

C. Jandeck¹
U. Kellner^{1,2}
H. Heimann¹
M. H. Foerster¹

Frühgeborenenretinopathie-Screening: Ergebnisse eines Zentrums zwischen 1991 und 2002

Screening for Retinopathy of Prematurity: Results of One Centre between 1991 and 2002

Zusammenfassung

Hintergrund: Analyse der Inzidenz der Frühgeborenenretinopathie (RPM), des Schweregrades und des Behandlungszeitpunkts für ein retinologisches Zentrum der Tertiärversorgung. **Patienten und Methode:** Zwischen 1991 und 2001 wurden 666 Säuglinge mit einem Gestationsalter (GA) < 33 Wochen oder einem Geburtsgewicht (GG) < 1501 g prospektiv erfasst und augenärztlich untersucht. Eine Koagulationsbehandlung wurde bei Erreichen der Schwellenkriterien zur Therapie, in Anlehnung an die „Cryo-ROP“-Studie, durchgeführt. Alle Säuglinge wurden bis zum Erreichen eines stabilen Netzhautbefundes kontrolliert. **Ergebnisse:** Das GA bzw. das GG der 666 Säuglinge betrug im Mittel $28,5 \pm 2,3$ Wochen bzw. 1180 ± 372 g. Mittleres GA und GG nahmen im Beobachtungszeitraum ab. Eine Veränderung in der Inzidenz der RPM ließ sich nicht nachweisen. 460 Säuglinge (69,1%) entwickelten keine pathologische Netzhautveränderung. Die maximale Netzhautveränderung am schlechteren Auge war bei 51 Säuglingen (7,6%) das Stadium 1, bei 59 (8,9%) das Stadium 2 und bei 62 (9,3%) das Stadium 3 unterhalb der Schwellenkriterien zur Behandlung. 34 (5,1%) Säuglinge wurden koaguliert. Ein Stadium 3 mit nachfolgender Behandlung trat im Mittel mit 36,5 postmenstruellen bzw. mit 10,7 Lebenswochen auf. Der Behandlungszeitpunkt korrelierte besser mit der Lebenswoche als mit der postmenstruellen Woche. Kein Kind wurde vor 7 Lebenswochen bzw. 32 postmenstruellen Wochen be-

Abstract

Purpose: The aim of this study was to analyse the results of retinopathy of prematurity (ROP) screening, stage of disease and time of treatment from one tertiary care centre. **Patients and methods:** Between 1991 and 2001, 666 infants with a gestational age (GA) < 33 weeks or birth weight (BW) less than < 1501 g were examined. Coagulation treatment was performed in accordance with the Cryo-ROP study, after reaching the threshold. All infants were followed-up until a stable retinal situation was reached. **Results:** Mean GA of the 666 infants was 28.5 ± 2.3 weeks. Mean BW was 1180 ± 372 g. During the years of screening, the GA and BW significantly decreased, but no significant change in the yearly incidence of ROP was detected. 460 (69.1%) of the infants did not develop any stage of ROP. Maximum stage of ROP in the worse eye was stage one in 51 (7.6%) infants, stage two in 59 (8.9%) infants and stage three below threshold in 62 (9.3%) infants. 34 (5.1%) infants were treated with coagulation treatment. Mean time of treatment was 36.5 weeks postmenstrual age, or 10.7 weeks postnatal age. Postnatal age showed a better correlation to treatment time than postmenstrual age. No infant was treated before seven weeks of life and not before 32 weeks postmenstrual age. **Conclusion:** In spite of the increasing survival of children with lower GA and BW the incidence of ROP has not increased, and the incidence of ROP in our centre appears to be comparable to other international studies. In contrast to the

Institutsangaben

¹ Universitätsaugenklinik, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin
² RetinaScience, Bonn

Korrespondenzadresse

PD Dr. Claudia Jandeck · Universitätsaugenklinik, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin · Hindenburgdamm 30 · 12200 Berlin · Tel.: ++ 49/30/84 45 23 31 · Fax: ++ 49/30/84 45 44 50 · E-mail: claudia.jandeck@charite.de

Anmerkung

In Auszügen als Vortrag gehalten auf der 102. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Berlin 2004

Eingegangen: 9.2.2005 · Angenommen: 25.5.2005

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2005; 222: 577 – 585 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-858429
ISSN 0023-2165

handelt. **Schlussfolgerung:** Durch das Überleben immer unreifer Kinder kam es in diesem Patientengut zu einer Abnahme des mittleren GA und GG. Eine Veränderung in der Inzidenzrate der RPM ließ sich jedoch nicht nachweisen. Die Behandlungsinzidenz entspricht im Wesentlichen der anderer internationaler Studien. Im Gegensatz zu der „Cryo-ROP“-Studie ließ sich eine bessere Korrelation des Behandlungszeitraums mit dem postnatalen Alter als mit dem postmenstruellen Alter nachweisen. Alle behandlungsbedürftigen Befunde wurden durch die aktuellen Screening-Leitlinien zeitgerecht erfasst.

Schlüsselwörter

RPM Screening · RPM-Inzidenz · Behandlungszeitpunkt · Behandlungsalter

Die Frühgeborenenretinopathie (RPM) kann je nach Ausprägung zur Erblindung führen. Durch eine Therapie zum optimalen Zeitpunkt kann das Erblindungsrisiko signifikant reduziert werden [4]. Da diese Erkrankung trotz verbesserter neonatologischer Intensivmedizin insgesamt bei 27–40% aller Kinder unter 1500 g Geburtsgewicht [6, 18, 34] entsteht, bleibt sie weiterhin ein wichtiges Thema. Die RPM tritt jedoch überwiegend bei Kindern auf, die vor 33 Gestationswochen geboren wurden oder bei älteren Frühgeborenen mit schweren Allgemeinerkrankungen und verlängertem Sauerstoffbedarf [22].

Mehrere Studien aus den letzten Jahren zeigen, dass die Häufigkeit der RPM wie auch die Stärke der Ausprägung und die Behandlungsinzidenz in den Industrienationen abnehmen [7, 11, 19, 31, 35]. Andere Autoren fanden dagegen, dass sich die Inzidenz nicht verändert, jedoch das mittlere Gestationsalter und das mittlere Geburtsgewicht der betroffenen Säuglinge abnehmen [24].

Aus Deutschland gibt es keine größere Studie über die Inzidenz der RPM über einen längeren Untersuchungszeitraum für Frühgeborene unter 33 Gestationswochen bzw. 1500 g Geburtsgewicht. In dieser Arbeit werden die Daten von 666 Kindern aus dem Universitätsklinikum Charité Campus Benjamin Franklin (CBF) über einen Zeitraum von 11 Jahren ausgewertet.

