

Publiziert bei:



AWMF-Registernummer:

045-031

Leitlinien-Klasse:

S1

Therapie der Frühgeborenenretinopathie (ROP)

S1-Leitlinie

von

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Retinologische Gesellschaft (RG)

Berufsverband der Augenärztinnen und Augenärzte Deutschlands (BVA)

Bundesverband Das frühgeborene Kind

Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband (DBSV)

PRO RETINA Deutschland

Version: 1.2, 17. Dezember 2025

(Am 12.1.26 wurde mit der Version 1.2 eine falsche Dosierungsangabe zum Aflibercept korrigiert.)

Herausgebende Organisationen:

- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG)
- Retinologische Gesellschaft e.V. (RG)
- Berufsverband der Augenärztinnen und Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Ansprechpartner (Leitliniensekretariat) / Leitlinienkoordination:

Prof. Bernd Bertram
Sprecher der DOG/BVA-Leitlinienkommission
Löhergraben 30
52064 Aachen
E-Mail: bernd@bertram-ac.de

Internet: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/045-031.html>

Inhalt

1	GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	5
1.1	Zielsetzung und Fragestellung	5
1.2	Versorgungsbereich	5
1.3	Patienten-/Patientinnenzielgruppe	5
1.4	Adressaten/Adressatinnen	5
1.5	Frühere Fassungen	5
1.6	Verwandte Leitlinien und Leitlinien anderer Fachgesellschaften	5
2	LEITLINIENTEXT	5
2.1	Einleitung und Definitionen	5
2.1.1	Einteilung der ROP.....	6
2.1.2	Behandlungsbedürftigkeit der ROP.....	6
2.1.3	BEAT-ROP-Studie.....	6
2.1.4	CARE-ROP-Studie.....	7
2.1.5	RAINBOW-Studie.....	7
2.1.6	FIREFLEYE-Studie.....	8
2.2	Therapieempfehlungen	9
2.2.1	ROP in Zone II (Stadium 3+).....	9
2.2.2	ROP in Zone I (Stadium 1+, 2+ und 3+/-).....	9
2.2.3	ROP im Stadium 4 bis 5.....	10
2.3	Durchführung der Therapie	11
2.3.1	Aufklärung der Eltern.....	11
2.3.2	Medikamente.....	11
2.3.3	Dosierung der Medikamente und Wahl der Injektionsspritze.....	11
2.3.4	Anästhesie.....	12
2.3.5	Desinfektion vor Injektion.....	12
2.3.6	Limbusabstand der Injektion.....	14
2.3.7	Lasertherapie.....	14
2.3.8	Simultane Kombination von Laser- und Anti-VEGF-Therapie.....	14
2.4	Nachkontrollen und Langzeitfolgen	15
2.4.1	Nachkontrollen.....	15
2.4.2	Therapie bei unzureichender Regression oder Reaktivierung der ROP.....	16
2.4.3	Neurologische Entwicklung.....	17

2.4.4	Myopieentwicklung.....	18
3	LITERATURVERZEICHNIS/REFERENZEN	19
4	MITGLIEDER DER LEITLINIENGRUPPE	24
5	INFORMATIONEN ZUR ERSTELLUNG DIESER LEITLINIE	24
6	REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	25
6.1	Finanzierung der Leitlinie	25
6.2	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	25
6.3	Nutzungs- und Verwertungsrechte	25
7	EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG	25
8	GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	25
9	VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	26
	Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	28

1 Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Hilfestellung bei der sinnvollen Auswahl und Durchführung der Therapie der Frühgeborenenretinopathie (*retinopathy of prematurity*, ROP) mittels intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM) und retinaler Laserkoagulation

1.2 Versorgungsbereich

Stationäre (und ambulante) Versorgung, Therapie

1.3 Patienten-/Patientinnenzielgruppe

Frühgeborene im Neugeborenen- und Säuglingsalter

1.4 Adressaten/Adressatinnen

Augenärzte/Augenärztinnen

1.5 Frühere Fassungen

Diese Leitlinie ersetzt die Stellungnahme der deutschen ophthalmologischen Organisationen zur Therapie der Frühgeborenenretinopathie in der 1. Fassung von 2011 [1] und der 2. Fassung von 2020 [2].

1.6 Verwandte Leitlinien und Leitlinien anderer Fachgesellschaften

- AWMF-Leitlinie Nr. 024-010, „Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen“ [3]
- AWMF-Leitlinie Nr. 071-013, „Frühgeborenen-Nachsorge im Kindes- und Jugendalter“ [4]
- Fachgesellschafts-Stellungnahme „Durchführung von intravitrealen Injektionen“ [5]
- Fachgesellschafts-Stellungnahme „Endophthalmitis-Prophylaxe bei intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM)“ [6]

2 Leitlinientext

2.1 Einleitung und Definitionen

In Deutschland kommen aktuell jährlich 57.000 Kinder als Frühgeborene, d.h. vor Ende der 37. Schwangerschaftswoche, zur Welt, von denen 15% ins Screeningprogramm für ROP aufgenommen werden [3]. Bei 20% der deutschlandweit gescreenten Kinder wird dabei eine ROP festgestellt und 10% der Kinder mit ROP müssen behandelt werden [7]. Die Inzidenzen für das Vorliegen einer ROP jeglichen Stadiums bzw. für das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen ROP betragen damit aktuell 3,5% bzw. 0,35% aller Frühgeborenen in Deutschland. Da eine nicht erkannte behandlungsbedürftige ROP das Risiko einer lebenslangen beidseitigen Erblindung infolge einer traktiven Netzhautablösung für die betroffenen Kinder mit sich bringt, kommt der Thematik der Frühgeborenenretinopathie trotz der vergleichsweise niedrigen Inzidenz der Erkrankung eine große Bedeutung zu.

Als Behandlungsoptionen der ROP stehen die intravitreale Medikamenteneingabe eines *Vascular endothelial growth factor* (VEGF)-Hemmers und die Ablation der avaskulären Netzhautareale in der Regel mittels retinaler Laserkoagulation zur Verfügung. Diese Leitlinie dient der Bewertung der klinischen Evidenz zum Einsatz der intravitrealen VEGF-Inhibitoren Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®) und Aflibercept (Eylea®) in der Therapie der ROP in Abgrenzung zur Laserkoagulation. Zum Einsatz anderer VEGF-hemmender Medikamente bei der ROP liegen bisher kaum klinische Daten vor, so dass hierzu im Rahmen dieser Leitlinie keine Aussage getroffen werden kann.

Ranibizumab besitzt in einer Dosierung von 0,2 mg (20 µl) und Aflibercept in einer Dosierung von 0,4 mg (10 µl) eine Zulassung zur Therapie der ROP. Für beide Medikamente steht eine von den jeweiligen Firmen eigens für die Therapie der Frühgeborenenretinopathie entwickelte „low volume“ Spritze zur Verfügung, mit der das benötigte (geringe) Volumen sicher und in korrekter Dosierung in das Auge eingebracht werden kann. Bevacizumab stellt eine *Off-label*-Anwendung bei der ROP dar. Klinische Daten zu funktionellen Ergebnissen, Langzeitverläufen, sowie möglichen lokalen und systemischen unerwünschten Wirkungen liegen mittlerweile für Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept in größerem Umfang vor.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den drei 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 mehrere Monate nach einmaliger intravitrealer Injektion bei ROP [8,9]. Für Ranibizumab scheint dies aufgrund der sehr viel kürzeren systemischen Halbwertszeit nicht der Fall zu sein [10–12]. 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. Kap. 2.4.3). Allerdings liegen bislang keine Daten vor, die einen solchen negativen Effekt einer systemischen VEGF-Suppression eindeutig belegen.

In der Abwägung zwischen den verschiedenen Medikamenten sollte neben der oben genannten systemischen Exposition das Risiko für eine Reaktivierung der ROP nach der Behandlung beachtet werden. Dieses ist möglicherweise nach Ranibizumab höher als nach Aflibercept und dieses wiederum höher als nach Bevacizumab [13].

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 soll 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. Kap. 2.4.1). 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.

2.1.1 Einteilung der ROP

Die Einteilung der ROP (Zonen und Stadien), sowie die Definition von Plus-Symptomatik und aggressiver ROP (A-ROP) richten sich nach der *International Classification of Retinopathy of Prematurity* (ICROP) in ihrer jeweils aktuellsten Fassung, momentan die Fassung von 2021 [14].

