

**Zusammenfassung**

**Ziel:** Überprüfung der in Deutschland publizierten, teils widersprüchlichen Empfehlungen zu Screeninguntersuchungen bei Frühgeborenen.

**Patienten:** Die Daten von 1219 Frühgeborenen aus Bern ( $n = 900$ ) und Berlin ( $n = 319$ ) wurden analysiert. Davon hatten 680 Frühgeborene (56%) ein Geburtsgewicht unter 1500 g. Die übrigen Kinder wurden wegen zusätzlicher Sauerstoffgabe oder Operationen vor oder um den errechneten Geburtstermin untersucht.

**Ergebnisse:** 88 von 1219 (7,2%) Frühgeborenen entwickelten ein Stadium 3. Davon wogen nur 5 von 88 Frühgeborenen mehr als 1500 g bei der Geburt. Bei 3 von 5 Kindern mit längerer Sauerstoffgabe lag das Geburtsgewicht unter 2000 g. Zwei weitere schwerstkranke Kinder hatten über 2000 g Geburtsgewicht. 37 von 1219 (3%) Frühgeborenen entwickelten ein behandlungsbedürftiges Stadium 3+ (nach den Kriterien der Multizenterstudie). Davon wogen 35 von 37 Kindern unter 1230 g bei der Geburt. Die beiden anderen Kinder (1650 g und 2185 g Geburtsgewicht) hatten schwere Allgemeinerkrankungen.

**Schlußfolgerungen:** Untersucht werden sollten: 1. Frühgeborene unter 1500 g Geburtsgewicht. 2. Frühgeborene unter 2000 g Geburtsgewicht mit einer Sauerstoffgabe länger als 30 Tage. 3. Frühgeborene mit höherem Geburtsgewicht bei schweren Allgemeinerkrankungen und mehrfachen Operationen. Die Erstuntersuchung sollte in der 6. Lebenswoche, jedoch nicht vor 31 postmenstruellen Wochen durchgeführt werden.

**Schlüsselwörter**

Frühgeborene – Retinopathia praematurorum – Screeninguntersuchung

# Überprüfung publizierter Empfehlungen für Screening-Untersuchungen bei Retinopathia praematurorum\*

U. Kellner<sup>1</sup>, C. Jandek<sup>1</sup>, H. Helbig<sup>1</sup>, H. Versmold<sup>2</sup>, E. Bossi<sup>3</sup>, F. Körner<sup>4</sup> und M. H. Foerster<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Augenklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin

<sup>2</sup> Kinderklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin

<sup>3</sup> Kinderklinik der Universität, Inselspital Bern

<sup>4</sup> Augenklinik der Universität, Inselspital Bern

Durch die in den USA durchgeführte Multizenterstudie wurde eindrucksvoll belegt, daß eine Kryokoagulation der peripheren Netzhaut bei Frühgeborenen mit einer Retinopathie im Stadium 3+ das Risiko einer schweren Sehinderung oder Erblindung erheblich reduziert [1–4]. Weitere Studien haben gezeigt, daß eine Behandlung unmittelbar nach Eintreten des therapiebedürftigen Stadiums durchgeführt werden muß [11, 23]. Eine Verzögerung der Koagulation führt zu einer Verschlechterung der Ergebnisse.

Durch die Möglichkeit einer erfolgreichen Therapie und durch das enge Zeitfenster, in dem eine Therapie durchführbar ist, hat die ophthalmologische Screeninguntersuchung bei Frühgeborenen erheblich an Bedeutung gewonnen. Ziel muß es sein, möglichst alle Frühgeborenen mit behandlungsbedürftiger Retinopathie rechtzeitig zu erfassen. Andererseits soll der Untersuchungsaufwand für die untersuchten Kinder und die Ophthalmologen so gering wie möglich gehalten werden.

In den letzten beiden Jahren sind in Deutschland in der ophthalmologi-

schen und neonatologischen Literatur dezidierte Empfehlungen publiziert worden, die sich leider teilweise widersprechen [8, 9, 14, 20]. Da entsprechende Empfehlungen erhebliche juristische Bedeutung erlangen können, haben wir in dieser Studie anhand unseres eigenen Patientenkollektivs sowie der Literatur diese Empfehlungen überprüft und schlagen abgeänderte Kriterien für eine Screeninguntersuchung vor.

**Patienten**

Wir haben die Daten von 1219 Frühgeborenen analysiert, die bis zum 31.1.1994 untersucht wurden. Davon wurden 900 Frühgeborene seit 1.5.1976 in Bern und 319 Frühgeborene seit 1.3.1991 in Berlin beobachtet. Von diesen Kindern hatten 680 Frühgeborene (56%) ein Geburtsgewicht unter 1500 g.