Material und Methoden

Zwischen dem 1.1.1991 und dem 31.12.2001 wurden alle Frühgeborenen prospektiv erfasst und augenärztlich untersucht, die im Universitätsklinikum Charité Campus Benjamin Franklin mit einem Gestationsalter von unter 33 Wochen oder einem Geburtsgewicht (bei nicht sicher bekanntem Gestationsalter) von unter 1501 g geboren wurden.

Die erste augenärztliche Untersuchung erfolgte mit der 6. Lebenswoche. Abhängig vom Untersuchungsbefund wurden weitere Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Zur Untersuchung erfolgte eine medikamentöse Pupillenerweiterung durch Tropfen von Tropicamid 0,5% und Phenylephrin 2,5% (als Kombinationspräparat) in den Bindehautsack. Die Untersuchung des Augenhintergrundes erfolgte mit dem binokularen Ophthalmoskop und einer 2,2-Diop-

Cryo-ROP study, treatment time correlates better to postnatal age than to postmenstrual age. All infants who underwent treatment were detected at an appropriate time using German screening guidelines.

Key words

ROP screening · ROP incidence · treatment time · age at treatment

trien-Lupe. Die Stadieneinteilung der RPM erfolgte anhand der internationalen Klassifikation [1, 2] und die Indikation zur Behandlung in Anlehnung an die „CRYO-ROP Study“ [4]. Bei einer progredienten RPM in der Zone I wurde teilweise bereits beim Auftreten von progredienten Gefäßveränderungen behandelt.

Ergebnisse

Zwischen 1991 und 2001 wurden 666 Säuglinge mit einer Schwangerschaftsdauer von ≤ 32 Wochen prospektiv erfasst und ophthalmologisch untersucht. 354 (53,2%) Säuglinge waren männlich und 312 (46,8%) weiblich. Die mittlere Schwangerschaftsdauer betrug $28,5 \pm 2,3$ Wochen und das mittlere Geburtsgewicht betrug 1180 ± 372 Gramm. 28% (187/666) der Säuglinge waren Mehrlinge (Zwillinge: 123, Drillinge: 60 und Vierlinge: 4).

Abb. 1 zeigt das mittlere Gestationsalter pro Jahr. Es besteht eine tendenzielle Abnahme des mittleren Gestationsalters. Eine Ausnahme hiervon stellt aufgrund einer deutlich reduzierten Säuglingsanzahl das Jahr 2001 dar. Ein entsprechender Verlauf findet sich auch bei Betrachtung des mittleren Geburtsgewichts.

Vergleich zwischen zwei Beobachtungszeiträumen

Um herauszufinden, ob es innerhalb des 11-jährigen Zeitraums zu Veränderungen bezogen auf Gestationsalter und Geburtsgewicht der Kinder kam, wurden die Kinder in zwei 5-Jahres-Gruppen aufgeteilt, 1991–1995 und 1996–2000. In Tab. 1 sind die Auswertungen der beiden Gruppen aufgeführt. Die zweite Gruppe (1996–2000) ist mit einem signifikant niedrigeren Gestationsalter und geringeren Geburtsgewicht geboren als die erste Gruppe (1991–1996) ($p < 0,02$, t-Test).

Netzhautbefund – Überblick

Von 666 untersuchten Frühgeborenen entwickelten 460 Kinder (69,1%) keine pathologische Netzhautveränderung und 205 Kinder (30,7%) eine RPM Stadium 1–3. Bei einem weiteren Kind (0,2%) verschlechterte sich der Netzhautbefund nach der Koagulationsbehandlung und es trat ein Stadium 4 auf. Der am weitesten fortgeschrittene Netzhautbefund jedes Kindes, einschließlich der Behandlung, ist in Tab. 2 aufgelistet. Bei seitenunterschiedlichen Befunden ging das höhere Stadium in die Klassifizierung der ma-

ximalen Netzhautveränderung ein. Insgesamt trat bei 38 Kindern (5,7%) ein Seitenunterschied in der Ausprägung der Netzhautveränderung auf. Bei 34 Kindern betrug der Unterschied 1 Stadium, bei 3 Kindern 2 Stadien und bei einem Kind 3 Stadien. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden in Tab. 2 die Netzhautbefunde für Kinder unter 1500 g, 1250 g und 1000 g aufgelistet.

In Abb. 2 ist die mittlere Gestationswoche über den zeitlichen Verlauf der Studie in Abhängigkeit vom Netzhautbefund dargestellt. Kinder ohne eine RPM (Dreiecke in der Abbildung) hatten in jedem Beobachtungsjahr ein signifikant höheres durch-

schnittliches Gestationsalter (ca. 2 Wochen) als Kinder mit einer RPM der Stadien 1–3 (Kreise in der Abbildung) ohne Behandlungsindikation. Behandelte Kinder (Quadrate in der Abbildung) waren teilweise mit durchschnittlich einer Gestationswoche weniger geboren. 1995 erfüllte kein Kind die Kriterien zur Koagulationsbehandlung. Aufgrund der geringen Fallzahl ist der Unterschied zu den unbehandelten Kindern mit einer RPM nicht statistisch signifikant.

Auftreten von Stadium 3

Der Zeitpunkt des Auftretens des Stadiums 3 wurde mit Bezug auf das postnatale Alter und das postmenstruelle Alter näher betrachtet. Dazu wurden die Kinder in Gestationswochengruppen eingeteilt. Vergleicht man die Gestationswochengruppe 23–25 Wochen und 26–28 Wochen miteinander, so tritt bei Kindern ein Stadium 3 mit annähernd gleichem postnatalen Alter auf (im Median mit 9,3/9,7 Lebenswochen) (Tab. 3).

Betrachtet man jedoch das Auftreten eines Stadiums 3 in Bezug auf die postmenstruelle Woche, so tritt bei Kindern, die mit 26–28 Gestationswochen geboren wurden, ein Stadium 3 signifikant später auf, im Median mit 36,2 Wochen. Bei Säuglingen die bereits mit 23–25 Gestationswochen geboren wurden, trat ein Stadium 3 im Median schon mit 33,9 postmenstruellen Wochen auf (Tab. 3).

