

Ophthalmologie

<https://doi.org/10.1007/s00347-020-01170-x>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft
Gesellschaft
für AugenheilkundeRetinologische
Gesellschaft
German Retina SocietyBVA
Berufsverband
der Augenärzte
Deutschlands e.V.Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)¹ · Retinologische
Gesellschaft e. V. (RG)² · Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)³¹ München, Deutschland² Freiburg, Deutschland³ Düsseldorf, Deutschland

Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Anti-VEGF-Therapie der Frühgeborenenretinopathie

Stand: 18.05.2020

Kernaussagen

1. Behandlungskriterien

Die Kriterien für eine Behandlungsbedürftigkeit der Frühgeborenenretinopathie („retinopathy of prematurity“ [ROP]) sind vom geplanten Therapieverfahren unabhängig. Die Untersuchungen sollen entsprechend der aktuellen Leitlinie der Fachgesellschaften [27] erfolgen. Die Anti-VEGF-Therapie der ROP sollte nur an Zentren erfolgen, die auch über die Möglichkeit der ROP-Therapie mittels Laserkoagulation verfügen.

Diese Leitlinie erscheint auch in der *Zeitschrift Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Der Stiftung *European Foundation for the Care of Newborn Infants* (EFCNI, München; Silke Mader, Dr. rer. nat. Johanna Pfeil) wurde als Patientenvertretung die Möglichkeit zur Stellungnahme gegeben, und diese wurde bei der Erstellung berücksichtigt.

2. Stadienabhängige Therapie

Bei behandlungsbedürftiger ROP [27] bis Stadium 3 mit Plus-Symptomatik soll entweder eine Lasertherapie oder eine Anti-VEGF-Therapie durchgeführt werden. Für ROP in Zone I und aggressive posteriore ROP (AP-ROP) liegen Daten zur Überlegenheit der Anti-VEGF-Therapie gegenüber der Lasertherapie vor. Bei ROP im Stadium 4 und 5 soll eine Anti-VEGF-Therapie nicht durchgeführt werden, da dadurch in einigen Fällen eine Zunahme der vitreoretinalen Traktionen induziert wird.

3. Kombinations- und sequenzielle Therapie

Die zeitgleiche Kombination einer Anti-VEGF-Therapie mit einer Lasertherapie als Erstbehandlung der ROP soll nicht erfolgen. Allerdings kann ein sequenzielles Vorgehen sinnvoll sein, z. B. Lasertherapie bei Reaktivierung nach initialem Ansprechen auf Anti-VEGF-Therapie oder Lasertherapie verbliebener avas-

kulärer Netzhautareale nach Anti-VEGF-Therapie.

4. Unzureichendes Ansprechen und Reaktivierung

Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Anti-VEGF-Therapie soll, um eine Akkumulation der VEGF-Hemmer mit einer dann möglicherweise erhöhten systemischen Exposition zu vermeiden, keine erneute Medikamenteneingabe innerhalb der ersten 4 Wochen durchgeführt werden. In diesen Fällen kann bei persistierenden Behandlungskriterien eine Lasertherapie erwogen werden. Bei Reaktivierung der ROP nach initial gutem Ansprechen soll bei Wiederauftreten der Behandlungskriterien [27] erneut therapiert werden, wobei sowohl eine Wiederholung der Anti-VEGF-Therapie als auch eine Lasertherapie angewandt werden können.

einem solchen Fall eine schriftliche Übergabe aller relevanten Behandlungsdaten erfolgen. Hierzu kann der dargestellte ROP-Pass verwendet werden (■ **Abb. 1**).

Langtext

1. Einleitung und Definitionen

Diese Stellungnahme dient der Bewertung der klinischen Evidenz zum Einsatz der intravitrealen Injektion der VEGF-Inhibitoren Bevacizumab (Avastin®, Roche, Basel, Schweiz), Ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basel, Schweiz) und Aflibercept (Eylea®, Bayer, Leverkusen) in der Therapie der ROP, insbesondere in Abgrenzung zur etablierten Laserkoagulation der avaskulären Netzhautareale. Zum Einsatz anderer VEGF-hemmender Medikamente bei der ROP liegen bisher kaum klinische Daten vor, sodass hierzu im Rahmen dieser Stellungnahme keine Aussage getroffen werden kann.

Von den genannten 3 Medikamenten besitzt aktuell lediglich Ranibizumab in einer Dosierung von 0,2 mg eine Zulassung zur Therapie der ROP. Bevacizumab und Aflibercept stellen eine Off-label-Anwendung bei der ROP dar, wobei sich Aflibercept aktuell in einer Phase-III-Studie befindet, die eine zukünftige Indikationserweiterung für Aflibercept zur Folge haben könnte. Klinische Daten zu funktionellen Ergebnissen, Langzeitverläufen sowie möglichen lokalen und systemischen unerwünschten Wirkungen liegen mittlerweile für Bevacizumab und Ranibizumab in größerem Umfang vor, für Aflibercept in geringerer Zahl.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den 3 Medikamenten ist, dass Bevacizumab und Aflibercept nach intravitrealer Applikation eine längere systemische Halbwertszeit aufweisen als Ranibizumab. Für Bevacizumab und Aflibercept gibt es Hinweise auf eine Suppression der systemischen, also im peripheren Blut gemessenen VEGF-Aktivität über Monate nach einmaliger intravitrealer Injektion bei ROP [9, 11]. Für Ranibizumab scheint dies aufgrund der sehr viel kürzeren systemischen Halbwertszeit nicht der Fall zu sein [3, 22, 23]. Dies ist wichtig für die Beurteilung der

systemischen Sicherheit der Therapie, da eine systemische VEGF-Suppression zumindest theoretisch eine Beeinflussung von VEGF-abhängigen Prozessen der Gewebe- und Organreifung darstellen kann, wie z. B. der Neurogenese und der Lungenreifung (s. Abschn. 4.3). Allerdings liegen bislang keine Daten vor, die einen solchen negativen Effekt einer systemischen VEGF-Suppression eindeutig belegen.