2.1.2 Behandlungsbedürftigkeit der ROP

Die Kriterien für eine Behandlungsbedürftigkeit der ROP sind in der AWMF-Leitlinie zum augenärztlichen Screening auf ROP definiert [3].

2.1.3 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 eines intravitrealen VEGF-Hemmers (Bevacizumab) im Vergleich zur konventionellen Lasertherapie bei der ROP. Dabei wurden die Rezidivraten nach einmaliger Behandlung bis zu einem postmenstruellen Alter von 54 Wochen verglichen [15]. 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 [16] (s. Kap. 2.4.4).

2.1.4 CARE-ROP-Studie

Die Studie *Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity* (CARE-ROP) untersuchte als weltweit erste Pilotstudie prospektiv und randomisiert die Therapie der ROP mit Ranibizumab in den zwei verschiedenen Dosierungen 0,2 mg und 0,12 mg an einer kleinen Kohorte von 19 Kindern [11]. 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 [10,17]. Mit 0,2 mg (40% der Erwachsenenendosis) und 0,12 mg (24% der Erwachsenenendosis) Ranibizumab wurden zudem niedrigere Dosierungen als in der BEAT-ROP-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 erneuter intravitrealer Eingabe der Studienmedikation behandelt wurden. In keinem der beiden Studienarme fand sich eine Suppression systemischer VEGF-Spiegel durch die Behandlung. Daten zur Nachkontrolle nach 1 und 2 Jahren sind publiziert und belegen einen Fall eines späten Rezidivs nach Beendigung der interventionellen Studienphase (also nach mehr als 24 Wochen nach initialer Behandlung) sowie eine insgesamt, soweit zu diesem Zeitpunkt beurteilbar, regelhafte neuropädiatrische Entwicklung der nachkontrollierten Kinder [18]. Daten zur Nachkontrolle nach 5 Jahren mit ähnlichen Ergebnissen wurden mittlerweile ebenfalls publiziert [19].

2.1.5 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 zwei verschiedenen Dosierungen (0,1 mg und 0,2 mg) mit Lasertherapie [12]. Die Studie rekrutierte weltweit 225 Kinder mit behandlungsbedürftiger ROP. Die Einschlusskriterien entsprachen mit ROP 1+, 2+ und 3+/- in Zone I, ROP 3+ in Zone II und AP-ROP den deutschen Kriterien einer Behandlungsindikation bei ROP. Der Anteil der Augen mit ROP in Zone I betrug 38% und mit ROP in Zone II 62%.

Die Ergebnisse der RAINBOW-Studie zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Behandlung zeigten 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 drei 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 neonatologischen 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 A-ROP, also allen Stadien, die von der deutschen ROP-Leitlinie als behandlungsbedürftig eingestuft werden. Da in der RAINBOW-Studie auch erneute intravitreale Medikamenteneingaben 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. Daten zur ophthalmologischen und pädiatrischen Nachkontrolle der Studienpatienten liegen mittlerweile bis zum Zeitpunkt 5 Jahre nach Behandlung vor [20–23]. Diese zeigen keine Hinweise auf zerebrale Entwicklungsnachteile nach Ranibizumab-Therapie im Vergleich zu Laser, dafür aber eine niedrigere Rate an insbesondere hoher Myopie nach Ranibizumab-Therapie im Vergleich zur Lasertherapie.

2.1.6 FIREFLEYE-Studie

Die Studie *Aflibercept for Retinopathy of Prematurity - Intravitreal Injection Versus Laser Therapy* (Firefleye) war eine Phase-III-Studie der Firma Bayer zur Therapie der ROP mit Aflibercept im Vergleich zu Laser [24]. Es wurden weltweit insgesamt 113 Kinder eingeschlossen. Die Indikation zur Behandlung umfasste 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 [25]. Der Behandlungserfolg nach den in der Studie definierten Erfolgskriterien lag bei 85,5% in der Aflibercept-Gruppe und bei 82,1% in der Lasergruppe. Damit war der Wert zwar numerisch höher, eine Nicht-Unterlegenheit von Aflibercept gegenüber Laser konnte allerdings statistisch nicht belegt werden. Eine Rescue-Therapie wegen nicht ausreichenden Ansprechens der Therapie war allerdings mit 4,8% in der Aflibercept-Gruppe seltener notwendig als in der Lasergruppe (11,1%). Systemische VEGF-Spiegel wurden in dieser Studie nicht bestimmt, allerdings war freies (ungebundenes) Aflibercept noch zum Zeitpunkt vier Wochen nach intravitrealer Medikamenteneingabe im Plasma nachweisbar.

Die Ergebnisse der FIREFLEYE-Studie führten im Jahr 2022 zur Zulassung von Aflibercept in der Dosierung 0,4 mg für die Behandlung der ROP in den Stadien 1+, 2+, 3+/- in Zone I, ROP 2+ und 3+ in Zone II und A-ROP, also allen Stadien, die basierend auf den ETROP-Kriterien als behandlungsbedürftig eingestuft werden. Da in der FIREFLEYE-Studie auch erneute intravitreale Medikamenteneingaben im Falle von behandlungsbedürftigen Reaktivierungen der Erkrankung erlaubt waren, sind auch diese nach einem therapiefreien Intervall von mindestens 28 Tagen von der Zulassung abgedeckt.

Mittlerweile liegen publizierte Daten zu den Verlaufsbeobachtungen bis 3 Jahre nach Therapie zu den FIREFLEYE-Patienten vor [26–28]. Diese Daten zeigen keine Unterschiede zwischen den behandelten Gruppen in Bezug auf Wachstum und zerebrale Entwicklung. Ähnlich wie in den Ranibizumab-Studien zeigte sich auch nach Behandlung mit Aflibercept mit 7,8% eine geringere Rate an hoher Myopie verglichen mit der Lasergruppe (21,7%) [28]. Die Ergebnisse 5-Jahres-Nachkontrolle werden voraussichtlich 2026 publiziert.

2.2 Therapieempfehlungen

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

2.2.1 ROP in Zone II (Stadium 3+)

Die ROP im Stadium 3+ in Zone II stellt die mit Abstand häufigste Behandlungsindikation in Deutschland dar [29,30]. Die Zone II wird in die posteriore (zentrale) Zone IIp und die anteriore (periphere) Zone IIa unterteilt, wobei die Breite der Zone IIp in ICROP als 2 Papillendurchmesser [14] und in BEAT-ROP als 1 Papillen-Fovea-Abstand [15] 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 [11,15]. 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, so dass in diesem Stadium beide Behandlungsformen hinsichtlich der Rezidiv Häufigkeit als ähnlich wirksam angesehen werden können.

Die RAINBOW- und FIREFLEYE-Studien unterschieden nicht zwischen posteriorer und anteriorer Zone II. Die Ergebnisse der RAINBOW-Studie zeigen eine höhere 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 sind zumindest teilweise in der anspruchsvollen Definition des Behandlungserfolges begründet, welcher unter anderem auch das Vorliegen ungünstiger struktureller Veränderungen als Misserfolg wertete (auch bei Vorliegen eines ansonsten kontrollierten Krankheitsgeschehens). In der FIREFLEYE Studie lag der Behandlungserfolg für Zone II Erkrankungen bei 92% in der Aflibercept-Gruppe und 84,9% in der Lasergruppe. Gründe für das bessere Abschneiden der Lasergruppe in dieser Studie gegenüber den anderen Studien könnten in der Tatsache liegen, dass entsprechend dem Studienprotokoll nach Lasertherapie eine Fotodokumentation des Fundusbefundes erfolgen musste, welche möglicherweise dabei half, während der Behandlung übersehene „skip lesions“ zu identifizieren und noch im Rahmen der Erstbehandlung zu versorgen. Auch die Definition der Erfolgskriterien und die in verschiedenen Studien immer unterschiedlichen Einschlusskriterien mögen einen Einfluss auf die unterschiedlichen Erfolgsraten im jeweiligen Kontrollarm der Lasertherapie gehabt haben.

2.2.2 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 sowohl unzureichendem primärem Therapieansprechen, als auch von Reaktivierung nach zunächst erfolgreicher Therapie, sowie möglicherweise sogar durch unterschiedliche zugrundeliegende 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 knapp 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.

In der FIREFLYE-Studie lagen die Erfolgsraten für Zone-I-Erkrankungen bei 70,8% für Aflibercept und 64,4% für Laser.