Tab. 1 Gestationsalter und Geburtsgewicht für 2 Beobachtungszeiträume

Zeitraum		1991–1995	1996–2000
n =		301	322
Gestationsalter (Wochen):	Mittelwert	28,7 ± 2,3	28,3 ± 2,3
	Median	29	28
Geburtsgewicht (Gramm)	Mittelwert	1213 ± 396	1151 ± 352
	Median	1160	1145

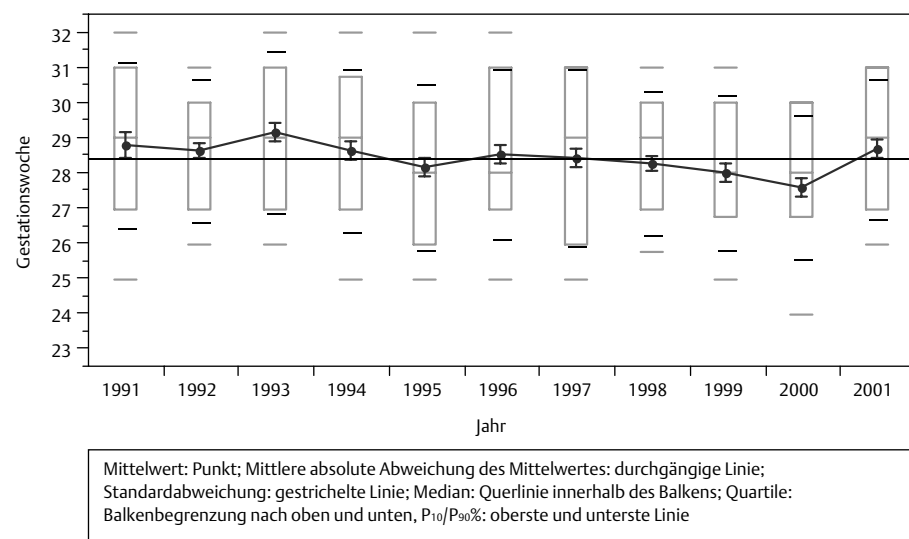


Abb. 1 Verteilung des mittleren Gestationsalters in Wochen pro Jahr.

Netzhautbefund:	alle		≤ 1500 g		≤ 1250 g		≤ 1000 g	
	n	%	n	%	n:	%:	n:	%:
komplett vaskularisiert:	106	15,9	61	11,2	23	5,7	6	2,6
avaskulär:	354	53,2	288	52,7	200	49,4	82	35,2
Stadium 1:	51	7,6	47	10,4	41	10,1	28	12,0
Stadium 2:	59	8,9	57	10,4	51	12,6	37	15,9
Stadium 3 (ohne Behandlung):	62	9,3	62	11,3	58	14,3	50	21,4
Stadium 3 + mit Koagulation:	33	4,9	31	5,6	31	7,6	29	12,5
Stadium 4	1	0,2	1	0,2	1	0,3	1	0,4
gesamt:	666		547		405		233	
mittleres Gestationsalter (Wo.):	28,5 ± 2,3		27,9 ± 2,1		27,3 ± 2,0		26,4 ± 1,7	
mittleres Geburtsgewicht (g):	1180 ± 372		1053 ± 255		941 ± 32		803 ± 91	

Tab. 2 Maximaler Netzhautbefund (schlechteres Auge pro Kind) bei allen Kindern und unterteilt nach Geburtsgewicht

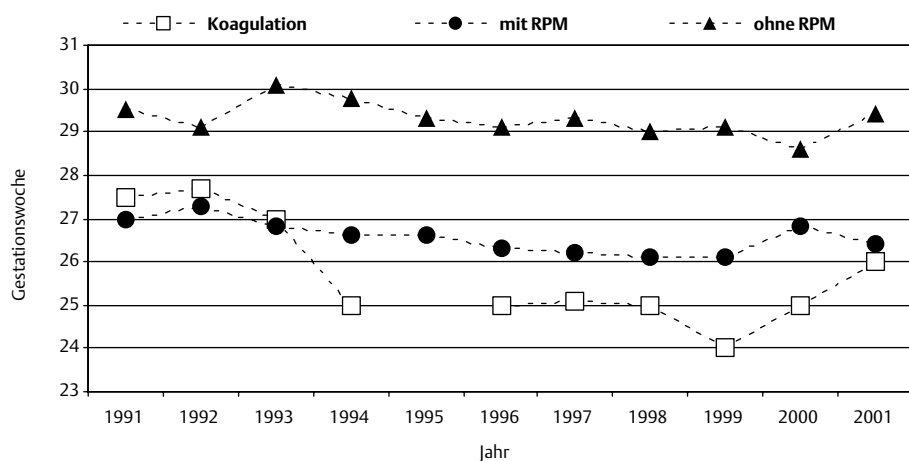


Abb. 2 Mittleres Gestationsalter in Wochen pro Jahr mit und ohne RPM bzw. mit Koagulationsbehandlung.

Gestations- woche	n	Lebenswoche			postmenstruelle Woche		
		Min.-Max.	Mittelwert	Median	Min.-Max.	Mittelwert	Median
23–25	47	6,7–21,3	10,2±3,0	9,3	30,3–46,3	34,5±3,5	33,9
26–28	42	5,6–15,4	10,1±2,4	9,7	32,3–42,7	36,7±2,4	36,2
29–31	6	5,9–11,1	8,0±1,8	7,6	34,9–41,1	38,0±2,4	37,6

Tab. 3 Auftreten von Stadium 3 in Abhängigkeit vom Gestationsalter und in Bezug auf die Lebenswoche und die postmenstruelle Woche

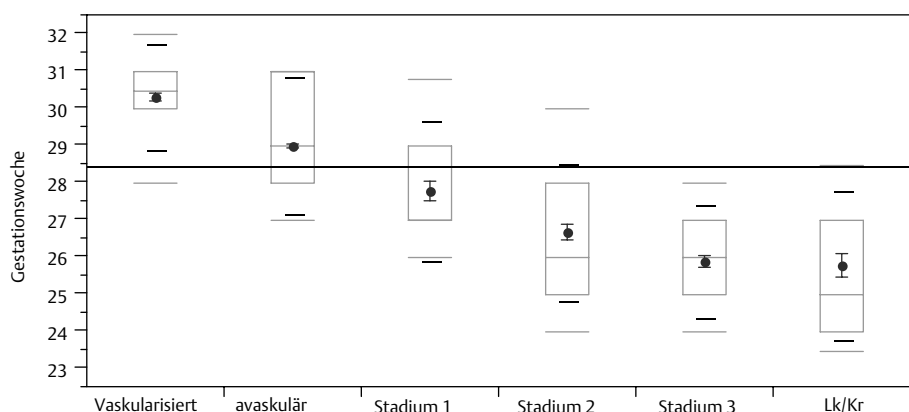


Abb. 3 Mittleres Gestationsalter in Wochen in Abhängigkeit vom Netzhautbefund.