Unabhängig von der Wahl des Medikaments stellt die generelle Abwägung zwischen Anti-VEGF- und Lasertherapie eine wichtige Grundsatzentscheidung bei der Therapie der ROP dar. Diese Therapieentscheidung sollte nur nach eingehender Abwägung der Argumente in Bezug auf den individuellen Patienten, in enger Abstimmung mit den behandelnden Neonatologen und nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung der Eltern erfolgen. Dabei soll auch die Bereitschaft der Eltern für langfristige Nachkontrollen nach einer möglichen Anti-VEGF-Therapie berücksichtigt werden (s. Abschn. 4.1). Um die freie Auswahl der bestmöglichen Therapieoption für den individuellen Patienten zu ermöglichen und da in einigen Fällen eine ergänzende Lasertherapie nach erfolgter Anti-VEGF-Therapie erforderlich werden kann, sollte die Anti-VEGF-Therapie nur an spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die auch über die Möglichkeit und ausreichende Erfahrung zur Durchführung einer Laserbehandlung der ROP verfügen.

1.1 Einteilung der ROP

Die Einteilung der ROP (Zonen und Stadien) sowie die Definition von Plus-Symptomatik und AP-ROP richten sich nach der *International Classification of Retinopathy of Prematurity* (ICROP) in ihrer jeweils aktuellsten Fassung, momentan die revidierte Fassung von 2005 [19]. Eine erneute Aktualisierung wird gerade erarbeitet.

1.2 Behandlungsbedürftigkeit der ROP

Die Kriterien für eine Behandlungsbedürftigkeit der ROP sind in der „Leitlinie

zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen“ von DOG, RG und BVA unter Federführung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrischer Intensivmedizin (GNPI) in ihrer aktualisierten Fassung aus dem Jahr 2020 definiert [27].

1.3 BEAT-ROP-Studie

Aufbauend auf einer Reihe von Fallberichten und unkontrollierten Fallserien untersuchte die Studie „Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity“ (BEAT-ROP) an 150 Kindern erstmals prospektiv und randomisiert die Wirkung von Bevacizumab im Vergleich zur konventionellen Lasertherapie. Dabei wurden die Rezidivraten nach einmaliger Behandlung bis zu einem postmenstruellen Alter von 54 Wochen verglichen [16]. Es zeigte sich bei ROP in Zone I ein statistisch signifikanter Vorteil der Bevacizumab-Therapie gegenüber der Lasertherapie (Rezidivrate 6% vs. 42%), während bei ROP in der posterioren Zone II kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar war. Funktionelle Daten aus der Nachbeobachtung der behandelten Kinder der BEAT-ROP-Kohorte zeigen eine Reduktion der ROP-assoziierten Myopieentwicklung nach Behandlung mit Bevacizumab verglichen mit Lasertherapie ([6], s. Abschn. 4.4).

1.4 CARE-ROP-Studie

Die Studie „Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity“ (CARE-ROP) untersuchte prospektiv und randomisiert die Therapie der ROP mit Ranibizumab in den 2 verschiedenen Dosierungen 0,2 mg und 0,12 mg [22]. Grund für die Wahl von Ranibizumab als Anti-VEGF-Medikament war die im Vergleich zu Bevacizumab deutlich kürzere systemische Halbwertszeit mit einem dadurch möglicherweise reduzierten Risiko negativer systemischer Effekte [3, 12]. Mit 0,2 mg (40% der Erwachsenenendosis) und 0,12 mg Ranibizumab (24% der Erwachsenenendosis) wurden zudem niedrigere Dosierungen als in der BEAT-ROP-

Tab. 1 Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Laser- und Anti-VEGF-Therapie. (Tabelle mod. nach CME-Artikel „Therapie der Frühgeborenen-Retinopathie“ von Fr. Dr. M. Grundel [28])

Lasertherapie	Vorteile	Keine Eröffnung des Augapfels und somit kein Risiko einer Endophthalmitis Definitive Therapie meist mit einem Behandlungstermin möglich
	Nachteile	Zeitaufwendiger Eingriff, der meist in Narkose durchgeführt werden muss Hohe Expertise des behandelnden Arztes erforderlich Längere Dauer bis zum Eintritt des Therapieeffekts Unwiederbringliche Zerstörung der äußeren Netzhautbereiche mit möglichen Gesichtsfeldeinschränkungen
Anti-VEGF-Therapie	Vorteile	Kurze Behandlungsdauer Durchführung auch ohne Narkose möglich Ausvaskularisierung der Netzhaut möglich, infolgedessen möglicherweise keine Gesichtsfeldeinschränkung Reduktion der ROP-assoziierten Myopieentwicklung
	Nachteile	Endophthalmitisrisiko Nachlassende Wirkung mit der Zeit, bei Reaktivierung der ROP erneute Injektionen oder sekundäre Lasertherapie notwendig Späte Rezidive möglich, somit langfristige, regelmäßige Nachkontrollen erforderlich

Studie (0,625 mg Bevacizumab, 50 % der Erwachsenenendosis) untersucht.

Der primäre Endpunkt der CARE-ROP-Studie war der Behandlungserfolg zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Behandlung. Beide Studienarme zeigten eine hohe Erfolgsrate mit 93 % bzw. 94 % aller nach Protokoll behandelten Patienten. Allerdings traten auch Reaktivierungen der Erkrankung nach Behandlung auf, die mittels im Protokoll erlaubter Re-Injektionen der Studienmedikation behandelt wurden. Das Ausmaß der verbliebenen peripheren avaskulären Netzhautareale wurde aufgrund der schwierigen Untersuchbarkeit nur bei einem Teil der Augen bewertet. In keinem der beiden Studienarme fand sich eine Suppression systemischer VEGF-Spiegel durch die Behandlung. Daten zur Nachkontrolle nach 1, 2 und 5 Jahren stehen noch aus.