Die übrigen Kinder wurden wegen zusätzlicher Sauerstoffgabe oder Operationen vor oder um den Geburtstermin untersucht. Eine detaillierte Aufschlüsselung der Patientendaten ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Das Gestationsalter ist entsprechend den Empfehlungen der WHO in vollendeten Wochen angegeben.

Alle Frühgeborenen wurden nach Tropfanästhesie unter Einsatz von Lidsperrern und Indentation binokular mit dem indirekten Ophthalmoskop untersucht. Die erste Untersuchung erfolgte in der Regel in der 6. Lebenswoche auf der Frühgeborenenintensivstation. Die Befunde wurden entsprechend der internationalen Klassifikation dokumentiert [24, 25]. Die Indikationsstellung zur Therapie (behandlungsbedürftiges Stadium) erfolgte entsprechend den Kriterien der amerikanischen Multizenterstudie [1]: Stadium 3+ über mehr als 5 h zusammenhängend oder

\* Vortrag gehalten auf der 92. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Priv.-Doz. Dr. U. Kellner, Augenklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität, Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin

### Evaluation of various published recommendations for screening examinations for retinopathy of prematurity

U. Kellner, C. Jandek, H. Helbig, H. Versmold, E. Bossi, F. Körner and M. H. Foerster

#### Summary

**Purpose:** Evaluation of different and partially contradictory guidelines for screening for retinopathy of prematurity published in Germany.

**Patients:** The data on 1219 preterm infants examined in Bern ( $n=900$ ) and Berlin ( $n=319$ ) were analyzed. A total of 680 preterm infants (56%) had a birth weight below 1500 g. The remaining infants were examined because oxygen had to be supplied or surgery done before or around the estimated delivery time.

**Results:** Stage 3 retinopathy was found in 88/1219 (7.2%) preterm infants. Only 5/88 infants weighed more than 1500 g at birth. Three of these infants had a birth weight below 2000 g and needed supplemental oxygen for a prolonged period of time. The other 2 infants had birth weights of more than 2000 g and were severely ill. Of 1219 preterm in-

fants, 37 (3%) developed threshold retinopathy (according to the criteria of the multicenter trial); 35/37 infants weighed less than 1230 g at birth. The remaining 2 children (1650 g and 2185 g birth weight) were severely ill.

**Conclusions:** Preterm infants should be screened for retinopathy of prematurity: (1) if the birth weight is below 1500 g; (2) if the birth weight is below 2000 g and oxygen supply was necessary for more than 30 days; (3) if infants are very sick or must undergo multiple surgery before term. The first examination should be scheduled for the 6th week postnatal and not before 31 weeks postmenstrual age.

#### Key words

Preterm infants – Retinopathy of prematurity – Screening

mehr als 8 h unzusammenhängend in Zone 1 oder 2.

#### Ergebnisse

Von den 1219 Frühgeborenen entwickelten 88 (7,2%) ein Stadium 3. Nur 5 von 88 (5,7%) Kindern hatten ein Geburtsgewicht über 1500 g. Davon benötigten 3 Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 1500 und 2000 g bei unterschiedlichen Grunderkrankungen eine längerfristige Sauerstoffzufuhr mit einer Dauer von 31, 38 bzw. 44 Tagen. Zwei Kinder hatten ein Geburtsgewicht über 2000 g. Sie erlitten einen schweren perinatalen Blutungsschock mit nachfolgenden mehrfachen Bluttransfusionen und zusätzlichen Operationen.

Ein behandlungsbedürftiges Stadium 3 beobachteten wir bei 37 (3%) Frühgeborenen. Davon wogen 35 von 37 (95%) Kindern weniger als 1230 g bei der Geburt. Ein behandeltes Frühgeborenes mit 1650 g Geburtsgewicht erlitt wiederholt einen Spontanpneumothorax. Ein weiteres behandeltes Frühgeborenes mit 2185 g Geburtsgewicht war eines der zuvor erwähnten schwerstkranken Kinder.

Die früheste Behandlung haben wir mit 34 postmenstruellen Wochen vorgenommen. Dies war bei 1 Kind mit einer Schwangerschaftsdauer von 28 Wochen der Fall. Mit 6 Wochen war dies gleichzeitig der kürzeste Zeitraum postnatal, in dem eine behandlungsbedürftige Frühgeborenenretinopathie auftrat.