Lk = Laserkoagulation, Kr = Kryokoagulation

Mittelwert: Punkt; Mittlere absolute Abweichung des Mittelwertes: durchgängige Linie;
 Standardabweichung: gestrichelte Linie; Median: Querlinie innerhalb des Balkens;
 Quartile: Balkenbegrenzung nach oben und unten, P₁₀/P₉₀%: oberste und unterste Linie

Behandelte Kinder

Aufgrund eines pathologischen Netzhautbefundes wurden 67 Augen von 34 Säuglingen nach Erreichen der Behandlungskriterien in Anlehnung an die „CRYO-ROP Study“ koaguliert. Aufgrund eines deutlichen Seitenunterschiedes wurde bei einem Säugling nur ein Auge behandelt. Im Jahr 1995 lagen bei keinem Kind behandlungsbedürftige Netzhautveränderungen vor. In den Jahren 1991–1994 wurden 13/301 Frühgeborene (4,3%) und in den Jahren 1996–2000 19/322 Kinder (5,9%) koaguliert. Zwischen diesen beiden Zeiträumen besteht bezüglich der Behandlungsinzidenz kein signifikanter Unterschied. Das Gestationsalter der behandelten Kinder lag in dem späteren Zeitraum (1996–2000) mit im Mittel 24,9±1,5 Wochen signifikant niedriger im Vergleich zu dem früheren Zeitpunkt (1991–1995) mit im Mittel 27,0±2,3 Wochen (p<0,003; t-Test). Ebenso lag das durchschnittliche Geburtsgewicht der behandelten Kinder in

diesem Zeitraum niedriger, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p<0,11; t-Test).

In Abb. 3 ist das mittlere Gestationsalter entsprechend der maximalen Netzhautpathologie des schlechteren Auges grafisch abgebildet. Es besteht eine signifikante Abnahme des mittleren Gestationsalters mit zunehmendem Stadium der RPM (p<0,003; Median-Test).

Behandlungszeitpunkt

Bei keinem Kind war eine Behandlung vor 32 postmenstruellen Wochen bzw. vor der 8. Lebenswoche erforderlich. Eine Behandlung wurde zwischen 7 und 14 Lebenswochen beziehungsweise mit einem postmenstruellen Alter von 32 bis 41 Wochen durchgeführt.

Gestations- woche	n	Lebenswoche			postmenstruelle Woche		
		Min.–Max.	Mittelwert	Median	Min.–Max.	Mittelwert	Median
23–25	18	7,4–13,1	10,6±1,7	10,6	32,1–37,7	34,9±1,8	34,8
26–28	13	8,3–14,7	11,2±2,0	11,3	34,4–41,7	37,8±2,3	37,3
29–31	3	8,3–10,7	9,5±1,7	9,5	37,3–41,7	39,5±3,1	39,5

Tab. 4 Behandlungszeitpunkt in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Bezug auf die Lebenswoche und die postmenstruelle Woche

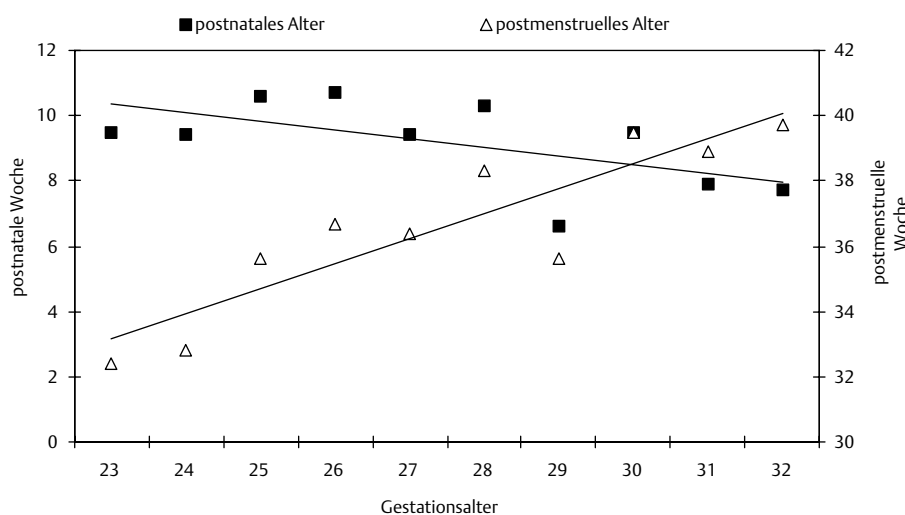


Abb. 4 Zeitpunkt des Auftretens des Stadiums 3: Vergleich postnatales und postmenstruelles Alter.

In Tab. 4 ist der Behandlungszeitpunkt in Abhängigkeit von der postmenstruellen Woche bzw. der Lebenswoche aufgeführt. In Bezug auf den Zeitpunkt der Koagulationstherapie stellt die Lebenswoche den konstanteren Parameter im Vergleich zum postmenstruellen Alter dar.

Kinder mit 23–25 Gestationswochen wurden im Median mit 10,6 Lebenswochen behandelt. Dieser Zeitpunkt ist nur wenig früher als für Kinder, die mit 26–28 Gestationswochen geboren wurden. Diese Kinder wurden im Median mit 11,3 Lebenswochen behandelt (Tab. 4).

Es besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich des postmenstruellen Alters zwischen den beiden Gestationsgruppen. Kinder, die mit 23–25 Gestationswochen geboren wurden, wurden im Median schon mit 34,8 postmenstruellen Wochen behandelt. Im Gegensatz dazu wurden Kinder, die mit 26–28 Gestationswochen geboren wurden, im Median erst mit 37,3 postmenstruellen Wochen behandelt (Tab. 4).

In Abb. 4 sind die Trendlinien für den Zeitpunkt des Auftretens eines Stadiums 3 jeweils für das postnatale Alter und das postmenstruelle Alter dargestellt. Keine der beiden Trendlinien hat einen parallelen Verlauf zur x-Achse. Es ist jedoch erkennbar, dass eine bessere Korrelation mit der Lebenswoche als mit der postmenstruellen Woche besteht. Ein entsprechender Befund fand sich auch für den Behandlungszeitpunkt.

Verteilung der RPM-Stadien pro Jahr

Die jährliche RPM-Inzidenz schwankte zwischen 22% und 43% ohne einen eindeutigen Trend im gesamten Zeitraum.

Verteilung der Stadien nach Gestationsalter

Das individuelle Risiko für eine RPM steigt mit abnehmendem Gestationsalter, dies wird durch die Zahlen aus Tab. 5 und Abb. 5 deutlich erkennbar. Kinder, die mit einem Gestationsalter von 25 Wochen geboren wurden, entwickelten zu fast 80% eine RPM. Nur 12,5% der Kinder, die mit einem Gestationsalter von 30 Wochen geboren wurden, entwickelten eine RPM (Abb. 5). Fasst man die extrem unreifen Kinder mit einer Geburt von ≤ 25 Gestationswochen zusammen und vergleicht diese mit den Kindern, die mit 26–28 Gestationswochen geboren wurden, so entwickeln die unreiferen Kinder signifikant häufiger eine RPM ($p < 0,001$; χ^2 -Häufigkeitstest). Ein weiterer signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer RPM besteht bei Kindern, die mit 26–28 Gestationswochen geboren wurden, im Vergleich zu Kindern, die mit 29–31 Gestationswochen geboren wurden (Tab. 5) ($p < 0,001$; χ^2 -Häufigkeitstest). Ein ähnlicher Zusammenhang für den Anstieg des individuellen Risikos für eine RPM wie beim abnehmenden Gestationsalter ließ sich auch für ein abnehmendes Geburtsgewicht nachweisen.