1.5 RAINBOW-Studie

Die Studie „Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely With Retinopathy of Prematurity“ (RAINBOW) war eine von der Firma Novartis durchgeführte Studie zum prospektiv randomisierten Vergleich von Ranibizumab in 2 verschiedenen Dosierungen (0,1 mg und 0,2 mg) mit Lasertherapie in der Behandlung der ROP [23]. Die Studie rekrutierte weltweit 225 Kinder mit

behandlungsbedürftiger ROP. Die Einschlusskriterien waren mit ROP 1+, 2+ und 3+/- in Zone I, ROP 3+ in Zone II und AP-ROP sehr breit und entsprechen den deutschen Kriterien einer Behandlungsindikation bei ROP. Der Anteil der Augen mit ROP in Zone I betrug 38 %, in Zone II 62 %. Eine Fotodokumentation des Netzhautbefundes war nicht obligatorisch, wurde aber für die überwiegende Zahl der Augen durchgeführt.

Die Ergebnisse der RAINBOW-Studie zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Behandlung ergaben einen Behandlungserfolg bei 80 % der mit 0,2 mg Ranibizumab behandelten, 75 % der mit 0,1 mg Ranibizumab behandelten und 66 % der mit Laser behandelten Kinder. Bei ROP in Zone I betrug die Erfolgsrate der 3 Behandlungsarme 68 %, 70 % und 61 %, bei Zone II 88 %, 78 % und 69 %. Die insgesamt niedrigeren Erfolgsraten verglichen mit der CARE-ROP-Studie mögen einerseits in den bei einer globalen Studie unterschiedlichen Standards in der neonatalen Intensivmedizin, andererseits in der Definition der Erfolgskriterien begründet sein. Als Behandlungserfolg wurde nur gewertet, wenn die behandelten Patienten (i) den primären Endpunkt (24 Wochen nach Behandlung) erlebten, (ii) keine aktive ROP zum primären Endpunkt vorlag, (iii) keine Behandlung der ROP außer der Studientherapie erfolgt war und (iv) keine negativen strukturellen

Veränderungen der Netzhaut vorlagen. Zu diesen negativen strukturellen Veränderungen zählten beispielsweise Verziehungen der Makula („macular dragging“, „macular fold“) und andere Veränderungen, die einen Einfluss auf die Sehfähigkeit haben können, wie beispielsweise eine Netzhautablösung (ROP Stadium 4 und 5) und retrolentale Membranen. Die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines Behandlungserfolgs gemäß diesen Kriterien lag bei Behandlung mit 0,2 mg Ranibizumab statistisch 2,19-fach höher als nach Lasertherapie (Odds Ratio). Das 95 %-Konfidenzintervall für diesen Wert betrug 0,99–4,82, der *p*-Wert 0,051. Damit verfehlte die Studie knapp den prädefinierten *p*-Wert von 0,05 für statistische Signifikanz zum Nachweis einer Überlegenheit von Ranibizumab gegenüber Lasertherapie.

Die Ergebnisse der RAINBOW-Studie führten im September 2019 zur Zulassung von Ranibizumab in der Dosierung 0,2 mg für die Behandlung der ROP in den Stadien 1+, 2+, 3+/- in Zone I, ROP 3+ in Zone II und AP-ROP, also allen Stadien, die von der deutschen ROP-Leitlinie als behandlungsbedürftig eingestuft werden. Da in der RAINBOW-Studie auch Re-Injektionen im Falle von behandlungsbedürftigen Reaktivierungen der Erkrankung erlaubt waren, sind auch diese nach einem therapiefreien Intervall von mindestens 28 Tagen von der Zulassung abgedeckt.

Ähnlich wie zuvor schon die CARE-ROP-Studie fand auch die RAINBOW-Studie keine messbare Suppression systemischer VEGF-Spiegel nach Behandlung mit Ranibizumab. In beiden Studien wurden nicht bei allen Patienten die VEGF-Spiegelmessungen durchgeführt. Teilweise fanden sich auch schon vor Injektion niedrige VEGF-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze. Daten zur ophthalmologischen und pädiatrischen Nachkontrolle der Studienpatienten nach 1, 2 und 5 Jahren stehen noch aus.

1.6 FIREFLEYE-Studie

Die Studie *Aflibercept for Retinopathy of Prematurity – Intravitreal Injection Versus Laser Therapy* (Firefleye) ist eine aktuell in der Rekrutierung befindliche Phase-

III-Studie der Firma Bayer zur Therapie der ROP mit Aflibercept im Vergleich zur Laserbehandlung. Es werden weltweit insgesamt 113 Kinder eingeschlossen. Die Indikation zur Behandlung umfasst alle Stadien, die auch von der RAINBOW-Studie eingeschlossen wurden, sowie darüber hinaus das Stadium 2+ in Zone II, welches nach Daten der ETROP-Studie ebenfalls eine Behandlungsindikation darstellen kann [4]. Ergebnisse der Fireflye-Studie liegen derzeit noch nicht vor.

2. Therapieempfehlungen

Bezüglich der Art der therapeutischen Intervention kann es keine allgemeingültige Empfehlung zur Wahl zwischen Laser- und Anti-VEGF-Therapie geben. Es müssen vielmehr jedes Mal die verschiedenen Vor- und Nachteile der beiden Therapieoptionen in Bezug auf die Situation des individuellen Patienten gegeneinander abgewogen werden (■ Tab. 1).