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 den Erhalt funktionaler Netzhaut. Erhebungen u.a. des europäischen EU-ROP-Registers zeigen, dass die Anti-VEGF-Therapie zumindest an den teilnehmenden deutschen Zentren mittlerweile die weit überwiegend verwendete Therapie bei behandlungsbedürftiger ROP geworden ist [7,30,31].

2.2.3 ROP im Stadium 4 bis 5

Anders als für die Stadien 1 bis 3 der ROP existiert für die fortgeschrittenen Stadien 4 und 5 aktuell kein standardisiertes Therapieverfahren, und die anatomischen und funktionellen Ergebnisse aller bisher beschriebenen Therapieoptionen sind verglichen mit einer Therapie in Stadium 1 bis 3 deutlich eingeschränkt, was die essentielle Bedeutung eines konsequenten ROP-Screenings zur Früherkennung unterstreicht.

In fortgeschrittenen Stadien der ROP mit eindeutig nachgewiesener traktiver Abhebung der Netzhaut (Stadium 4 und 5) soll eine Anti-VEGF-Therapie in der Regel nur nach sehr sorgfältiger Abwägung 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. Eine Anti-VEGF-Therapie kann aber in Einzelfällen eingesetzt werden, um bei hoher Krankheitsaktivität die intravitrealen VEGF-Spiegel zu senken [32,33].

Empfehlungen

1. Die Behandlungsbedürftigkeit der ROP soll gemäß der in der AWMF-Leitlinie zum ROP-Screening [3] aufgeführten Kriterien festgestellt werden. Die Entscheidung, ob eine Behandlungsbedürftigkeit vorliegt, soll unabhängig von der Art des später zu planenden Therapieverfahrens erfolgen.
2. Bei behandlungsbedürftiger ROP [3] soll entweder eine Lasertherapie oder eine Anti-VEGF-Therapie durchgeführt werden. Ausnahmen sind Stadien, die einer chirurgischen Intervention bedürfen.

3. Die Anti-VEGF-Therapie der ROP sollte nur an Zentren erfolgen, die auch über die Möglichkeit der ROP-Therapie mittels Laserkoagulation verfügen, damit ein Abwägen der Vor- und Nachteile der Therapieoptionen gewährleistet ist.
4. Für ROP in Zone I und aggressive ROP (A-ROP) liegen Daten zur Überlegenheit der Anti-VEGF-Therapie gegenüber der Lasertherapie vor.
5. Bei ROP im Stadium 4 und 5 ist eine alleinige Anti-VEGF-Therapie in der Regel nicht erfolgreich und kann sogar nachteilige Folgen haben.

2.3 Durchführung der Therapie

2.3.1 Aufklärung der Eltern

Die Therapie der ROP soll nur nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Eltern erfolgen. Inhalte eines solchen Aufklärungsgesprächs können sein: Risiken der Anti-VEGF-Therapie wie z.B. Endophthalmitis, mögliche systemische unerwünschte Wirkungen, Wahl des Desinfektionsmittels bei intravitrealer Injektion, Vor- und Nachteile von Anti-VEGF- und Lasertherapie, Unterschiede der Anti-VEGF-Medikamente, Ablauf der Behandlung, und die Notwendigkeit regelmäßiger Nachkontrollen. Als Hilfestellung für das Aufklärungsgespräch stellen die Fachgesellschaften eine laienverständlich formulierte Patienteninformation zur Verfügung [34].

2.3.2 Medikamente

Ranibizumab und Aflibercept sind aktuell die beiden einzigen für die Behandlung der ROP zugelassenen Medikamente. Ihre Wirksamkeit wurde in prospektiven Studien nachgewiesen [11,12,23,24,28]. Im Regelfall (etwa 80%) ist eine einzelne IVOM ausreichend [31]. In den etwa 20% der Fälle mit einer Reaktivierung der Erkrankung sind entweder eine Wiederholung der Anti-VEGF-Therapie oder eine Lasertherapie notwendig.

Auch für Bevacizumab ist die Wirksamkeit bei ROP durch prospektive Studien belegt [15]. Allerdings stellt der Einsatz von Bevacizumab bei ROP eine *Off-Label*-Anwendung dar. Dieser Aspekt soll im Aufklärungsgespräch berücksichtigt werden. Die verschiedenen Medikamente unterscheiden sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften (s. Kap. 4.3).

Empfehlungen

6. Für die Anti-VEGF-Therapie der ROP sind Ranibizumab und Aflibercept zugelassen. Bevacizumab stellt eine *Off-Label*-Anwendung bei der ROP dar.

2.3.3 Dosierung der Medikamente und Wahl der Injektionsspritze

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 [11,12]. Aflibercept ist in der Dosierung 0,4 mg in 0,01 ml (entsprechend 20% der Erwachsenenendosis) zugelassen, die sich in der FIREFLYE Studie als wirksam erwiesen hat [24].

Um eine exakte Abmessung des geringen Injektionsvolumens zu ermöglichen, sollte die zu diesem Zweck entwickelte Injektionsspritze für Ranibizumab (Visisure[®], Novartis) bzw. Aflibercept (Picleo[®], Bayer) 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 [15]. 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 [35]. Langzeitverläufe für diese Dosierung liegen bis zum Zeitpunkt 2 Jahre nach Behandlung vor [36]. 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) bzw. 0,20 mg Ranibizumab (40% der Erwachsenenendosis) oder 0,40 mg Aflibercept (20% der Erwachsenenendosis) sollen nicht verwendet werden, um das potenzielle Risiko lokaler oder systemischer unerwünschter Wirkungen nicht zu erhöhen.

Empfehlungen
7. Ranibizumab und Aflibercept sollen in der jeweils für die Behandlung der ROP zugelassenen Dosierung angewandt werden: Ranibizumab 0,2 mg in 0,02 ml, Aflibercept 0,4 mg in 0,01 ml.
8. Für alle VEGF-Hemmer inkl. Bevacizumab wurden höhere Dosierungen als 50% der Erwachsenenendosis bei ROP nicht ausreichend untersucht und sollen nicht verwendet werden.

2.3.4 Anästhesie

Die IVOM kann in Tropfanästhesie, unter Sedierung (und Tropfanästhesie) oder in Intubationsnarkose, jeweils unter anästhesiologischer oder neonatologischer Aufsicht durchgeführt werden, wobei aus augenärztlicher Sicht keine Intubationsnarkose notwendig ist. Für die Lasertherapie ist dagegen aufgrund der deutlich längeren Behandlungsdauer in aller Regel eine Intubationsnarkose erforderlich.

Empfehlungen
9. Die Anti-VEGF-Therapie der ROP kann in Tropfanästhesie, unter Sedierung oder in Intubationsnarkose durchgeführt werden.
10. Für die Lasertherapie ist aufgrund der Behandlungsdauer in der Regel eine Intubationsnarkose notwendig.

2.3.5 Desinfektion vor Injektion

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 [5,6].

Für Povidon-Iod liegen die besten Langzeiterfahrungen zu Wirksamkeit und Sicherheit bei konjunktivaler Desinfektion vor intravitrealer Medikamenteneingabe vor [37,38]. Povidon-Iod, in der Regel in einer 1:1-Verdünnung der 10%-igen Originalkonzentration auf dann 5%, stellt daher das Standard-Desinfektionsmittel zur Bindehautdesinfektion vor intravitrealer Medikamenteneingabe dar [5,6].

Allerdings kann iodhaltiges Desinfektionsmittel aufgrund der bei Frühgeborenen vermehrten Iodabsorption und der noch unzureichend entwickelter Gegenregulationsmechanismen zu einer transienten Hypothyreose mit ggf. negativen Auswirkungen auf die Hirnreifung führen [39,40]. Es sollte daher bei der Entscheidung für eine iodhaltige Bindehautdesinfektion eine präoperative Abstimmung mit den betreuenden Neonatologen erfolgen, um diesen die Möglichkeit für eine postoperative Kontrolle der Schilddrüsenwerte zu geben.

Für die Verwendung von Povidon-Iod bei der Bindehautdesinfektion spricht die vergleichsweise geringe Iodexposition durch die kleine Schleimhautfläche und die bei Wiederausspülen nur kurze Expositionszeit sowie die nachgewiesenermaßen gute Wirksamkeit von Povidon-Iod in der Endophthalmitisprophylaxe.