Tab. 5 Gestationswochen-Gruppen: Kinder mit und ohne RPM (n = 666)

Gestations- woche	ohne RPM		mit RPM		gesamt
	n	%	n	%	
23–25	14	17,1	68	82,9	82
26–28	136	56,4	105	43,6	241
29–31	251	89,6	29	10,4	280

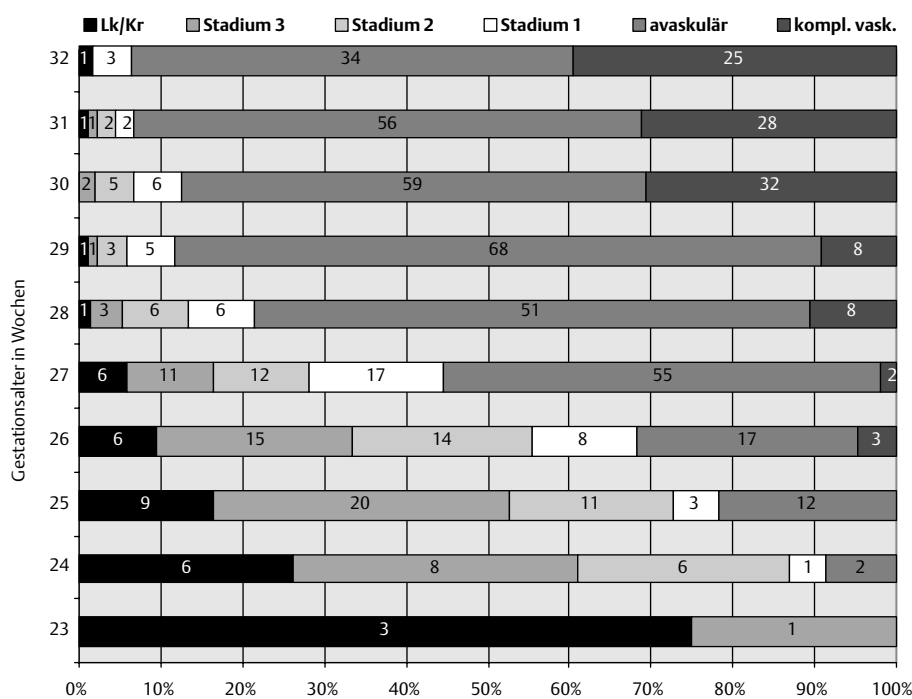


Abb. 5 Prozentuale und numerische Verteilung der RPM-Stadien nach Gestationsalter.

Diskussion

In dem beschriebenen Krankengut betrug die Inzidenz für eine RPM 30,7% für Kinder, die mit ≤ 32 Gestationswochen geboren wurden. Da in anderen Ländern häufig das Geburtsgewicht als Einschlusskriterium für eine Screening-Untersuchung verwendet wird, wurden zur besseren Vergleichbarkeit die vorhandenen Daten auf das Geburtsgewicht < 1501 g, < 1251 g und < 1001 g Geburtsgewicht umgerechnet (Tab. 2).

Nationale Studien

Wegen der unterschiedlichen Gesundheitssysteme und teilweise unterschiedlichen Leitlinien werden die Ergebnisse getrennt nach nationalen und internationalen Studien verglichen.

In der Studie von Seiberth und Linderkamp [34] werden 402 Kinder aus 3 verschiedenen Kliniken beschrieben. In dieser Studie betrug die Inzidenz der RPM 36,1% und lag damit verglichen mit der vorliegenden Studie etwas höher. Deutlich mehr Frühgeborene, nämlich 17,9% versus 5,1% im CBF, wurden von der Mannheimer Arbeitsgruppe behandelt. Das mittlere Geburtsgewicht betrug hier 1148 ± 240 g und die mittlere Gestationswoche $29,9 \pm 2,7$ Wochen. Die Werte sind bezogen auf das Geburtsgewicht, mit denen aus dem CBF vergleichbar. Das mittlere Gestationsalter lag jedoch in der Studie von Seiberth und Linderkamp [34] um 1,4 Wochen höher als im CBF. Eine mögliche Erklärung für das höhere mittlere Gestationsalter mit jedoch höherer Inzidenz an zu behandelnden Kindern wäre, dass nicht alle Kinder aus allen Kliniken erfasst und nur ausgewählte Kinder direkt zur Behandlung überwiesen wurden. Zu vermuten ist, dass das mittlere Gestationsalter für 322 Kinder aus der Heidelberger Klinik deutlich höher lag als bei den Kindern aus den anderen Zentren. Die Zahlen sind somit nur bedingt mit denen aus dem CBF vergleichbar und lassen keinen Rückschluss auf die tatsächliche Inzidenz der RPM zu.

Gerding et al. [15] beschrieben ein Kollektiv von 389 Kindern mit einem Gestationsalter von < 37 Wochen. 17,2% dieser Kinder entwickelten eine RPM. Da sich die meisten internationalen Studien auf Kinder ≤ 32 Gestationswochen konzentrieren, wurden die beschriebenen Daten von uns diesbezüglich umgerechnet. Es ergab sich für Kinder ≤ 32 Gestationswochen eine RPM-Inzidenz von 31,8%. Dies entspricht der RPM-Inzidenz der Kinder aus dem CBF. Die Häufigkeit einer durchgeführten Therapie wurde in der Studie von Gerding et al. [15] nicht beschrieben.

Internationale Studien

Die Zahlen der internationalen Studien beruhen meistens auf großen Multizenterstudien oder auf Untersuchungsergebnissen von mehreren Kliniken einer Region. Die Inzidenz der Frühgeborenenretinopathie beträgt für Kinder < 1500 g Geburtsgewicht oder < 30 Gestationswochen zwischen 21 und 56% [9, 13, 18, 19, 36]. Für Kinder unter 1000 g bzw. 1250 g beträgt die Inzidenz 81,6 bzw. 65,8% [28]. Eine Behandlung war in 1,4% [33] bis 24,5% [10] der Fälle erforderlich. Die Ergebnisse weiterer internationaler Studien und der hier vorliegenden Studie sind in Tab. 6 aufgelistet. Nach Ausschluss einiger Extremwerte bezüglich der RPM-Inzidenz (21,3 und 27,4%) findet sich bezüglich der RPM-Inzidenz für Kinder ≤ 1250 g, ≤ 1500 g bzw. < 1700 g eine Inzidenz zwischen 31,8 bis 62,2% je nach Einschlusskriterium. Die Ergebnisse aus dem CBF liegen mit 44% RPM-Inzidenz für Kinder unter 1501 g im Bereich anderer internationaler Studien. Bezüglich der Therapie-Inzidenz zeigt sich ein ähnliches Bild, wenn man wiederum die Extremwerte (1,4%, 2,7%, 17,9%, 24,5%) ausschließt. Es besteht eine Behandlungsinzidenz von 3,8 und 10,8% je nach Zentrum und Einschlusskriterium. Die Behandlungsinzidenz im CBF betrug abhängig vom Einschlusskriterium zwischen 5,1 und 5,7% und liegt damit im unteren Bereich der internationalen Studien (Tab. 6).