2.1 ROP in Zone II (Stadium 3+)

Die ROP im Stadium 3+ in Zone II stellt die mit Abstand häufigste Behandlungsindikation in Deutschland dar [13, 25]. Die Zone II wird in die posteriore (zentrale) und die anteriore (periphere) Zone II unterteilt, wobei die Grenze zwischen anteriorer und posteriorer Zone II als Linie um die Papille mit einem Radius entsprechend dem dreifachen Abstand zwischen Papille und Fovea definiert ist. In den BEAT-ROP- und CARE-ROP-Studien wurden Kinder mit Erkrankung in Zone II nur dann eingeschlossen, wenn die ROP in der posterioren Zone II lokalisiert war [16, 22]. In der BEAT-ROP-Studie bestand in der posterioren Zone II hinsichtlich der Rezidivrate zwar eine Tendenz zugunsten der Bevacizumab-Therapie, aber kein statistischer Unterschied zwischen Bevacizumab- und Lasertherapie, sodass beide Behandlungsformen hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit als ähnlich wirksam angesehen werden können.

Die RAINBOW-Studie unterschied nicht zwischen posteriorer und anteriorer Zone II. Die Ergebnisse der RAINBOW-Studie zeigen eine höhe-

re Rate an erfolgreicher Behandlung für 0,2 mg Ranibizumab (88 % Behandlungserfolg) versus Lasertherapie (70 % Behandlungserfolg) für ROP im Stadium 3+ in Zone II. Die Gründe für die im Vergleich zu anderen Studien geringe Erfolgsrate der Lasertherapie ist zumindest teilweise in der anspruchsvollen Definition des Behandlungserfolges begründet, welcher unter anderem auch das Vorliegen ungünstiger struktureller Veränderungen als Misserfolg werte (auch bei Vorliegen eines ansonsten kontrollierten Krankheitsgeschehens).

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

Die ROP in Zone I unterscheidet sich von der ROP in Zone II durch ein schlechteres Ansprechen auf die Lasertherapie mit einer deutlich höheren Rate von unzureichendem Therapieansprechen oder Reaktivierung nach Therapie sowie möglicherweise sogar durch unterschiedliche zugrunde liegende Krankheitsprozesse. Im Gegensatz zur posterioren Zone II zeigte sich in der BEAT-ROP-Studie für die Zone I eine signifikant niedrigere Rezidivrate nach Bevacizumab-Therapie verglichen mit Laserkoagulation (6 % vs. 42 %).

Auch die RAINBOW-Studie (38 % ROP in Zone I) fand eine tendenziell höhere Rate an erfolgreicher Behandlung mit Ranibizumab gegenüber Laser (68 % vs. 61 %), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,051$). Ein direkter Vergleich der Erfolgsraten der beiden Studien ist nicht möglich, da sowohl die Einschlusskriterien als auch die Endpunkte sehr unterschiedlich definiert waren. So wurden in der BEAT-ROP-Studie ausschließlich Erkrankungen im Stadium 3 eingeschlossen, in der RAINBOW-Studie dagegen alle Stadien in Zone I mit Plus-Symptomatik sowie zusätzlich Stadium 3 in Zone I ohne Plus-Symptomatik und AP-ROP.

Zu bedenken ist, dass bei einer Lasertherapie in Zone I große Netzhautareale behandelt werden müssen, die dadurch in funktionsloses Narbengewebe umgewandelt werden. Im Gegensatz dazu erlaubt die Anti-VEGF-Therapie eine Fortsetzung der Vaskularisierung der

peripheren Netzhaut und damit zumindest theoretisch die Ausbildung funktionalen neuronalen Gewebes. Erhebungen des Deutschen Retina.net-ROP-Registers zeigen, dass die Anti-VEGF-Therapie mittlerweile die fast ausschließlich verwendete Therapie der Wahl bei behandlungsbedürftiger ROP in Zone I sowie bei AP-ROP geworden ist [25].

2.3 ROP im Stadium 4 bis 5

In fortgeschrittenen Stadien der ROP mit eindeutig nachgewiesener traktiver Abhebung der Netzhaut (Stadium 4 und 5) soll eine Anti-VEGF-Therapie nicht durchgeführt werden, da mehrere Fallberichte nach Anti-VEGF-Therapie in einer solchen Situation die rasche Entstehung einer ausgeprägten traktiven Vitreoretinopathie mit Zunahme der Netzhautabhebung beschrieben haben, ähnlich dem bekannten Effekt einer intravitrealen VEGF-Inhibition bei proliferativer diabetischer Retinopathie mit traktiven Veränderungen. Stattdessen kann insbesondere im Stadium 4 eine chirurgische Behandlung mittels eindellender Verfahren oder Vitrektomie in spezialisierten Zentren sinnvoll sein.

3. Durchführung der Therapie

3.1 Aufklärung der Eltern

Die Anti-VEGF-Therapie der ROP ist ein intraokularer Eingriff mit einem Risiko für okuläre und systemische unerwünschte Wirkungen. Daher soll sie nur nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Eltern erfolgen. Inhalte eines solchen Aufklärungsgesprächs können sein: injektionsbedingte Risiken der Behandlung, wie z. B. Endophthalmitis, Vor- und Nachteile von Anti-VEGF- und Lasertherapie, Unterschiede der Anti-VEGF-Medikamente, Ablauf der Behandlung und die Notwendigkeit regelmäßiger Nachkontrollen. Dabei soll auf laienverständliche Formulierungen geachtet werden.

3.2 Medikamente

Ranibizumab stellt aktuell das einzige für die Behandlung der ROP zugelassene Me-

dikament dar. Seine Wirksamkeit wurde in prospektiven Studien nachgewiesen [22, 23]. Im Regelfall ist eine einzelne IVOM ausreichend. In Einzelfällen mit einer Reaktivierung der Erkrankung sind aber auch wiederholte IVOMs notwendig.

Auch für Bevacizumab ist die Wirksamkeit bei ROP durch prospektive Studien belegt [16]. Allerdings stellt der Einsatz von Bevacizumab bei ROP eine Off-Label-Anwendung dar. Dieser Aspekt soll im Aufklärungsgespräch berücksichtigt werden. Hinweise auf eine Wirksamkeit bei ROP existieren auch für andere VEGF-Hemmer wie Aflibercept, allerdings stehen hier Ergebnisse größerer prospektiver Studien noch aus. Die verschiedenen Medikamente unterscheiden sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften (s. Abschn. 4.3).