Für Desinfektionsmittel ohne Iod liegen weniger Erfahrungen bezüglich Effektivität und Verträglichkeit bei konjunktivaler Desinfektion vor. Es soll daher mit den betreuenden Neonatologen und den Patientenelementern gut abgewogen werden, ob auf eine iodfreie Bindehautdesinfektion zurückgegriffen werden muss. Für Octenidin 0,1%/Phenoxyethanol 2,0% (Octenisept®) ist nach Herstellerangaben die Anwendung an Bindehaut und Hornhaut kontraindiziert. Polihexanide 0,04% (Lavanid® 2) ist an Bindehaut und Hornhaut gut verträglich und scheint beim Erwachsenen vergleichbar gut wirksam zu sein wie Povidon-Iod [41], ist aber bisher deutlich weniger gut untersucht und bedarf einer deutlich längeren Einwirkzeit mit ggf. auch mehrmaliger Anwendung über 10-20 min [41,42].

Die Desinfektion der periokulären Haut soll entweder mit iodhaltigem Desinfektionsmittel oder mit für die Haut von Frühgeborenen verträglichen iodfreien Desinfektionsmitteln erfolgen. Hierfür soll eine Absprache mit den behandelnden Neonatologen erfolgen, um im Einzelfall das bestmögliche Vorgehen abzustimmen. Povidon-Iod wird zur Hautdesinfektion in der Regel unverdünnt in der 10%-igen Originalkonzentration verwendet [5]. Das in Octenisept® (Octenidin 0,1%/Phenoxyethanol 2,0%) enthaltene Phenoxyethanol wird von Frühgeborenen aufgrund der verminderten Barrierefunktion der unreifen Haut vermehrt systemisch aufgenommen und kann dann möglicherweise neurotoxische Effekte verursachen, so dass die Anwendung bei Frühgeborenen nicht empfohlen wird [40]. Octenidin ohne Phenoxyethanol („Octenidin Konzentrat 5%“, Schülke) kann vom Hersteller zur eigenen Herstellung geeigneter Verdünnungen gemäß Herstellerangaben (z.B. 0,1% durch 1:5-Verdünnung mit sterilem Wasser) bezogen werden [40]. Chlorhexidin 0,1% wird aufgrund von Wirkungslücken, potenzieller Mutagenität und der Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen nicht zur Hautdesinfektion bei Frühgeborenen empfohlen [40]. Propanol 55% (Kodan®) ist laut Herstellerangabe bei Frühgeborenen kontraindiziert, da es bei unreifer Haut zu chemischen Verbrennungen führen kann. Generell muss bei Verwendung iodfreier Hautdesinfektionsmittel darauf geachtet werden, dass diese nur dann in Kontakt mit der Augenoberfläche kommen dürfen, wenn eine Verträglichkeit für das verwendete Desinfektionsmittel an der Augenoberfläche belegt ist.

Empfehlungen

11. Sofern es der Gesundheitszustand des Kindes erlaubt, soll die Anti-VEGF-Therapie der ROP unter Berücksichtigung der entsprechenden Stellungnahme der augenärztlichen Fachgesellschaften [5], insbesondere den Empfehlungen zur sterilen Durchführung, erfolgen.
12. Die Desinfektion von Bindehaut und Hornhaut zur Endophthalmitisprophylaxe sollte aufgrund der hohen Effektivität und Sicherheit mit Povidon-Iod erfolgen. Octenidin 0,1%/Phenoxyethanol 2,0% (Octenisept®) ist für die Anwendung an Bindehaut und Hornhaut kontraindiziert.
13. Die periokuläre Haut soll entweder iodhaltig oder iodfrei desinfiziert werden, wobei die Verträglichkeit der verwendeten Substanzen für die Haut von Frühgeborenen berücksichtigt werden und eine präoperative Abstimmung mit den betreuenden Neonatologen erfolgen soll. Octenidin 0,1%/Phenoxyethanol 2,0% (Octenisept®) sowie Chlorhexidin 0,1% sind für die Verwendung an der Haut von Frühgeborenen nicht empfohlen. Propanol 55% (Kodan®) ist für die Haut von Frühgeborenen kontraindiziert.

2.3.6 Limbusabstand der Injektion

Für die Injektionsstelle wurde in den bisher veröffentlichten Studien meist ein Limbusabstand von 1,0 - 2,0 mm verwendet, welcher 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 [43], sollte das postmenstruelle Alter und der Reifegrad des individuellen Kindes bei der Wahl des Limbusabstands im Rahmen der obengenannten 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 [17]. 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 [44]. Zur Injektion soll eine 30- oder 31-Gauge-Injektionsnadel von maximal 13 mm Länge verwendet werden. Bei Verwendung der ROP-Spezialspritze Visisure® soll die beiliegende Kanüle und bei Verwendung der Spezialspritze Picleo® die vom Hersteller empfohlene Low-volume-Kanüle verwendet werden. Unmittelbar nach erfolgter Anti-VEGF-Therapie soll eine Funduskontrolle erfolgen.

Empfehlungen

14. Die IVOM soll, je nach Größe des Kindes, in einem Limbusabstand von 1,0 bis 2,0 mm (Regelfall: 1,5 mm) erfolgen.
15. Aufgrund der im Verhältnis zum Bulbus größeren Linse bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen soll auf einen Injektionswinkel in Richtung des hinteren Pols geachtet werden.
16. Es soll eine 30- oder 31-Gauge-Injektionsnadel von maximal 13 mm Länge, bzw. bei Verwendung der ROP-Spezialspritze Visisure® die beiliegende Kanüle und bei Verwendung der Spezialspritze Picleo® die vom Hersteller empfohlene Low-volume-Kanüle verwendet werden.

2.3.7 Lasertherapie

Ziel der Lasertherapie der ROP ist die möglichst vollständige Koagulation der nicht vaskularisierten peripheren Netzhautareale, um damit die pathologische VEGF-Sekretion zu stoppen. Koaguliert wird somit die Netzhaut zwischen Leiste und Ora serrata, nicht jedoch die bereits vaskularisierte Netzhaut posterior der Leiste. Anders als z.B. bei der Lasertherapie der diabetischen Retinopathie erfolgt die Behandlung nicht mit Abstand zwischen den Laserherden, sondern annähernd konfluent. Anders als in der Literatur an einigen Stellen fälschlicherweise vermutet, führt eine möglichst dichte Koagulation der avaskulären Netzhautareale nachweislich nicht zu einem erhöhten Risiko für eine ROP-assoziierte Myopie [45], sondern vielmehr zu einer signifikanten Steigerung des Behandlungserfolgs bei der ROP [46].

2.3.8 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 Kontrollgruppen keine vergleichenden Aussagen in Bezug auf die Monotherapie möglich sind. Da sich aber durch eine geeignete Monotherapie mit 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. Lasertherapie bei Reaktivierung nach initialem Ansprechen auf Anti-VEGF-Therapie oder Lasertherapie verbliebener avaskulärer Netzhautareale nach Anti-VEGF-Therapie).

Empfehlungen

17. 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 avaskulärer Netzhautareale nach Anti-VEGF-Therapie).

2.4 Nachkontrollen und Langzeitfolgen

2.4.1 Nachkontrollen

Nach erfolgter Therapie der ROP soll zum Ausschluss behandlungsassoziiierter Komplikationen mindestens eine Kontrolle in den ersten vier Tagen nach Behandlung stattfinden. Da es sich bei der Anti-VEGF-Therapie um einen intraokularen Eingriff handelt, muss nach IVOM 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 Funduskopie 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 [47,48]. Dauer und Frequenz der Nachkontrollen sollen sich nach dem klinischen Befund richten und sind in der Leitlinie der Fachgesellschaften zum ROP-Screening definiert [3]. Für die Nachkontrollen kann außer der indirekten Funduskopie auch eine Weitwinkel-Fundusfotografie erfolgen. Auch der Einsatz von Telemedizin (d.h. neonatologische oder ophthalmologische Weitwinkel-Fundusfotografie vor Ort und ophthalmologische Auswertung der Aufnahmen örtlich getrennt an spezialisiertem Zentrum) kann in den Nachkontrollen zum Einsatz kommen, wenn ein zeitgerechter Zugang zu einer augenärztlichen Kontrolle unklarer oder behandlungsbedürftiger Befunde gewährleistet ist.