Tab. 6 Vergleich der Inzidenz der RPM und der Behandlung zwischen den einzelnen nationalen und internationalen Zentren

Studie	Land	n	Einschluss	RPM-Inzidenz	Therapie
national:					
Gerding (1994) [15]	D	389	< 37 Wo.	17,2%	
		176	< 1 500 g	31,8%	nicht bek.
Seiberth (2000) [34]	D	402	≤ 1 500 g	36,1%	17,9%
international:					
Cryo-ROP (1991) [28]	USA	4 099	< 1 251 g	62,2%	6,1%
			< 1 000 g	81,6%	9,3%
Light ROP (1998) [30]	USA	410	≤ 1 251 g	65,8%	5,0%
Flynn (1987) [13]	USA	214	≤ 1 300 g	55,6%	4,2%
Hussain (1999) [19]	USA	950	< 1 300 g	21,3%	4,6%
Onofrey (2001) [27]	USA	292	< 1 251 g	49,0%	7,0%
Ng (1988) [25]	England	500	< 1 700 g	49,1%	3,8%
Fielder (1992) [9]	England	572	≤ 1 700 g	50,9%	4,7%
Fleck (1995) [10]	England	147	< 1 250 g	53,1%	24,5%
Goble (1997) [16]	England	1 429	≤ 1 500 g		2,7%
Brennan (2003) [6]	England	484	≤ 1 500 g	41,9%	5,2%
Holmström (1993) [18]	Schweden	260	< 1 500 g	40,4%	10,8%
Schalij-Delfos (1996) [33]	Holland	581	< 1 500 g	27,4%	1,4%
Fledelius (2000) [12]	Dänemark	201	≤ 32 Wo.	31,3%	5,5%
<i>diese Studie</i>					
	CBF	666	≤ 32 Wo.	30,9%	5,1%
		547	< 1 501 g	44,9%	5,7%
		405	< 1 251 g	63,8%	7,9%
		233	< 1 001 g	62,2%	9,3%

Veränderungen in der Inzidenz der RPM

Sowohl das mittlere Geburtsgewicht als auch die mittlere Gestationswoche nahmen im Beobachtungszeitraum (1991 – 2000) ab. Eine signifikante Änderung zwischen den einzelnen Jahren trat jedoch nicht auf. Betrachtet man einen zusammenhängenden Zeitraum von jeweils 5 Jahren (1991 – 1995 und 1996 – 2000), so fällt auf, dass Säuglinge, die zwischen 1996 – 2000 geboren wurden, leichter waren und mit einer früheren Gestationswoche geboren wurden ($p < 0,02$). Die Inzidenz der RPM sowie der prozentuale Anteil der zu behandelnden Kinder änderten sich zwischen den beiden Zeiträumen jedoch nicht. Auch eine andere Arbeitsgruppe beschreibt eine Abnahme von Gestationsalter und Geburtsgewicht der Frühgeborenen zwischen verschiedenen Zeiträumen ohne eine Veränderung in der Inzidenz einer RPM [24]. Hingegen fanden Bossi und Koerner [5] in einer retrospektiven Studie, dass die Überlebensrate für Kinder unter 1000 g Geburtsgewicht zwischen 1983 – 1985 und 1989 – 1991 in einem Schweizer Kollektiv deutlich anstieg (von 37 auf 53%). Die Inzidenz der RPM stieg von 16 auf 33%, wie auch die Rate der schweren Netzhautveränderungen von 2 auf 6% an. Fledelius und Dahl [12] fanden in den Zeiträumen von 1982 – 1984, 1991 – 1993 und 1994 – 1997 eine Reduktion der RPM-Inzidenz von 39 auf 29 auf 10% für Kinder ≤ 32 Gestationswochen. Zusätzlich beschrieben sie, ebenso wie Bullard et al. [7], dass immer weniger Frühgeborene mit höherem Geburtsgewicht von der RPM betroffen sind. 1982 – 1987 betrug die Inzidenz für Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 1251 – 1500 Gramm noch 18%, wohingegen zwischen 1994 – 1997 bei keinem Kind dieser Gewichtsklasse eine RPM auftrat [12]. Mehrere Autorengruppen [7, 19, 24, 31, 35] konnten eine Abnahme der Inzidenz der RPM trotz abnehmendem mittleren Gestationsalter und Geburtsgewicht [24, 31] nachweisen. Besonders auffällig war eine Abnahme des behandlungsbedürftigen Stadiums der RPM von 19,1% 1986 – 1987 auf

4,3% 1995 – 1996 [7]. Jedoch lag bei diesem Studienzentrum der CRYO-ROP-Studie die Inzidenz 1986/1987 deutlich über dem Durchschnitt der 23 Studienzentren. Gaynon et al. [14] beschreiben eine Abnahme der Progression von „prethreshold“ zu „threshold“ von 37% (1985 – 1989) auf 7% (1990 – 1993) und eine Wiederzunahme auf 38% zwischen 1994 und 1996. Ein Vergleich der beiden großen Multizenterstudien der CRYO-ROP-Studie [28] (Rekrutierung 1986/1987) und der LIGHT-ROP-Studie [30] (Rekrutierung 1995/1997) zeigt bezüglich der Inzidenz des behandlungsbedürftigen Stadiums keinen Unterschied. In der CRYO-ROP-Studie [28] wurden 6% von 4099 Kindern und in der LIGHT-ROP-Studie [30] 5% von 361 Kindern behandelt.

Die beschriebenen Literaturangaben weisen teils widersprüchliche Ergebnisse auf. Dies kann u. a. dadurch bedingt sein, dass in einigen Studien die Fallzahl gering war, so dass geringe zufällige Veränderungen das Resultat beeinflussen konnten.

Mehrere Studien zeigten, dass eine Erstuntersuchung in der 6. Lebenswoche ausreichend ist [9, 23, 28, 29, 32]. Behandlungsbedürftige Retinopathien vor der 6. Lebenswoche, der so genannte „Rush Type“, sind in der Literatur Raritäten [17, 26]. In verschiedenen Studien [9, 18, 29] konnte gezeigt werden, dass bei sehr früh geborenen Kindern (23 – 25 Gestationswochen) der Zeitraum bis zur Entwicklung eines Stadiums 3 länger ist als bei später geborenen Kindern (28 – 30 Gestationswochen).