3.3 Dosierung

Ranibizumab ist für die Behandlung der ROP in einer Dosierung von 0,2 mg in 0,02 ml (entsprechend 40 % der Erwachsenenendosis) zugelassen, die sich in den RAINBOW- und CARE-ROP-Studien als wirksam erwiesen hat [22, 23]. Um eine exakte Abmessung des geringen Injektionsvolumens zu ermöglichen, sollte laut Fachinformation eine zu diesem Zweck entwickelte Injektionsspritze (Visisure[®], Novartis) verwendet werden.

Bevacizumab wird zur Therapie der ROP in den meisten bisherigen Studien wie z. B. der BEAT-ROP-Studie in einer Dosierung von 0,625 mg in 0,025 ml (50 % der Erwachsenenendosis) eingesetzt [16]. In einer Dosis-Deeskalationsstudie zur Bevacizumab-Therapie bei ROP zeigte sich selbst für eine Dosierung von 0,004 mg (0,3 % der Erwachsenenendosis) noch ein initiales Therapieansprechen bei 90 % der damit behandelten Augen [24]. Langzeitverläufe für diese Dosierung liegen bislang noch nicht vor. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die optimale Dosis von Bevacizumab bei ROP möglicherweise deutlich niedriger als 0,625 mg liegt. Höhere Dosierungen als 0,625 mg Bevacizumab (50 % der Erwachsenenendosis) oder 0,20 mg Ranibizumab (40 % der Erwachsenenendosis) sollen nicht verwendet werden, um das potenzielle Risiko

systemischer unerwünschter Wirkungen nicht zu erhöhen.

3.4 Anästhesie

Die IVOM kann in Tropfanästhesie, in Kombination mit einer Sedierung oder in Intubationsnarkose, jeweils unter anästhesiologischer oder neonatologischer Aufsicht durchgeführt werden.

3.5 Desinfektion

Entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften für die Durchführung von intravitrealen Injektionen soll, wenn es der Allgemeinzustand des Kindes erlaubt, die Anti-VEGF-Therapie bei ROP in einem OP-Saal oder Eingriffsraum durchgeführt werden, um das Risiko einer Endophthalmitis zu reduzieren [10]. Povidon-Iod kann bei Frühgeborenen durch vermehrte Jodabsorption eine Hypothyreose induzieren [1, 26]. Für das in Octenisept[®] (Schülke & Mayr, Norderstedt) enthaltene Phenoxyethanol werden mögliche neurotoxische Effekte in Frühgeborenen diskutiert [26]. Deshalb soll die Hautdesinfektion der Lider und periokulären Haut mit jodfreien Desinfektionsmitteln (z. B. Octenidin 0,1 % ohne Phenoxyethanol) statt mit Povidon-Iod erfolgen. Octenidin als Einzelsubstanz kann vom Hersteller von Octenisept[®] bezogen und in Apotheken zu einer 0,1 %igen Lösung verarbeitet werden.

Die Desinfektion der Bindehaut soll entweder ebenfalls mit jodfreien Substanzen (z. B. Polihexanid) oder mit Povidon-Iod erfolgen. Für die Verwendung von Povidon-Iod bei der Bindehautdesinfektion spricht die vergleichsweise geringe Jodexposition durch die kleine Schleimhautfläche und die kurze Expositionszeit bei Wiederausspülen sowie die nachgewiesenermaßen gute Wirksamkeit von Povidon-Iod in der Endophthalmitisprophylaxe. Ausreichende Evidenz für eine Empfehlung liegt nicht vor. Die Entscheidung sollte in Absprache mit dem betreuenden Neonatologen erfolgen, auch um diesem bei Verwendung von Povidon-Iod die Möglichkeit für eine postoperative Kontrolle der Schilddrüsenwerte zu geben.

3.6 Limbusabstand

Für die Injektion wurde in den bisher veröffentlichten Studien meist ein Limbusabstand von 1,0–2,0 mm verwendet, der als gute Orientierung für eine sichere Pars-plana-Injektion bei Frühgeborenen gelten kann. Da die Breite der Pars plana im letzten Trimenon sowohl mit dem Alter als auch mit der Bulbuslänge stark ansteigt [7], sollten das postmenstruelle Alter und der Reifegrad des individuellen Kindes bei der Wahl des Limbusabstands im Rahmen der oben genannten Grenzen mit berücksichtigt werden. Bei der Vermessung des Spenderauges eines Frühgeborenen mit einem PMA von 36 + 1 Wochen zeigte sich ein optimaler Injektionsbereich in 1,5–2,0 mm Limbusabstand [12]. Bei jüngeren Frühgeborenen kann dieser Wert geringer sein. Im Regelfall, möglicherweise mit Ausnahme von sehr jungen oder sehr alten Frühgeborenen, stellt ein Limbusabstand von 1,5 mm einen guten Richtwert für die Injektion dar. Möglich ist auch eine transilluminationsgesteuerte Abstandsfindung [18]. Zur Injektion soll eine 30- oder 31-Gauge-Injektionsnadel von maximal 13 mm Länge verwendet werden. Unmittelbar nach erfolgter Anti-VEGF-Therapie soll eine Funduskontrolle erfolgen.