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 augenärztlichen Kontrolle an die Eltern erfolgen. Hierfür kann der abgebildete ROP-Pass verwendet werden (**Abb. 1**; https://dog.org/wp-content/uploads/sites/11/2009/09/ROP-Pass_Version-3_4_FORMULAR4.pdf). Die Eltern sollen auf die Wichtigkeit der termingerechten Fortsetzung der Kontrolluntersuchungen hingewiesen werden.

mit unzureichender Regression der ROP und einer Reaktivierung der ROP nach initial gutem Ansprechen unterschieden werden.

Bei unzureichender Regression der ROP nach Therapie soll eine Zweittherapie erfolgen. Nach primärer Anti-VEGF-Therapie soll, unter anderem abhängig vom zeitlichen Abstand zur vorangegangenen intravitrealen Medikamenteneingabe, entschieden werden, ob eine Wiederholung der Anti-VEGF-Therapie oder der Wechsel auf eine andere Therapieform sinnvoll ist. Um eine Akkumulation der VEGF-Hemmer mit einer dann möglicherweise erhöhten systemischen Exposition zu vermeiden, sollte eine erneute Anti-VEGF-Therapie innerhalb von 28 Tagen nur dann erfolgen, wenn Zweifel daran bestehen, dass die initial verabreichte Medikamentendosis den Glaskörperraum erreicht hat und dort in ausreichender Menge verblieben ist [49]. 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 soll eine Zweittherapie durchgeführt werden, sobald die Kriterien für eine Behandlungsbedürftigkeit [3] 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. Eine Reaktivierung der ROP nach Lasertherapie mit zwischenzeitlich ruhigem Netzhautbefund ist ungewöhnlich. Vielmehr handelt es sich in diesen Fällen meist um eine sogenannte „*smoldering disease*“, also eine Erkrankungsaktivität, die nie ganz zur Ruhe gekommen ist [50]. In diesen Fällen sollte, insbesondere bei bereits maximaler Laserkoagulation, eine zusätzliche Anti-VEGF-Therapie erwogen werden.

Empfehlungen

21. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Anti-VEGF-Therapie soll innerhalb der ersten 4 Wochen in der Regel keine erneute Medikamenteneingabe durchgeführt werden, um eine Akkumulation der VEGF-Hemmer mit einer dann möglicherweise erhöhten systemischen Exposition zu vermeiden. In diesen Fällen kann, bei persistierenden Behandlungskriterien [3], eine Lasertherapie erwogen werden.
22. Bei Reaktivierung der ROP mehr als vier Wochen nach initial gutem Ansprechen auf die Anti-VEGF-Therapie soll bei Wiederauftreten der Behandlungskriterien [3] erneut therapiert werden. Hierfür kann sowohl eine Anti-VEGF-Therapie als auch eine Lasertherapie angewandt werden.
23. In Ausnahmefällen kann auch schon weniger als 4 Woche nach Primärtherapie eine erneute Intervention erforderlich sein, z.B. nach Anti-VEGF-Therapie, wenn die Medikamentendosis unvollständig intravitreal appliziert wurde, oder nach unvollständiger Lasertherapie.

2.4.3 Neurologische Entwicklung

Bevacizumab und Aflibercept führen nach IVOM bei ROP zu einer Suppression der systemischen VEGF-Aktivität über mehrere Monate [8,9]. Der Effekt von Ranibizumab auf die systemische VEGF-Aktivität ist verglichen mit Bevacizumab und Aflibercept wesentlich geringer ausgeprägt [10]. 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 Behandlungsgruppen so signifikant, dass eine Vergleichbarkeit der Behandlungsergebnisse nicht gegeben ist [51,52]. Der Vergleich der (relativ kleinen) Behandlungsgruppen mit Aflibercept und Laser im Rahmen der FIREFLEYE Studie gaben keinen Hinweis auf Auswirkungen auf Wachstum oder neuronale Entwicklung bis zum aktuell publizierten Zeitpunkt 2 Jahre nach Behandlung [24,28]. Dem gegenüberzustellen sind Berichte über höhere behandlungsbedürftige Rezidivraten nach Ranibizumab vs. Aflibercept und Bevacizumab [13].

Es bleibt daher der individuellen Entscheidung von Behandler, Neonatologen und Eltern überlassen, wie die jeweils genannten (potenziellen) Vor- und Nachteile im Einzelfall abzuwägen sind.

2.4.4 Myopieentwicklung

Die ROP ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer hochgradigen Myopie assoziiert, wobei Ausprägungsgrad von ROP und Myopie korreliert sind [53]. 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 vorderen Augenabschnitts [54]. Eine Koagulationstherapie der avaskulären Netzhautareale mit Laser oder Kryobehandlung kann zwar die ROP wirkungsvoll behandeln, hat aber keinen Einfluss (weder positiv noch negativ) auf die Myopieentwicklung [45]. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Therapie mit VEGF-Hemmern eine signifikante Reduktion der Myopieentwicklung [16,23,28]. Auch wenn die ROP-assoziierte Myopie in der Regel nicht mit einer Achslängenerhöhung einhergeht, gibt es negative Folgen einer hohen Myopie, wie z.B. Brillenabhängigkeit und mögliche Amblyopieentwicklung, so dass dieser Vorteil der Anti-VEGF-Therapie in die Entscheidung zur Auswahl des Therapieverfahrens der ROP miteinbezogen werden sollte.

3 Literaturverzeichnis/Referenzen

1. Gesellschaft DO, Gesellschaft R, Deutschlands B der A. Stellungnahme zum Einsatz von Bevacizumab in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie. 20.12.2011. Online verfügbar: <https://doi.org/10.1007/s00347-011-2519-2>. Ophthalmologe. 2012;109(2):197–204.
2. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG), Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). [Statement of the German Ophthalmological Society, the German Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists on anti-VEGF therapy of retinopathy of prematurity : Released: 18 May 2020]. Ophthalmologe. 2020 Sept;117(9):873–85.
3. Maier RF, Hummler H, Kellner U, Krohne TU, Lawrenz B, Lorenz B, et al. [Guidelines for ophthalmological screening of premature infants in Germany (S2k level, AWMF guidelines register no. 024/010, March 2020) : Joint recommendation of the German Ophthalmological Society (DOG), Retinological Society (RG), Professional Association of Ophthalmologists in Germany e. V. (BVA), German Society of Paediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Professional Association of Pediatricians (BVKJ), Federal Association “The Premature Child” , Society for Neonatology and Paediatric Intensive Care Medicine (GNPI)]. Ophthalmologe. 2021 July;118(Suppl 2):117–31.
4. AWMF Leitlinienregister: S3-Leitlinie Frühgeborenen-Nachsorge im Kindes- und Jugendalter [Internet]. [cited 2025 Mar 4]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/071-013>
5. DOG, RG, BVA. Empfehlung für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI). Internet: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/DOG_Empfehlung_Intravitreale_Injektionen.pdf (aufgerufen am 17072011). 2007;
6. [Endophthalmitis prophylaxis in intravitreal operative medication management administration(IVOM)]. Ophthalmologe. 2013 Oct;110(10):1008–12.
7. Krohne TU, Camp AT, Pfeil JM, Müller A, Stahl A, Lagrèze WA, et al. Retinopathy of prematurity in Germany over 13 years: incidences, treatment preferences and effects of national guideline changes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2024 Dec 20;110(1):37–42.
8. Huang CY, Lien R, Wang NK, Chao AN, Chen KJ, Chen TL, et al. Changes in systemic vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of aflibercept in infants with retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018 Mar;256(3):479–87.
9. Kong L, Bhatt AR, Demny AB, Coats DK, Li A, Rahman EZ, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Jan 22;56(2):956–61.
10. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. Br J Ophthalmol. 2014 Dec;98(12):1636–41.