In der gesamten Literatur trat nur bei einem Kind ein Stadium 3 mit 26 postmenstruellen Wochen, ansonsten frühestens mit 31 postmenstruellen Wochen auf [28]. Die spätesten Beobachtungen des Auftretens eines Stadiums 3 waren mit 44 – 47 postmenstruellen Wochen [9, 18, 21]. Die Zeitspanne des Auftretens eines behandlungsbedürftigen Stadiums liegt in der Literatur

meistens zwischen 32 und 42 postmenstruellen Wochen, wobei das Maximum bei 37 postmenstruellen Wochen liegt. Palmer et al. [28] berichten, dass 5% der Frühgeborenen die Schwellenkriterien zur Behandlung mit 31–33 postmenstruellen Wochen und 5% nach 42 postmenstruellen Wochen erreichen. In der hier vorgelegten Studie trat ein Stadium 3, ebenso wie in der Literatur beschrieben, erstmalig mit 31 postmenstruellen Wochen auf.

Vor 31 postmenstruellen Wochen war in keiner Studie die Behandlung einer Retinopathie notwendig [3, 9, 23, 28, 29, 32]. Das späteste beschriebene Auftreten eines behandlungsbedürftigen Stadiums wurde mit 48 postmenstruellen Wochen beobachtet [28].

Die früheste Behandlung erfolgte mit 32,1 postmenstruellen und 7,4 Lebenswochen in unserem Kollektiv aus dem CBF. Die späteste Behandlung erfolgte mit 41,7 postmenstruellen Wochen und 14,7 Lebenswochen.

In der großen amerikanischen Multizenterstudie wird der Zeitpunkt des Auftretens von Stadium 3 und „threshold“ (Erreichen der Schwellenkriterien zur Behandlung) beschrieben. Das Stadium 3 trat im Median nach 36,6 postmenstruellen Wochen und „threshold“ nach 36,9 postmenstruellen Wochen auf. Sobald in der Multizenterstudie bei einer Untersuchung die Schwellenkriterien („threshold“) erreicht wurden, wurde eine Koagulationsbehandlung innerhalb von 1–3 Tagen durchgeführt.

In dem Kollektiv aus dem CBF trat das Stadium 3 im Median mit 35,6 postmenstruellen Wochen auf und eine Behandlung erfolgte im Median mit 36,3 Wochen. Die Behandlung erfolgte im CBF, wie in der CRYO-ROP Studie, ca. 1–3 Tage nach dem Auftreten von „threshold“.

Im Vergleich zu der amerikanischen Multizenterstudie trat das Stadium 3 in dem hier beschriebenen Kollektiv (CBF) eine Woche früher auf. Um den Zeitpunkt des Erreichens von „threshold“ für unsere Studie zu ermitteln, muss man vom Behandlungszeitpunkt ca. 1–3 Tage abziehen. Danach wurden die Schwellenkriterien zur Behandlung im CBF ca. 1 Woche früher erreicht als in der amerikanischen Multizenterstudie.

Dieser Unterschied ist möglicherweise dadurch begründet, dass bei der amerikanischen Multizenterstudie bis zu dem Auftreten von prethreshold (ein definiertes Stadium unterhalb der Schwellenkriterien zur Behandlung) die Kinder in zweiwöchigem Abstand untersucht wurden und damit ein Stadium 3 möglicherweise schon 7 bis maximal 13 Tage zum Zeitpunkt der nächsten Untersuchung bestehen konnte. Die Kinder in dem hier beschriebenen Patientengut wurden bei Vorliegen einer RPM unabhängig vom Stadium der RPM mindestens bis zum errechneten Geburtstermin in einwöchigem (in Einzelfällen kürzerem) Abstand untersucht.

Eine weitere Ursache für das frühere Auftreten der RPM könnte der spätere Geburtsjahrgang der Kinder aus dem CBF (1991–2001) verglichen mit den Kinder der Multizenterstudie (1986–1987) sein. Mehrere Studien [32] konnten zeigen, dass

das Gestationsalter und das Geburtsgewicht der Kinder, die eine schwere RPM bekommen, abnehmen.

In mehreren Studien wird beschrieben, dass das Auftreten der retinalen Veränderungen besser mit dem postmenstruellen Alter als mit dem postnatalen Alter korreliert [9, 20, 28].

In der vorliegenden Studie ließ sich dagegen eine bessere Korrelation für das Auftreten eines Stadiums 3 mit dem postnatalen Alter als mit dem postmenstruellen Alter nachweisen. Auch Cats und Tan [8] und Schalij-Delfos et al. [33] fanden bei ihren Patienten, dass das Auftreten einer RPM besser mit dem postnatalen Alter als mit dem postmenstruellen Alter korreliert.

Quinn et al. [29] korrelierten postmenstruelles Alter und Gestationsalter mit dem Zeitpunkt des Auftretens einer RPM. Die Arbeitsgruppe konnte für Kinder, die mit einem geringeren Gestationsalter geboren wurden, nachweisen, dass die RPM in einem früheren postmenstruellen Alter auftritt als bei Kindern mit einem späteren Gestationsalter. Das postnatale Alter war für Kinder mit geringerem Gestationsalter höher als für Kinder mit höherem Gestationsalter. Insgesamt ließ sich jedoch weder für das postmenstruelle Alter noch für das postnatale Alter eine konstante Korrelation zum Auftreten einer RPM nachweisen.

Im CBF trat für Kinder, die mit 23–25 Gestationswochen geboren wurden, ein Stadium 3 im Median mit 33,9 postmenstruellen Wochen auf. Eine Behandlung war im Median mit 34,9 postmenstruellen Wochen erforderlich. Bei Kindern, die erst mit 26–28 Gestationswochen geboren wurden, trat signifikant später ein Stadium 3, im Median mit 36,2 postmenstruellen Wochen, auf. Die Behandlung erfolgte bei diesen Kindern signifikant später, im Median mit 37,3 postmenstruellen Wochen.

Betrachtet man nun den Zeitpunkt der Behandlung in Abhängigkeit von der postnatalen Woche, so lässt sich für die Kinder aus dem CBF eine bessere Korrelation mit der Lebenswoche als mit dem postmenstruellen Alter nachweisen. Ein Stadium 3 trat im Median mit 9,3 postnatalen Wochen für Kinder mit einem Gestationsalter von 23–25 und im Median mit 9,7 Wochen für Kinder mit einem Gestationsalter von 26–28 Wochen auf. Die Behandlung erfolgte für Kinder, die zwischen 23–25 bzw. 26–28 Gestationswochen geboren wurden, im Median mit 10,6 bzw. 11,2 Lebenswochen.