3.7 Simultane Kombination von Laser- und Anti-VEGF-Therapie

In Einzelfallstudien wird über positive Effekte einer Kombinationstherapie von Laser- und Anti-VEGF-Therapie berichtet, wobei jedoch aufgrund des Fehlens von Kontrollen keine vergleichenden Aussagen in Bezug auf die Monotherapie möglich sind. Da sich aber durch eine geeignete Monotherapie von entweder Laser- oder Anti-VEGF-Therapie bereits in den meisten Fällen ein ausreichender Therapieerfolg erreichen lässt, ist eine simultane Kombinationstherapie zur Steigerung des Therapieeffekts im Regelfall nicht notwendig. Eine Kombinationstherapie würde außerdem die Nachteile beider Monotherapien addieren, insbesondere die laserinduzierte Destruktion der peripheren Netzhaut und die potenziellen systemischen unerwünschten Wirkungen einer Anti-

VEGF-Therapie. Da die Lasertherapie zu einer vorübergehenden Störung der äußeren Blut-Retina-Schranke führt, wird zudem spekuliert, dass es bei einer Kombinationstherapie eventuell zu einem vermehrten Austreten der VEGF-Hemmer in die Zirkulation, verbunden mit einem erhöhten Risiko systemischer unerwünschter Wirkungen, kommen könnte. Bis zum Vorliegen von entsprechenden Studienergebnissen erscheint somit aus den genannten theoretischen Erwägungen insbesondere bei der Ersttherapie der ROP eine simultane Kombination von Laser- und Anti-VEGF-Therapie gegenüber der Monotherapie nicht empfehlenswert. Allerdings kann ein sequenzielles Vorgehen sinnvoll sein, z. B. die Lasertherapie bei Reaktivierung nach initialem Ansprechen auf Anti-VEGF-Therapie oder die Lasertherapie verbliebener avaskulärer Netzhautareale nach Anti-VEGF-Therapie.

4. Nachkontrollen und Langzeitfolgen

4.1 Nachkontrollen

Nach erfolgter Anti-VEGF-Therapie soll zum Ausschluss behandlungsassoziierter Komplikationen mindestens eine Kontrolle in den ersten 4 Tagen nach der Injektion stattfinden. Da es sich bei der Anti-VEGF-Therapie um einen intraokularen Eingriff handelt, muss bei dieser Kontrolle besonders auf Zeichen einer Endophthalmitis geachtet werden. Zur Beurteilung eines Vorderkammerreizzustandes kann eine Handspaltlampe verwendet werden. Darüber hinaus sollen zumindest orientierend der Augendruck und die retinale Perfusion kontrolliert sowie eine Linsenverletzung und eine Netzhautablösung mittels Fundoskopie in Mydriasis ausgeschlossen werden.

Anschließend sollen weitere, regelmäßige und langfristige Folgeuntersuchungen zur Kontrolle des Therapieeffekts mit Regression der Erkrankung und zum Screening auf eine mögliche spätere Reaktivierung der ROP erfolgen. Eine solche Reaktivierung kann nach Anti-VEGF-Therapie noch deutlich später als nach Lasertherapie auftreten und ist bis zu einem postmenstruellen Alter von

69 Wochen bzw. 35 Wochen nach Anti-VEGF-Therapie beschrieben [8, 15]. Dauer und Frequenz der Nachkontrollen sollen sich nach dem klinischen Befund richten und sind in der Leitlinie der Fachgesellschaften zum ROP-Screening in der Neufassung von 2020 definiert [27]. Um auch bei einem Wechsel des betreuenden Ophthalmologen und/oder Pädiaters nach Anti-VEGF-Therapie die lückenlosen Nachkontrollen sicherzustellen, soll in einem solchen Fall eine schriftliche Übergabe aller relevanten Behandlungsdaten einschließlich des empfohlenen Zeitpunkts der nächsten Kontrolle an die Eltern erfolgen. Hierfür kann der abgebildete ROP-Pass verwendet werden (▣ **Abb. 1**). Die Eltern sollen auf die Wichtigkeit der termingerechten Fortsetzung der Kontrolluntersuchungen hingewiesen werden.

4.2 Therapie bei unzureichender Regression oder Reaktivierung der ROP

Bei der Beurteilung einer erneuten Behandlungsbedürftigkeit der ROP nach bereits erfolgter Therapie muss zwischen der Situation eines unzureichenden Ansprechens auf die primäre Therapie mit unzureichender Regression der ROP und einer Reaktivierung der ROP nach initial gutem Ansprechen auf die primäre Therapie unterschieden werden.

Bei unzureichender Regression der ROP nach einer primären Therapie soll eine Zweittherapie erfolgen. Nach primärer Anti-VEGF-Therapie soll, unter anderem abhängig vom zeitlichen Abstand zur vorangegangenen Injektion, entschieden werden, ob eine Wiederholung der Anti-VEGF-Therapie oder der Wechsel auf eine andere Therapieform sinnvoll ist. Eine Re-Injektion innerhalb von 28 Tagen soll nur dann erfolgen, wenn Zweifel daran bestehen, dass die initial verabreichte Medikamentendosis den Glaskörperraum erreicht hat und dort in ausreichender Menge verblieben ist [2]. In allen anderen Fällen soll innerhalb von 28 Tagen keine erneute Anti-VEGF-Therapie, sondern eine Lasertherapie durchgeführt werden, um eine Akkumulation der VEGF-Hemmer mit einer dann möglicherweise erhöhten

systemischen Exposition zu vermeiden. Nach primärer Lasertherapie kann die Zweittherapie in einer Ergänzung der Lasertherapie in noch nicht ausreichend koagulierten avaskulären Arealen oder, insbesondere bei bereits maximaler Laserkoagulation, in einer sekundären Anti-VEGF-Therapie bestehen.

Bei einer Reaktivierung der Erkrankung nach initial gutem Ansprechen auf eine primäre Therapie soll eine Zweittherapie durchgeführt werden, sobald die Kriterien für eine Behandlungsbedürftigkeit [27] erneut erfüllt sind. Als Zweittherapie nach einer primären Anti-VEGF-Therapie kann entweder eine Lasertherapie oder, wenn die letzte IVOM mehr als 28 Tage zurückliegt, eine erneute Anti-VEGF-Therapie erfolgen. Laut Fachinformation von Ranibizumab können innerhalb von 6 Monaten bis zu 3 IVOMs pro Auge verabreicht werden. Eine Reaktivierung der ROP nach Lasertherapie mit zwischenzeitlich ruhigem Netzhautbefund ist ungewöhnlich. Vielmehr handelt es sich in diesen Fällen meist um eine sog. „smoldering disease“, also eine Erkrankungsaktivität, die nie ganz zur Ruhe gekommen ist. In diesen Fällen sollte, insbesondere bei bereits maximaler Laserkoagulation, eine zusätzliche Anti-VEGF-Therapie erfolgen.