11. Stahl A, Krohne TU, Eter N, Oberacher-Velten I, Guthoff R, Meltendorf S, et al. Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018 Mar 1;172(3):278–86.
12. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 26;394(10208):1551–9.
13. Lee CC, Chiang MC, Chu SM, Wu WC, Ho MMC, Lien R. Clinical Risk Factors for Retinopathy of Prematurity Reactivation after Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injection. *J Pediatr.* 2024 Oct;273:113913.
14. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology.* 2021 Oct;128(10):e51–68.
15. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603–15.
16. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Nov;132(11):1327–33.
17. Krohne TU, Aisenbrey S, Holz FG. [Current therapeutic options in retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologie.* 2012 Dec;109(12):1189–97.
18. Stahl A, Bründer MC, Lagrèze WA, Molnár FE, Barth T, Eter N, et al. Ranibizumab in retinopathy of prematurity - one-year follow-up of ophthalmic outcomes and two-year follow-up of neurodevelopmental outcomes from the CARE-ROP study. *Acta Ophthalmol.* 2022 Feb;100(1):e91–9.
19. Stahl A, Bründer MC, Lagrèze WA, Molnár FE, Barth T, Eter N, et al. Different ranibizumab dosages for retinopathy of prematurity: 5-year follow-up data of the randomised, controlled CARE-ROP Study. *BMJ Open Ophthalmol.* 2025 Aug 26;10(1):e002303.
20. Fleck BW, Reynolds JD, Zhu Q, Lepore D, Marlow N, Stahl A, et al. Time Course of Retinopathy of Prematurity Regression and Reactivation After Treatment with Ranibizumab or Laser in the RAINBOW Trial. *Ophthalmol Retina.* 2022 July;6(7):628–37.
21. Fidler M, Fleck BW, Stahl A, Marlow N, Chastain JE, Li J, et al. Ranibizumab Population Pharmacokinetics and Free VEGF Pharmacodynamics in Preterm Infants With Retinopathy of Prematurity in the RAINBOW Trial. *Transl Vis Sci Technol.* 2020 July;9(8):43.
22. Marlow N, Stahl A, Lepore D, Fielder A, Reynolds JD, Zhu Q, et al. 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study): prospective follow-up of an open label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Oct;5(10):698–707.
23. Marlow N, Reynolds JD, Lepore D, Fielder AR, Stahl A, Hao H, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): five-year outcomes of a randomised trial. *EclinicalMedicine.* 2024 May;71:102567.

24. Stahl A, Sukgen EA, Wu WC, Lepore D, Nakanishi H, Mazela J, et al. Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The FIREFLEYE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 July 26;328(4):348–59.
25. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1684–94.
26. Stahl A, Azuma N, Wu WC, Lepore D, Sukgen E, Nakanishi H, et al. Systemic exposure to aflibercept after intravitreal injection in premature neonates with retinopathy of prematurity: results from the FIREFLEYE randomized phase 3 study. *Eye (Lond)*. 2024 June;38(8):1444–53.
27. Stahl A, Azuma N, Wu WC, Lepore D, Sukgen E, Nakanishi H, et al. Correction: Systemic exposure to aflibercept after intravitreal injection in premature neonates with retinopathy of prematurity: results from the FIREFLEYE randomized phase 3 study. *Eye (Lond)*. 2024 June;38(8):1599–600.
28. Stahl A, Nakanishi H, Lepore D, Wu WC, Azuma N, Jacas C, et al. Intravitreal Aflibercept vs Laser Therapy for Retinopathy of Prematurity: Two-Year Efficacy and Safety Outcomes in the Nonrandomized Controlled Trial FIREFLEYE next. *JAMA Netw Open*. 2024 Apr 1;7(4):e248383.
29. Larsen PP, Bründer MC, Petrak M, Jehle V, Lagrèze WA, Holz FG, et al. [Screening for retinopathy of prematurity: Trends over the past 5 years in two German university hospitals]. *Ophthalmologe*. 2018 June;115(6):469–75.
30. Walz JM, Bemme S, Reichl S, Akman S, Breuß H, Süsskind D, et al. [Treated cases of retinopathy of prematurity in Germany : 5-year data from the Retina.net ROP registry]. *Ophthalmologe*. 2018 June;115(6):476–88.
31. Winter K, Pfeil JM, Engmann H, Aisenbrey S, Lorenz B, Hufendiek K, et al. Comparability of input parameters in the German Retina.net ROP registry and the EU-ROP registry - An exemplary comparison between 2011 and 2021. *Acta Ophthalmol*. 2024 May;102(3):e314–21.
32. Hamichi SE, Saigal K, Anzaldo EF, Gold A, Berrocal AM, Murray TG. Sequential Short Interval Anti-VEGF for the Treatment of Stage 4 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2022 Mar;53(3):159–63.
33. Chandra P, Kumawat D, Agarwal D, Chawla R. Combined Vitrectomy and Anti-VEGF Treatment for Stage 4 Retinopathy of Prematurity With Extensive Neovascular Proliferation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2020 Jan 1;57(1):61–6.
34. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG). Informationsbogen zur Aufklärung bei behandlungsbedürftiger Frühgeborenenretinopathie. 31.05.2024. Online verfügbar: <https://dog.org/fuer-aerzte/leitlinien-stellungnahmen-empfehlungen/diabetes-glaskoerper-netzhaut/stellungnahmen-diabetes-glaskoerper-netzhaut/informationsbogen-zur-aufklaerung-bei-behandlungsbeduerftiger-fruehgeborenenretinopathie>.
35. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, Crouch ER, Bhatt AR, Hartnett ME, et al. Short-term Outcomes After Very Low-Dose Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Apr 23;

36. Wallace DK, Hercinovic A, Freedman SF, Crouch ER, Bhatt AR, Hartnett ME, et al. Ocular and developmental outcomes of a dosing study of bevacizumab for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2023 Feb;27(1):10.e1-10.e8.
37. Kanclerz P, Myers WG. Chlorhexidine and other alternatives for povidone-iodine in ophthalmic surgery: review of comparative studies. *J Cataract Refract Surg*. 2022 Mar 1;48(3):363–9.
38. Mishra AV, Tong CM, Faes L, Cheema MK, Plemel D, Rubin U, et al. Comparison of Endophthalmitis Rates after Alcohol-Based Chlorhexidine and Povidone-Iodine Antisepsis for Intravitreal Injections. *Ophthalmol Retina*. 2024 Jan;8(1):18–24.
39. Aitken J, Williams FLR. A systematic review of thyroid dysfunction in preterm neonates exposed to topical iodine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Jan;99(1):F21-28.
40. [Recommendation for the prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care patients with a birth weight less than 1,500 g. Report by the Committee of Hospital Hygiene and Infection Prevention of the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007 Oct;50(10):1265–303.
41. Ristau T, Kirchhof B, Fauser S. Antisepsis with polyhexanide is effective against endophthalmitis after intravitreal injections. *Acta Ophthalmol*. 2014 Sept;92(6):e494-496.
42. Hansmann F, Kramer A, Ohgke H, Strobel H, Muller M, Geerling G. [Lavasept as an alternative to PVP-iodine as a preoperative antiseptic in ophthalmic surgery. Randomized, controlled, prospective double-blind trial]. *Ophthalmologe*. 2005;102(11):1043–6, 1048–50.
43. Hairston RJ, Maguire AM, Vitale S, Green WR. Morphometric analysis of pars plana development in humans. *Retina*. 1997;17(2):135–8.
44. Patel CK, Walker NJ, Kam JK. A new, theoretically safer method of intravitreal injection of bevacizumab in progressive retinopathy of prematurity using scleral trans-illumination. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(8):1107–9.
45. Quinn GE, Dobson V, Siatkowski R, Hardy RJ, Kivlin J, Palmer EA, et al. Does cryotherapy affect refractive error? Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. *Ophthalmology*. 2001 Feb;108(2):343–7.
46. Banach MJ, Ferrone PJ, Trese MT. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2000;107(2):324–7; discussion 328.
47. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*. 2012 Aug;130(8):1000–6.
48. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1845–55.
49. Andrassi-Darida M, Mais C, Stieger K, Lorenz B. [Fluorescence Angiography-assisted Management of Recurrences in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity (APROP) after Intravitreal Monotherapy with 0.312 mg Bevacizumab]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019 Nov 26;

50. Fielder AR, Wallace DK, Stahl A, Reynolds JD, Chiang MF, Quinn GE. Describing Retinopathy of Prematurity: Current Limitations and New Challenges. *Ophthalmology*. 2019 May;126(5):652–4.
51. Lien R, Yu MH, Hsu KH, Liao PJ, Chen YP, Lai CC, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Infants with Retinopathy of Prematurity and Bevacizumab Treatment. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0148019.
52. Morin J, Luu TM, Superstein R, Ospina LH, Lefebvre F, Simard MN, et al. Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2016 Apr;137(4).
53. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, Reynolds J, Kivlin J, Davis B, et al. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1992 Mar;99(3):329–40.
54. Garcia-Valenzuela E, Kaufman LM. High myopia associated with retinopathy of prematurity is primarily lenticular. *J AAPOS*. 2005 Apr;9(2):121–8.