In der amerikanischen Multizenterstudie [28] wurde gezeigt, dass leichtere, unreifere Kinder ein höheres Risiko für ein schweres Stadium einer RPM haben. Als zusätzlicher Faktor werden postnatale Umgebungseinflüsse angegeben, welche die Entwicklung der retinalen Gefäße verändern. Diese Faktoren haben bei unreiferen Kindern, die mit einem geringeren Gestationsalter zur Welt gekommen sind, eine längere Einflusszeit, da eine Übereinstimmung in dem Auftretenszeitpunkt von „threshold“ bezogen auf das postmenstruelle Alter besteht [28].

In dem hier beschriebenen Patientengut trifft die Korrelation mit dem postmenstruellen Alter nicht zu, so dass die Umweltfaktoren auf alle Kinder gleich lang bis zu dem Zeitpunkt des Auftretens eines Stadiums 3 bzw. einer erforderlichen Behandlung ein-

wirken. Ein sicherer Nachweis für den Einfluss von Umweltfaktoren ergibt sich aus dieser Studie nicht.

Der zeitliche Bereich, in dem die Kinder behandelt wurden, betrug im CBF zwischen 32 und 43 postmenstruellen Wochen bzw. 7–15 Lebenswochen. Eine holländische Autorengruppe fand, dass das Auftreten von „threshold“ in einem zeitlichen Bereich von 5–10 Lebenswochen bzw. 32 bis 37 postmenstruellen Wochen lag [33]. Im Gegensatz zu der holländischen Gruppe weisen andere Arbeitsgruppen ähnliche Ergebnisse auf wie die Patientengruppe aus dem CBF. Die zeitliche Spanne für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Retinopathie war bezogen auf das postmenstruelle Alter geringer als bezogen auf die Lebenswoche [6, 12, 18].

Durch das Überleben immer unreiferer Kinder kam es in unserem Patientengut zu einer Abnahme des mittleren Gestationsalters und Geburtsgewichts. Eine signifikante Veränderung bezüglich der Inzidenz einer RPM ließ sich über den Beobachtungszeitraum von 11 Jahren jedoch nicht nachweisen. Die Behandlungsinzidenz entspricht mit 5,1% im Wesentlichen der anderer internationaler Studien. Im Gegensatz zu der „Cryo-ROP“-Studie ließ sich eine bessere Korrelation des Behandlungszeitraums mit dem postnatalen Alter als mit dem postmenstruellen Alter nachweisen.

Durch ein RPM-Screening entsprechend der aktuellen Screening-Kriterien konnten alle behandlungsbedürftigen Befunde zeitgerecht erfasst werden.

Literatur

- 1 An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130–1134
- 2 An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 906–912
- 3 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 471–479
- 4 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108 (2): 195–204
- 5 Bossi E, Körner F. Frühgeborenenretinopathie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1986; 134: 428–431
- 6 Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I: screening for threshold disease. *Eye* 2003; 17: 183–188
- 7 Bullard SR, Donahue SP, Feman SS et al. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J Aapos* 1999; 3: 46–52
- 8 Cats BP, Tan KE. Unexpected occurrence of retinopathy of prematurity: is there a need for custom-made screening procedures? *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 751–753
- 9 Fielder AR, Shaw DE, Robinson J et al. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992; 6: 233–242
- 10 Fleck BW, Wright E, Dhillon B et al. An audit of the 1995 Royal College of Ophthalmologists guidelines for screening for retinopathy of prematurity applied retrospectively in one regional neonatal intensive care unit. *Eye* 1995; 9: 31–35
- 11 Fledelius HC. Retinopathy of prematurity in Denmark. Epidemiological considerations and screening limits. *Eur J Ophthalmol* 1996; 6: 183–186
- 12 Fledelius HC, Dahl H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 359–361
- 13 Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN et al. Retinopathy of prematurity. Diagnosis, severity, and natural history. *Ophthalmology* 1987; 94: 620–629
- 14 Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P et al. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 1997; 17: 434–438
- 15 Gerding H, Clemens S, Busse H. [Retinopathia praematurorum: risks and critical timing]. *Ophthalmologie* 1994; 91: 333–342
- 16 Goble RR, Jones HS, Fielder AR. Are we screening too many babies for retinopathy of prematurity? *Eye* 1997; 11: 509–514
- 17 Goggin M, O’Keefe M. Diode laser for retinopathy of prematurity—early outcome. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 559–562
- 18 Holmstrom G, el Azazi M, Jacobson L et al. A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 417–423
- 19 Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989–1997. *Pediatrics* 1999; 104: 26–36
- 20 Hutchinson AK, Saunders RA, O’Neil JW et al. Timing of initial screening examinations for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 608–612
- 21 Jandeck C, Kellner U, Helbig H et al. Natural course of retinal development in preterm infants without threshold retinopathy. *Ger J Ophthalmol* 1995; 4: 131–136
- 22 Jandeck C, Kellner U, Foerster MH. Die Frühgeborenenretinopathie. *Klin Mbl Augenheilkd* 2004; 221: 147–159
- 23 Kellner U, Jandeck C, Helbig H et al. Überprüfung publizierter Empfehlungen für Screening-Untersuchungen bei Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologie* 1995; 92: 681–684
- 24 Larsson E, Holmstrom G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol* 2002; 86 (12): 1399–1402
- 25 Ng YK, Fielder AR, Shaw DE et al. Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet* 1988; 2 (8622): 1235–1238
- 26 Nissenkorn I, Kremer I, Gilad E et al. ‘Rush’ type retinopathy of prematurity: report of three cases. *Br J Ophthalmol* 1987; 7: 559–562
- 27 Onofrey CB, Feuer WJ, Flynn JT. The outcome of retinopathy of prematurity: screening for retinopathy of prematurity using an outcome predictive program. *Ophthalmology* 2001; 108: 27–34; discussion 35
- 28 Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628–1640
- 29 Quinn GE, Johnson L, Abbasi S. Onset of retinopathy of prematurity as related to postnatal and postconceptional age. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 284–288
- 30 Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1572–1576
- 31 Rowlands E, Ionides AC, Chinn S et al. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 933–935
- 32 Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993; 100: 230–237
- 33 Schalij-Delfos NE, Zijlmans BL, Wittebol-Post D et al. Screening for retinopathy of prematurity: do former guidelines still apply? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33: 35–38
- 34 Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214: 131–135
- 35 Todd DA, Kennedy J, Cassell C et al. Retinopathy of prematurity in infants. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 32–36
- 36 Vyas J, Field D, Draper ES et al. Severe retinopathy of prematurity and its association with different rates of survival in infants of less than 1251 g birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F145–149