#### Diskussion

Ziel eines optimalen Screenings ist es, alle behandlungsbedürftigen Stadien einer Frühgeborenenretinopathie rechtzeitig zu erfassen, so daß eine optimale Behandlung möglich ist. Dies bedeutet eine frühzeitige Entdeckung eines Stadiums 3+ mit Gefäßproliferationen in den Glaskörperraum. Dagegen ist es weniger wichtig, den Beginn eines Stadiums 1 oder 2 zu erkennen. Ebenso ist ein nur vorübergehendes Auftreten eines Stadiums 1 oder 2 von geringer Bedeutung, weil diese Stadien in der Regel in eine spontane Regression übergehen [4]. Außerdem sind Folgeschäden wie Amblyopie oder Myopie bei kompletter Regression einer Frühgeborenenretinopathie niedriger Stadien kaum häufiger als bei am Termin geborenen Kindern [4]. Zur Begrenzung der Belastung von Kind und Untersucher sollten nur so viele Frühgeborene wie unbedingt nötig und diese so selten wie möglich untersucht werden.

Damit ergeben sich für die Planung eines Screenings 2 wesentliche Fragen: Welche Kinder sollen in ein Screeningprogramm einbezogen werden? Zu welchem Zeitpunkt soll die erste Untersuchung stattfinden?

Im deutschen Sprachraum haben Koerner u. Bossi [15] vor 10 Jahren Kriterien für die Untersuchung von Frühgeborenen publiziert. Jüngste Empfehlungen wurden von Gerding et al. [8] in der ophthalmologischen Literatur sowie von Pohlandt [20] in der neonatologischen Literatur publiziert.

Gerding et al. [8, 9] haben die von Bossi u. Koerner und von Koerner u. Bossi [5, 15] vorgeschlagenen Kriterien im wesentlichen übernommen: Untersucht werden sollen Frühgeborene unter 1500 g Geburtsgewicht sowie mit höherem Geburtsgewicht, wenn Sauerstoff über 30% gegeben wurde oder wenn Apnoeanfälle mit Maskenbeatmung vorgekommen sind. Außerdem sollen alle übrigen Früh- und Termingeborenen untersucht werden, wenn Sauerstoff über 30% mehr als 2 Tage gegeben wurde, der Sauerstoffpartialdruck 100 mmHg überstieg oder Intubationsnarkosen bis zur 44. postmenstruellen Woche durchgeführt wurden. Als Zeitpunkt der Erst-

Tabelle 1

**Klinische Daten****Geburtsgewicht**

[g]	<750	750–	1000–	1250–	1500–	2000–	≥2500
		999	1249	1499	1999	2499	
n	50	174	245	211	238	132	169
%	4,1	14,3	20,1	17,3	19,5	10,8	13,9

**Schwangerschaftsdauer**

[Wochen]	24–25	26–27	28–29	30–31	32–33	34–35	>35
n	31	123	225	258	211	151	220
%	2,5	10,1	8,5	21,2	17,3	12,4	18,0

untersuchung wird die 4. bis 5. Lebenswoche empfohlen.

Die Einschlußkriterien von Pohlandt [20] sind wesentlich enger gefaßt. Ihre Zielvorgabe liegt darin, 95% aller behandlungsbedürftigen Retinopathien zu erfassen. Untersucht werden sollen Frühgeborene unter 1500 g Geburtsgewicht und einem Gestationsalter unter 32 Wochen sowie alle Kinder von 1500–2000 g Geburtsgewicht, bei denen Sauerstoff in irgendeiner Form gegeben wurde. An der Universitäts-Augenklinik Bern wurden seit ca. 4 Jahren mit diesen eingeschränkten Kriterien gute Erfahrungen gemacht. Die Erstuntersuchung soll mit 33 postmenstruellen Wochen und nicht vor der 6. Lebenswoche stattfinden. Dieser Zeitpunkt läge bei einem Frühgeborenen mit 25 Wochen Gestationsalter 4 Wochen später als bei Gerding et al. [8].

Im amerikanischen Schrifttum werden restriktivere Kriterien empfohlen: Einige Autoren empfehlen, Frühgeborene unter 1251 g Geburtsgewicht zu untersuchen [19]. Die meisten Autoren empfehlen eine Untersuchung unter 1500 g Geburtsgewicht [19]. Außerdem sollen alle Kinder, die mindestens 2 Wochen Sauerstoff bekommen haben und schwerkranke Kinder in das Screening eingeschlossen werden [19]. Die Erstuntersuchung soll nach 4–5 Lebenswochen erfolgen. In Großbritannien wird empfohlen, Kinder unter 1500 g Geburtsgewicht oder mit einer Geburt vor 33 vollendeten SSW zu untersuchen und in der 7. Lebenswoche zu beginnen [6].

