.
49. Carneiro AM, Costa R, Falcao MS *et al*: Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol* 2012;90(1):e25-30.
50. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA *et al*: Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119(7):1399-1411.
51. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M *et al*: Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2010;94(9):1215-1218.
52. Tolentino M: Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011;56(2):95-113.
53. Wu WC, Lai CC, Chen KJ *et al*: Long-term tolerability and serum concentration of bevacizumab (avastin) when injected in newborn rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3701-3708.
54. Pertl L, Steinwender G, Mayer C *et al*: A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *PLoS One* 2015;10(6):e0129383.

55. Spandau U, Tomic Z, Ewald U *et al*: Time to consider a new treatment protocol for aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Acta Ophthalmol* 2013;91(2):170-175.
56. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC: Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2013.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Helbig möchte ich für das Ermöglichen der vorliegenden Dissertation an der Klinik für Augenheilkunde der Universität Regensburg danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Oberacher-Velten für das Überlassen des Themas, für die gute Zusammenarbeit sowie der intensiven Betreuung während der Datenerhebung, Auswertung und des Verfassens der Promotionsarbeit.

Herrn Zeman danke für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Meinem Mann Florian, meinen lieben Kindern Ferdinand, Luise und Pauline, meinen Eltern und Geschwistern, sowie meinen verstorbenen Großeltern danke ich für ihre Liebe und Unterstützung.