4 Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion
Prof. Dr. med. Tim U. Krohne, Köln	BVA, DOG, RG	Autor
Prof. Dr. med. Andreas Stahl, Greifswald	BVA, DOG, RG	Autor
Prof. Dr. med. Bernd Bertram, Aachen	BVA, DOG, RG	Moderator/Koordinator
Pascal Plein, Mainz	Universität Mainz	Methodiker
Prof. Dr. med. Teresa Barth, Regensburg	BVA, DOG, RG	Autorin
Katarina Eglin	Bundesverband Das frühgeborene Kind	Patientenvertreterin
Prof. Dr. med. Nicolas Feltgen, Basel	BVA, DOG, RG	Autor
Dr. med. Claus Gehrig, Freiburg	Pro Retina	Patientenvertreter
Prof. Dr. med. Ulrich Kellner, Siegburg	BVA, DOG, RG	Autor
Prof. Dr. med. Wolf A. Lagrèze, Freiburg	BVA, DOG, RG	Autor
Prof. Dr. med. Birgit Lorenz, Gießen	BVA, DOG, RG	Autorin
Angelika Ostrowski, Berlin	DBSV	Patientenvertreterin
Prof. Dr. med. Amelie Pielen, Nürnberg	BVA, DOG, RG	Autorin
Prof. Dr. med. Armin Wolf, Ulm	BVA, DOG, RG	Autor

5 Informationen zur Erstellung dieser Leitlinie

1. Es handelt sich um eine neue Leitlinie.
2. Eine Leitliniengruppe aus 9 Experten/innen, 3 Patientenvertretern/innen, dem Koordinator/Moderator und 1 Methodiker hat in einer Videokonferenz am 30.06.2025 anhand eines schriftlichen Vorschlages basierend auf den Empfehlungen der augenärztlichen Organisationen von 2020 den Aufbau der Leitlinie und die Leitlinienempfehlungen diskutiert und konsentiert.
3. Diese neue Version der Leitlinienempfehlungen wurde in einer Konsultationsphase den Augenärzten/innen des DOG-Gesamtpräsidiums, des RG-Vorstandes und des erweiterten BVA-Vorstandes mit der Möglichkeit zur Kommentierung und Einbringung von Änderungswünschen vorgelegt.
4. Die eingegangenen Kommentare wurden von der Leitliniengruppe geprüft und ggf. entsprechende Änderungen an der Leitlinie vorgenommen.
5. Der Hintergrundtext wurde in der Leitliniengruppe konsentiert.
6. Danach wurde die Leitlinie von den beteiligten Organisationen freigegeben.
7. Die Freigabe durch die AWMF erfolgte am 17.12.25

6 Redaktionelle Unabhängigkeit

6.1 Finanzierung der Leitlinie

Der Leitlinienprozess wurde nicht finanziell unterstützt. Die entstehenden Kosten wurden aus Mitgliedsbeiträgen von DOG und BVA bezahlt. Eine inhaltliche Beeinflussung durch die Geldgeber fand nicht statt.

6.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die potenziellen Interessenkonflikte der Mitglieder der Leitliniengruppe wurde über das aktuell gültige AWMF-Formblatt abgefragt. Die Erklärungen wurden durch den Leitlinienkoordinator Prof. Bernd Bertram in Hinblick auf das Vorliegen eines thematischen Bezugs zur Leitlinie und auf gering, moderate und hohe Interessenkonflikte bewertet. Die Interessenkonflikterklärung von Herrn Prof. Bertram wurden von Herrn Prof. Alexander Schuster, Mainz, bewertet. Als geringer Interessenkonflikt wurden Vortragstätigkeiten zum Thema der Leitlinie allgemein gewertet. Als moderater Interessenskonflikt wurde Advisory Board, Beratertätigkeit und Drittmittel in verantwortlicher Position von/für Firmen, die Produkte, die in der Leitlinie relevant sind, herstellen, gewertet.

In dem Fall eines thematischen Bezuges zu Aussagen in der Leitlinie erfolgte eine Stimmenthaltung im Konsensusprozess. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenskonflikte entgegenwirken, kann die Diskussion zum Umgang mit Interessenskonflikten zu Beginn der Konferenzen angesehen werden. Die Auswertung der potenziellen Interessenkonflikte wurde den Mitgliedern der Leitliniengruppe mitgeteilt und in der Leitliniengruppe besprochen.

Bei sechs Mitgliedern der Leitliniengruppe ergab sich ein moderater Interessenkonflikt, weswegen sie sich bei Abstimmungen zu Aspekten, die diesen potenziellen Interessenkonflikt berühren, nicht beteiligten. Bei allen anderen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten ergab die Prüfung, dass in der Gesamtschau für die Leitliniengruppe keine kommerziellen oder sonstigen Interessenkonflikte bestehen, die eine Konsequenz wie Stimmenthalt erforderlich machten.

6.3 Nutzungs- und Verwertungsrechte

Die am Leitlinienprojekt beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen haben eine schriftliche Vereinbarung zu den Verwertungsrechten der Leitlinieninhalte getroffen, die besagt, dass die DOG (die Leitliniengruppe) in Hinsicht auf die weitere Verwertung vertritt.

Die Fachgesellschaft(en)/Organisation(en) räumen der AWMF das Nutzungsrecht für die elektronische Publikation im Informationssystem „AWMF online“ ein.

7 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde vom geschäftsführenden Präsidium der DOG am 2.12.25, dem Vorstand der RG am 26.11.25, dem Vorstand des BVA am 27.11.25, dem Bundesverband Das frühgeborene Kind am 13.12.25, dem DBSV am 28.11.25 und von Pro Retina am 17.12.25 verabschiedet.

Die Freigabe durch die AWMF erfolgte am 17.12.25.

8 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt 5 Jahre. Sie ist damit gültig bis zum 17.12.2030.

9 Verwendete Abkürzungen

A-ROP	Aggressive ROP
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BVA	Berufsverband der Augenärztinnen und Augenärzte Deutschlands
DBSV	Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
ETROP	<i>Early Treatment of ROP-Studie</i>
GNPI	Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
ICROP	<i>International Classification of Retinopathy of Prematurity</i>
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
RG	Retinologische Gesellschaft
ROP	Frühgeborenenretinopathie (<i>retinopathy of prematurity</i>)
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

Versionsnummer:	1.2
Erstveröffentlichung (Version 1):	12/2025
Nächste Überprüfung geplant:	12/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

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

Leitlinienkoordination: Bertram, Bernd

Leitlinie: Therapie der Frühgeborenenretinopathie

Registernummer: 045-031

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Barth, Teresa	Gerichtsgutachten	Nein	AAD	CME-Artikel für die Klinischen Monatsblätter und Die Ophthalmologie	EU-ROP-Register	Nein	Mitglied: Mitglied von DOG, RG, Euretina und DKVB, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Studien im Bereich der Netzhautchirurgie, EU-ROP-Register, Klinische Tätigkeit: Vitreoretinale Chirurgie, ROP-Screening und Therapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kurse auf der AAD und DOG, Persönliche Beziehung: Nein	nein COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Bertram, Bernd	Gutachter für Versorgungverwaltung in NRW, Gutachterkommission der Ärztekammer Nordrhein, Gerichte, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands	Nein	Ärztekammer Nordrhein, IQN-Moderation, Vorträge	Der Augenarzt	Nein	Nein	Mitglied: Ärztekammer Nordrhein (bis 8/2024): Mitglied des Vorstandes, Mitglied in den Ausschüssen Berufsordnung, Strukturen ärztlicher Versorgung, Kooperation der Gesundheitsberufe und der Versorgungssektoren, Delegierter beim Dt. Ärztetag, Vorstandsmitglied der Akademie der Gebietsärzte der BÄK (bis Mai 2023), Mitglied des Beratenden Fachausschusses	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	e.V. Mandatsträgervergütung für Administration im Ressort Stellungnahmen und Leitlinien, Moderation Facharztrepetitorium						Fachärzte der KBV (bis 12/2022), Ressortleiter Leitlinien/Stellungnahmen des Berufsverbands der Augenärzte Deutschland e. V., Mitglied des Gesamtpräsidium der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Mitglied: DOG, BVA, RG, Sprecher der Leitlinienkommission von DOG und BVA, Sprecher der Kommission Ophthalmologische Rehabilitation 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, Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung, Klinische Tätigkeit: nicht-operative Augenheilkunde; Lasertherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Augenärztliche Akademie Deutschlands (AAD)(bis März 2022)	
Prof. Dr. med. Feltgen, Nicolas	Nein	Apellis	Novartis, Bayer, Roche, Abbvie	Nein	Bayer, Roche, Apellis	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft in der DOG, Mitgliedschaft im BVA, Mitgliedschaft in der Retinologischen Gesellschaft Mitgliedschaft in der Makulakommission Mitgliedschaft in der EURETINA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Retinale Gefäßverschlüsse Makulaerkrankungen Ablatio retinale	ja, Vorträge und Studien von IVOM-Firmen, allerdings zu anderen Krankheiten COI: moderat: Stimmenthaltung bei Abstimmungen zum Thema IVOM, Ausschluss von Leitungsfunktionen