Die in unserem Patientenkollektiv beobachtete Inzidenz der Retinopathie sowie der zeitliche Verlauf der akuten

Retinopathie ist den Angaben anderer Studien aus den USA [1–4, 18, 21, 22], aus Großbritannien [7, 16] und aus Schweden [12] vergleichbar. Offenbar gibt es keine wesentlichen Unterschiede in der Inzidenz und im Verlauf der Frühgeborenenretinopathie in den verschiedenen westlichen Industrienationen. In unserem eigenen Patientenkollektiv wären 95% der behandlungsbedürftigen Retinopathien mit einem Untersuchungskriterium von unter 1251 g Geburtsgewicht erfaßt worden. Die anderen beiden behandlungsbedürftigen Retinopathien traten bei schwerstkranken Kindern mit höherem Geburtsgewicht auf. Um eine ausreichende Sicherheit zu gewährleisten, erscheint es uns sinnvoll, die Einschlußkriterien für eine Screeninguntersuchung so zu wählen, daß *alle* Kinder mit einem Stadium 3 erfaßt werden. Daher schlagen wir folgende Einschlußkriterien für Retinopathiescreening bei Frühgeborenen vor:

1. Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht,
2. Frühgeborene unter 2000 g Geburtsgewicht mit einer Sauerstoffgabe von mehr als 30 Tagen,
3. Frühgeborene mit schweren Allgemeinerkrankungen und mehrfachen Operationen.

Im Hinblick auf den Einfluß der längerfristigen Sauerstoffgabe muß darauf hingewiesen werden, daß die Sauerstoffgabe damit nicht als einzige Ursache der Frühgeborenenretinopathie angesehen werden kann. Eine Sauerstoffgabe von mehr als 30 Tagen ist jedoch ein einfach überprüfbarer Parameter, der ein schwerkrankes Kind kennzeichnet, bei dem aus verschiede-

nen Gründen ein höheres Risiko für eine Frühgeborenenretinopathie besteht.

Das Auftreten einer Frühgeborenenretinopathie wird sowohl durch die normale Entwicklung als auch durch postnatale Faktoren beeinflusst [13, 18]. Für den Zeitpunkt der Erstuntersuchung sind daher 2 Parameter wichtig: das postnatale Alter und das Entwicklungsalter (Schwangerschaftsdauer + postnatales Alter, angegeben in postmenstruellen Wochen). Unsere Ergebnisse wie auch andere Studien zeigen, daß eine Erstuntersuchung in der 6. Lebenswoche ausreichend ist. Behandlungsbedürftige Retinopathien vor der 6. Lebenswoche, der sog. Rush-type, sind in der Weltliteratur Raritäten [10, 17]. Ein früheres Screening würde gerade bei den kleinsten Kindern zu einer unnötigen Belastung führen. In verschiedenen Studien [7, 12, 21] sowie in unserem Kollektiv [13] hat sich gezeigt, daß bei sehr früh geborenen Kindern (z.B. Gestationsalter 24–25 Wochen) der Zeitraum bis zur Entwicklung eines Stadiums 3 länger ist als bei später geborenen Kindern (Gestationsalter 28–30 Wochen). Daher sollte eine Untersuchung nicht vor 31 postmenstruellen Wochen durchgeführt werden. Vor diesem Zeitpunkt war in keiner Studie die Behandlung einer Retinopathie erforderlich [1–4, 7, 13, 14, 18, 21, 22]. In unserem Patientenkollektiv fand sich keine Therapienotwendigkeit vor einem Alter von 34 postmenstruellen Wochen. Bei der amerikanischen Multizenterstudie wurden jedoch 5% aller behandelten Frühgeborenen zwischen 31 und 33 postmenstruellen Wochen therapiert [18]. Eine Untersuchung mit 31–32 postmenstruellen Wochen halten wir daher für notwendig, wenn zu diesem Zeitpunkt das Alter von 6 postnatalen Wochen erreicht ist. Dieser Zeitpunkt erlaubt eine rechtzeitige Erkennung von therapiebedürftigen Retinopathiestadien sowie für die weitaus überwiegende Mehrzahl aller Kinder die Beurteilung der Progression der Retinopathie bei den Folgeuntersuchungen.

Das Gestationsalter ist neben dem Geburtsgewicht ein wichtiger Parameter, der die Unreife eines Kindes bestimmt. Das Geburtsgewicht ist jedoch ein ausreichendes Kriterium zur Er-

kennung aller gefährdeten Frühgeborenen. Das Gestationsalter braucht daher bei den Einschlußkriterien nicht zusätzlich mitberücksichtigt werden.