4.3 Neurologische Entwicklung

Bevacizumab und Aflibercept führen nach IVOM bei ROP zu einer Suppression auch der systemischen VEGF-Aktivität über mehrere Monate [9, 11]. Der Effekt von Ranibizumab auf die systemische VEGF-Aktivität ist verglichen mit Bevacizumab und Aflibercept wesentlich geringer ausgeprägt [3]. Da verschiedene Organentwicklungsprozesse des Frühgeborenen, z. B. von Lunge und Gehirn, VEGF-abhängig sind, werden mögliche Risiken für Entwicklungsstörungen durch eine systemische VEGF-Suppression nach intravitrealer Anti-VEGF-Therapie diskutiert, die aber bisher nicht nachgewiesen wurden. In retrospektiven Studien zum Vergleich der neurologischen Entwicklung von Bevacizumab- und Laser-behandelten Frühchen unterscheiden sich bereits die Ausgangsparameter der beiden Be-

handlungsgruppen so signifikant, dass eine Vergleichbarkeit der Behandlungsergebnisse nicht gegeben ist [14, 17]. Prospektive kontrollierte Studien liegen hierzu bislang nicht vor. Bei aktuell fehlender Evidenz bleibt es somit dem Behandler überlassen, inwiefern er das potenzielle Risiko für die neurologische Entwicklung in seine Auswahl des Medikaments miteinbezieht.

4.4 Myopieentwicklung

Die ROP ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer hochgradigen Myopie assoziiert, wobei Ausprägungsgrad von ROP und Myopie korreliert sind [20]. Die ROP-assoziierte Myopie ist in der Regel keine Achsenmyopie, sondern geht mit einem steileren Hornhautradius und einer größeren Linsendicke einher, möglicherweise bedingt durch eine Fehlentwicklung des Vorderabschnitts [5]. Eine ablativ Therapie der avaskulären Netzhautareale kann zwar die ROP wirkungsvoll behandeln, hat aber keinen Einfluss (weder positiv noch negativ) auf die Myopieentwicklung [21]. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Therapie mit Bevacizumab neben dem positiven Effekt auf die ROP auch eine signifikante Reduktion der Myopieentwicklung [6]. Auch wenn die ROP-assoziierte Myopie in der Regel nicht mit einer Achslängenerhöhung einhergeht, gibt es negative Folgen einer solch hohen Myopie, wie z. B. Brillenabhängigkeit und mögliche Amblyopieentwicklung, sodass dieser Aspekt der Anti-VEGF-Therapie in die Entscheidung zur Auswahl des Therapieverfahrens der ROP miteinbezogen werden sollte.

Korrespondenzadresse

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)

Platenstr. 1, 80336 München, Deutschland
geschaeftsstelle@dog.org

Redaktionskomitee. Prof. Dr. med. Tim U. Krohne, Bonn/Köln (federführend)

Prof. Dr. med. Andreas Stahl, Greifswald (federführend)

Dr. med. Teresa Barth, Regensburg

Prof. Dr. med. Bernd Bertram, Aachen

Prof. Dr. med. Nicolas Feltgen, Göttingen

Prof. Dr. med. Ulrich Kellner, Siegburg

Prof. Dr. med. Wolf A. Lagrèze, Freiburg

Prof. Dr. med. Birgit Lorenz, Gießen

PD Dr. med. Amelie Pielen, Hannover

Prof. Dr. med. Armin Wolf, Ulm

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Siehe [Tab. 2](#) im Anhang.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Anhang

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Tab. 2 Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Stellungnahme, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Teresa Barth	Nein	Novartis	Nein	Nein	CARE-ROP-Studie	Nein	DOG, DKVB	Moderat
Prof. Bernd Bertram	Versorgungsverwaltungungen in NRW, Gutachterkommission der AK Nordrhein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ärztammer Nordrhein: Mitglied des Vorstandes, Mitglied in den Ausschüssen Befehrsordnung, ärztliche Gebührenordnung, Kooperation der Gesundheitsberufe und der Versorgungssektoren, Delegierter beim Dt. Ärztetag, KV Nordrhein: Mitglied der Vertreterversammlung, Stellvertretendes Mitglied des Beratenden Fachausschusses Fachärzte der KBV, 2. Vorsitzender des Berufsverbands der Augenärzte Deutschland e. V., Mitglied des Gesamtpräsidium der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Sprecher der Leitlinienkommission von DOG und BVA, Sprecher der Makulakommission von DOG und BVA, Sprecher der Kommission für Weiter- und Fortbildung von DOG und BVA, Sachverständiger in AG des Gemeinsamen Bundesausschusses: Sehhilfen, OCT, Hornhautvernetzung	Keine
Prof. Nicolas Feltgen	Bayer, Roche	Roche	Bayer, Novartis, Roche, Allergan, Almera, Heidelberg	-	Bayer, Novartis, Apellis Roche, Chengdu Kanghong	Bayer, Roche	Vorstand Retinologische Gesellschaft, Mitglied im DOG Gesamtpräsidium, BVA	Gering
Prof. Ulrich Kellner	Grünenthal, Roche	Bayer Health	-	-	Bayer Health, Novartis, Samsung	-	Mitgliedschaft: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. <i>Thema/ Bezug zur LL: JA</i> Vereinigung operierender Augenärzte (Vorsitzender), Association for Research in Vision & Ophthalmology, International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, International Society for Genetic Eye Disease and Retinoblastoma, Pro Retina Deutschland e. V. (Wiss.-Bed. Beirat)	Gering

Tab. 2 (Fortsetzung)