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Schmerztherapie Gerinnungsstörungen Ophthalmologische Lehre, Klinische Tätigkeit: Retinale Gefäßverschlüsse Makulaerkrankungen Ablatio retinale Schmerztherapie Gerinnungsstörungen Kindliche Katarakte, Klinische Tätigkeit: Frühgeborenenprechstunde	
Dr. med. Gehrig, Claus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Patientenvertreter beim GBA und GAQS von KBV und GKV-SV, Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	nein COI: keine: keine
Katarina, Eglin	IQTIG	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Bundesverband das frühgeborene Kind, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikation von Elterninformationsbroschüren in Abstimmung mit dem wissenschaftlichen Beirat des Verbandes	ja COI: keine: nein
Prof. Dr. med. Kellner, Ulrich	Roche	Sandoz Hexal	Bayer Vital, Chiesi, Appelis	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft/Mitglied, Mitglied: Retinologische Gesellschaft/Mitglied, Mitglied: Berufsverband der Augenärzte Deutschlands/Mitglied, Mitglied: Vereinigung operierender	ja, Vorträge und Advisory Board von IVOM-Firmen, allerdings zu anderen Krankheiten COI: moderat: Stimmenthaltung bei Abstimmungen zum Thema IVOM, Ausschluss von

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>Augenärzte/Vorsitzender, Mitglied: Association for Research in Vision Ophthalmology/Mitglied, Mitglied: International Society for Clinical Electrophysiology of Vision/Mitglied, Mitglied: International Society for Genetic Eye Diseases and Retinoblastoma/Mitglied, Mitglied: Pro Retina Deutschland e.V./Mitglied, Mitglied</p> <p>wissenschaftlich-medizinischer Beirat, Vorsitzender Arbeitskreis</p> <p>klinische Fragen des wissenschaftlich-medizinischen Beirats, Wissenschaftliche Tätigkeit: erbliche Netzhauterkrankungen, exogen bedingte Netzhauterkrankungen, nicht-invasive retinale Bildgebung, Genetik, Klinische Tätigkeit: Katarakt- und refraktive Linsenchirurgie, Netzhaut- Glaskörperchirurgie, Seltene Netzhauterkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Basiskurs Retinal Imaging, jährlich seit 2000, Veranstalter, Persönliche Beziehung: Dr. Simone Kellner Ehefrau, UDRBK GmbH</p>	Leitungsfunktionen
Univ.-Prof. Dr. med. Krohne, Tim U.	Alimera, Astellas, Bayer, Novartis, Roche, Stada	Alimera, Astellas, Bayer, Novartis, Roche, Stada	AbbVie, Alimera, Bayer, Novartis, Roche	Nein	Bayer, Novartis	Nein	Mitglied: Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), Berufsverband Deutscher Ophthalmochirurgen (BDOC), Club Jules Gonin, Deutsche	ja, Vorträge, Studien und Advisory Board von IVOM-Firmen, allerdings zu anderen Krankheiten COI: moderat: Stimmenthaltung bei Abstimmungen zum Thema

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), European Society of Retina Specialists (EURETINA), Retinologische Gesellschaft (RG), Verein Rheinisch-Westfälischer Augenärzte (RWA), Vereinigung operierender Augenärzte Nordrhein (VOA), Wissenschaftliche Tätigkeit: Netzhauterkrankungen, Klinische Tätigkeit: Netzhauterkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kölner IVOM-Aufbaukurs, Forum Oculus Spezial Netzhaut	IVOM, Ausschluss von Leitungsfunktionen
Prof. Dr. med. Lagrèze, Wolf	Santen, Gensight, Infectopharm, Thea Pharma, UniQure	AG Forschung der DOG	Wissenschaftliche Leitung Ophthalmologie Update	Nein	TONE-Studie PI AIM-Studie PI	Nein	Mitglied: DOG, BVA, ARVO, EUNOS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuroophthalmologie, Kinderaugenheilkunde, Strabismus, Orbitaerkrankungen, Klinische Tätigkeit: Neuroophthalmologie, Kinderaugenheilkunde, Strabismus, Orbitaerkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ophthalmologie Update	nein COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Lorenz, Birgit	Janssen, Berse, Belgien	Janssen, Berse, Belgien	Laborarztpraxis Rhein-Main	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	nein COI: keine: keine
Ostrowski, Angelika	Nein	Roche: AMD, Patientensichten zur Therapie - einmalig (ca. 2 Std.)	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied im ABSV (Berliner Landesverein des DBSV) seit 2010, von 03 / 2023 bis 12 / 2023 Beisitzerin im Vorstand, Mitglied:	nein COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Videokonferenz)					Patientenvertreter G-BA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikation / Artikel über die Beratung von Blickpunkt Auge im Sammelband "Sehbeeinträchtigung im Alter - Alltagserleben, Rehabilitation und Motivation", Hrsg. Frau Dr. Lauber-Pohle, Philipps-Universität Marburg und A. Seifert, Zentrum für Gerontologie Universität Zürich, Schweiz, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Schulungsprogramm für ehrenamtliche Beratende der Selbsthilfe (Ausbildung nach Blickpunkt Auge-Standard)	
Prof. Dr. med. Pielen, Amelie	Roland Berger, Hexal	Abbvie, Bayer AG	Bayer AG, BVA, Roche, ABF Campus Fürth, Novartis, Stada Pharm, Heidelberg Engineering, med-update	Thieme Case Report	retina.net	Nein	Mitglied: DOG, AG klinische Studien, AK Lehre, Fortbildungen und Vorträge im Rahmen der Jahrestagungen, Erweiterter Vorstand von retina.net, Mitglied: BVA, Mitglied: Retinologische Gesellschaft, Mitglied: BDOC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ophthalmochirurgie, Medical Retina, Gefäßverschlüsse der Retina (arteriell und venös), OCT, Angiographie, Klinische Tätigkeit: Ophthalmochirurgie, Medical Retina, Gefäßverschlüsse der Retina (arteriell und venös), klinische Studien/ Register, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Planung und Durchführung von IVOM-/ IVOM-Aufbau-Kursen, Fortbildungen,	ja, Vorträge, Advisory Board und Beraterin von IVOM-Firmen, allerdings zu anderen Krankheiten COI: moderat: Stimmenthaltung bei Abstimmungen zum Thema IVOM, Ausschluss von Leitungsfunktionen

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Thema u.a. RVO, ROP, AMD, OCT, Ausbildung zu ATA (Augen Technische Assistenten)	
Plein, Pascal	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Honorar Dozent IU internationale Hochschule GmbH	nein COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Stahl, Andreas	Novartis, Bayer, Roche, Astellas	Novartis, Bayer, Roche, Alcon, Apellis	Nein	Nein	Novartis, Bayer, Roche	SemaThera Inc.	Mitglied: Member of the Board, Retinologische Gesellschaft, DOG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Speaker of the Board, retina.net e.V.	ja, Studien, Berater und Advisory Board von IVOM-Firmen auch zum Thema ROP COI: moderat: Stimmenthaltung bei Abstimmungen zum Thema IVOM, Ausschluss von Leitungsfunktionen
Prof. Dr. Wolf, Armin	Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, Gerichte Private Unfallversicherungen, Bayer, Novartis, Zeiss, Roche	Bayer Novartis Roche Alimera Zeiss Oertli	Bayer Novartis Roche Alimera Zeiss Oertli	ratiopharm Santen	Bayer Novartis Roche Zeiss Oertli	Nein	Mitglied: DOG BVA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Retinologie, Klinische Tätigkeit: Retinologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Retinologie	ja, Vorträge, Advisory Boards und Studien von IVOM-Firmen, allerdings zu anderen Krankheiten COI: moderat: Stimmenthaltung bei Abstimmungen zum Thema IVOM, Ausschluss von Leitungsfunktionen