Mit diesen Empfehlungen schränken wir die von Bossi [5, 15] vorgeschlagenen und von Gerding et al. [8] aufgegriffenen Indikationen erheblich ein und führen damit ca. 40% weniger Frühgeborene einer Untersuchung zu. Wir stimmen weitgehend mit den Empfehlungen von Pohlandt [20] überein. Jedoch halten wir aufgrund der Ergebnisse anderer Studien einen früheren Termin für die Erstuntersuchung für notwendig. Wichtig ist ebenfalls, daß bei schwerstkranken Frühgeborenen offenbar zahlreiche Risikofaktoren zusammenkommen, die auch bei höherem Geburtsgewicht und längerer Schwangerschaftsdauer zu einer behandlungsbedürftigen Retinopathie führen können. Daher sollten diese Frühgeborenen ins Screening miteingeschlossen werden.

Literatur

1. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group (1988) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 106:471-479
2. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group (1990) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity; Three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 108:195-204
3. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group (1993) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity; 3½-year outcome-structure and function. *Arch Ophthalmol* 111:393-344
4. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group (1994) The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. *Arch Ophthalmol* 112: 903-912
5. Bossi E, Körner F (1989) Die Retinopathia praematurorum: Prophylaxe und Therapie aus neonatologischer und ophthalmologischer Sicht. In: Lund OE, Waubke TN (Hrsg) *Auge und Allgemeinleiden – Der Augenarzt als Konsiliarist*. Bücherei des Augenarztes, Bd 118. Enke, Stuttgart, S 186-199
6. Fielder AR, Levene MI (1992) Screening for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 67:860-867
7. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK (1992) Natural history of retinopathy of prematurity: A prospective study. *Eye* 6:233-242
8. Gerding H, Wicharz A, Paulmann H, Busse H (1992) Empfehlungen zur augenärztlichen Betreuung Frühgeborener. *Augenarzt* 26:203-208
9. Gerding H, Clemens S, Busse H (1994) Retinopathia praematurorum: Risiko und kritischer Zeitpunkt. *Ophthalmologie* 91:333-342
10. Goggin M, O'Keefe M (1993) Diode laser for retinopathy of prematurity – early outcome. *Br J Ophthalmol* 77:559-562
11. Hindle NW (1986) Cryotherapy for retinopathy of prematurity: Timing of intervention. *Br J Ophthalmol* 70:269-276
12. Holmström G, el Azazi M, Jacobson L, Lennérstrand G (1993) A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the area of Sweden. *Br J Ophthalmol* 77:417-423
13. Jandek C, Kellner U, Helbig H, Versmold H, Foerster MH (1995) Natural course of retinal development in preterm infants without threshold retinopathy. *Ger J Ophthalmol* 4:131-136
14. Mattern AB, Pohlandt F (1994) Optimaler (Screening-) Zeitpunkt zur Erfassung therapie-relevanter Stadien einer Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologie* 91:343-347
15. Koerner F, Bossi E (1984) Die Retinopathie des Frühgeborenen. Fischer, Stuttgart
16. Ng YK, Fielder AR, Shaw DE, Levene MI (1988) Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet* II:1235-1238
17. Nissenkorn I, Kremer I, Gilad E, Cohen S, Ben-Sira I (1987) 'Rush' type retinopathy of prematurity: Report of three cases. *Br J Ophthalmol* 71:559-562
18. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, Tung B, The cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group (1991) Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 98:1628-1640
19. Peterson RA, Hunter DG, Mukai S (1994) Retinopathy of prematurity. In: Albert DM, Jakobiec FA (eds) *Principles and practice of ophthalmology: Clinical practice*, vol 4. Saunders, Philadelphia, pp 2799-2812
20. Pohlandt F (1993) Augenärztliche Untersuchungen zur Erkennung einer Frühgeborenenretinopathie. *Pediatr Prax Klin* 15:261
21. Quinn GE, Johnson L, Abbasi S (1992) Onset of retinopathy of prematurity as related to postnatal and postconceptional age. *Br J Ophthalmol* 76:284-288
22. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, Hardy RJ (1993) Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 100:230-237
23. Seiberth V, Knorz MC, Liesenhoff H (1994) Acute retinopathy of prematurity: Chances of a favorable outcome decrease when first treatment is performed after term. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:1653
24. The committee for the classification of retinopathy of prematurity (1984) An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 102: 1130-1134
25. The international committee for the classification of the late stages of retinopathy of prematurity (1987) An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 105: 906-912