	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Stellungnahme, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Tim U. Krohne	Roche	Alimera, Novartis	Alimera, Allergan, Bayer, Novartis, Roche	-	Bayer, Novartis	-	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Association of Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), European Society of Retina Specialists (EURETINA), Deutsche Retinologische Gesellschaft (RG), Bundesverband Deutscher Ophthalmochirurgen (BDOC)	Moderat
Prof. Wolf Lagréze	Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim	Santhera	-	-	-	Mitgliedschaft: DOG, BVA, EUNOS, Bielschowsky-Gesellschaft, ARVO, ISER	Keine
Prof. Birgit Lorenz	-	Novartis	Novartis	-	-	-	Mitglied: BVA, DOG Wissenschaftlicher Beirat Pro Retina, Arbeitskreis für klinische Fragen Pro Retina	Gering
PD Dr. Amelie Pielen	Roche Pharma AG, Novartis Pharma GmbH	Novartis Pharma GmbH, Bayer AG	Bayer AG, MVZ der Klinik Dardene GmbH, Bayer VITAL GmbH, ADCD Augen Diagnostik & Congresse Detmold GmbH, Novartis Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, BVA, Pharm Allergan GmbH	Novartis Pharma GmbH, Bayer AG	Novartis Pharma GmbH, Roche, Chengdu Kanghong, Boehringer Ingelheim, Bayer, Bioeq	-	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), Retinologische Gesellschaft (RG), Vereinigung der Norddeutschen Augenärzte e.V.	Moderat
Prof. Andreas Stahl	-	Novartis, Bayer	Allergan, Bayer, Novartis	-	Novartis Bayer	-	Mitglied DOG, Mitglied des Vorstands der Retinologischen Gesellschaft (RG) Deutschland	Moderat
Prof. Armin Wolf	Novartis, Bayer	Novartis, Bayer, Alimera	Novartis, Bayer	Novartis, Bayer	Novartis, Bayer	-	Mitglied DOG, BVA	Moderat

Literatur

- Aitken J, Williams FLR (2014) A systematic review of thyroid dysfunction in preterm neonates exposed to topical iodine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 99:F21–F28. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303799>
- Andrassi-Darida M, Mais C, Stieger K, Lorenz B (2019) Fluorescence angiography-assisted management of recurrences in aggressive posterior retinopathy of prematurity (APROP) after Intravitreal monotherapy with 0.312 mg Bevacizumab. *Klin Monbl Augenheilkd*. <https://doi.org/10.1055/a-1012-1999> (online im Druck)
- Avery RL, Castellarin AA, Steidle NC et al (2014) Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 98:1636–1641. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305252>
- Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative G (2003) Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 121:1684–1694
- Garcia-Valenzuela E, Kaufman LM (2005) High myopia associated with retinopathy of prematurity is primarily lenticular. *J AAPOS* 9:121–128. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2004.12.018>
- Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL et al (2014) Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 132:1327–1333. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2772>
- Hairston RJ, Maguire AM, Vitale S, Green WR (1997) Morphometric analysis of pars plana development in humans. *Retina* 17:135–138. <https://doi.org/10.1097/00006982-199703000-00009>
- Hu J, Blair MP, Shapiro MJ et al (2012) Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 130:1000–1006. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.592>
- Huang C-Y, Lien R, Wang N-K et al (2018) Changes in systemic vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of aflibercept in infants with retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256:479–487. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3878-4>
- Jaisle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU et al (2005) Recommendation for the implementation of intravitreal injections—statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). *Klin Monbl Augenheilkd* 222:390–395. <https://doi.org/10.1055/s-2005-858231>
- Kong L, Bhatt AR, Demny AB et al (2015) Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:956–961. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15842>
- Krohne TU, Aisenbrey S, Holz FG (2012) Current therapeutic options in retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie* 109:1189–1197. <https://doi.org/10.1007/s00347-012-2618-8>
- Larsen PP, Bründer M-C, Petrak M et al (2018) Screening for retinopathy of prematurity: Trends over the past 5 years in two German university hospitals. *Ophthalmologie* 115:469–475. <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0675-3>
- Lien R, Yu M-H, Hsu K-H et al (2016) Neurodevelopmental outcomes in infants with retinopathy of prematurity and Bevacizumab treatment. *PLoS ONE* 11:e148019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148019>
- Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ (2016) Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal Bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology* 123:1845–1855. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.04.028>
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007374>
- Morin J, Luu TM, Superstein R et al (2016) Neurodevelopmental outcomes following Bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3218>
- Patel CK, Walker NJ, Kam JK (2010) A new, theoretically safer method of intravitreal injection of bevacizumab in progressive retinopathy of prematurity using scleral trans-illumination. *Br J Ophthalmol* 94:1107–1109. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.162156>
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005) The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 123:991–999. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.7.991>
- Quinn GE, Dobson V, Repka MX et al (1992) Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 99:329–340. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31968-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31968-2)
- Quinn GE, Dobson V, Siatkowski R et al (2001) Does cryotherapy affect refractive error? Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. *Ophthalmology* 108:343–347. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00527-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00527-3)
- Stahl A, Krohne TU, Eter N et al (2018) Comparing alternative Ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 172:278–286. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4838>
- Stahl A, Lepore D, Fielder A et al (2019) Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 394:1551–1559. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31344-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31344-3)
- Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF et al (2020) Short-term outcomes after very low-dose intravitreal Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.0334>
- Walz JM, Bemme S, Reichl S et al (2018) Treated cases of retinopathy of prematurity in Germany: 5-year data from the Retina.net ROP Registry. *Ophthalmologie* 115:476–488. <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0701-5>
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2007) Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g: Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl* 50:1265–1303. <https://doi.org/10.1007/s00103-007-0337-0>
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V. (BVKJ), Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. und Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) (2020) Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen: Gemeinsame Empfehlung von Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V. (BVKJ), Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. und Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/024-010.html>. Zugegriffen: 17.07.2020
- Grundel M, Bründer MC, Stahl A, Grundel B. Therapie der Frühgeborenenretinopathie. In Vorbereitung.