

ZUSAMMENFASSUNGEN DER VORTRÄGE VOM 245. AUGENÄRZTEABEND AM 18.12.2009

Lohnt Sehscreening im Vorschulalter?

W. Lagrèze

Einleitung

Zur Beantwortung der Frage muss geklärt werden, ob ein Vorschul-Sehscreening die Prävalenz von Sehstörungen senkt, welchen Nutzen dieses hat und welcher Aufwand damit verbunden ist. Diese Aspekte haben neue Aktualität gewonnen, nachdem das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom Gemeinsamen Bundesausschuss mit der Erstellung eines entsprechenden Berichts beauftragt wurde und diesen 2008 veröffentlicht hat. Wenige Monate später erschien vom englischen National Institute of Health Research ein ähnlich umfassendes Health Technology Assessment (HTA). Der vorliegende Beitrag soll zu den eingangs gestellten Fragen Stellung nehmen und den gegenwärtigen Stand der Forschung zusammenfassen. Dazu wurden beide Berichte und die Ergebnisse einer selektiven Literaturrecherche in der PubMed-Datenbank verwendet.

Spektrum kindlicher Augenerkrankungen

Zu den visusbedrohenden Erkrankungen der ersten Lebensmonate zählen die kongenitale Katarakt, das kongenitale Glaukom, das Retinoblastom und die Frühgeborenenretinopathie. Diese Erkrankungen sind zwar selten, oft aber beidseitig und führen zu schwerer Sehbehinderung, wenn sie nicht innerhalb weniger Wochen behandelt werden. Die Frühgeborenenretinopathie ist die einzige Augenerkrankung, für die es in Deutschland ein selektives, augenärztliches Screening gibt. Das Krankheitsspektrum der ersten Lebensjahre umfasst die wesentlich häufigere Amblyopie, meist ausgelöst durch Ametropien und Strabismus, selten durch optische Deprivation. In dieser sensitiven Phase lässt sich Amblyopie durch zeitweiliges Abkleben des besseren Auges (Okklusionstherapie), Brillenverordnung und ggf. chirurgische Maßnahmen erfolgreich behandeln.

Ein Screening lohnt u.a. dann, wenn die zu erkennende Erkrankung ausreichend häufig oder schwerwiegend ist und eine erfolgreiche Behandlung gewährleistet ist. Daher zielt ein Vorschulsehscreening primär auf die Vermeidung von Amblyopie durch Früherkennung ihrer Hauptursachen, würde aber in Abhängigkeit der eingesetzten Methoden auch andere, seltener, aber gravierendere Augenerkrankungen aufdecken können. In der Literatur schwanken die Angaben zur Prävalenz der Amblyopie zwischen 1% und 5,3%.

Derzeitige Situation der augenärztlichen Vorsorge in Deutschland

Der Gesetzgeber hat ein orientierendes Sehscreening im Rahmen der U-Untersuchungen vorgesehen. Im System der gesetzlichen Krankenversicherung kann eine Überweisung zum Augenarzt bei begründetem Verdacht auf eine Sehstörung erfolgen. Eine Abrechnung der augenärztlichen Untersuchung mit der GKV ist dem Augenarzt nur möglich, wenn er eine Störung findet. Die Vergütung liegt pro Quartal derzeit unter 20 €. Der Kinder- und Jugendarzt bzw. Hausarzt kann für die gesamte U-Untersuchung ca. 35 € abrechnen, muss dafür aber einen kompletten somatischen, neurologischen und entwicklungs-psychologischen Status erheben. Von den zehn U-Untersuchungen, soll bei neun das Sehsystem untersucht werden, z.B. bei der U 5 im sechsten Lebensmonat Fixationsverhalten, Okulomotorik, Augenstellung, Pupillenreaktion, Funktion der Tränenwege, Hornhautdurchmesser und sonstige Bulbusanomalien. Da die Untersucher dafür bisher nicht speziell geschult sind und diese Maßnahmen mit ihrem Zeitbedarf nicht kostendeckend vergütet werden, ist davon auszugehen, dass das Programm nicht das leisten kann, was der Gesetzgeber vorgesehen hat.

Die Sensitivität der U-Untersuchungen wurde im Rahmen einer von der Bertelsmann-Stiftung geförderten Studie untersucht. 665 Kindergartenkinder im Alter von 3,5 bis 4,5 Jahren wurden augenärztlich und orthoptisch untersucht. 28% der Kinder zeigten Auffälligkeiten. 70% davon waren bei den U-Untersuchungen nicht als „krank“ aufgefallen. Der Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte und der Berufsverband der Augenärzte haben mehrfach auf Mängel des Systems hingewiesen.

Allgemeine Überlegungen zum Screening

Screening bietet sich an, wenn eine Erkrankung für den Laien nicht, jedoch durch Anwendung sensitiver und spezifischer Tests erkennbar ist. Diese sollten kosteneffektiv sein und das Individuum nicht belasten oder schädigen. Aus der Erkennung der Erkrankung muss sich eine Behandlung und durch ihre zeitliche

Vorverlagerung ein Nutzwert ableiten lassen. Aus volkswirtschaftlicher Sicht sollten die Kosten den zu erwartenden Nutzwert nicht übersteigen. Nicht zuletzt sollte die Erkrankung häufig sein, wie folgende Modellrechnung belegt.

Unter Sensitivität versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass ein Test „erkrankt“ anzeigt, wenn die untersuchte Krankheit besteht. Die Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Test „gesund“ anzeigt, wenn die Krankheit nicht besteht. Für Screening ist der positive Vorhersagewert von Bedeutung, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass eine Krankheit besteht, wenn der Test „erkrankt“ anzeigt (Anzahl „richtig-positiv“ erkannter Personen geteilt durch die Summe von „richtig-positiv“ und „falsch-positiv“ erkannten Personen). Bei einer geschätzten Amblyopieprävalenz von 3%, einer Jahrgangsgroße von 700.000, einer Testsensitivität von 60% und einer Testspezifität von 90%, liegt der positive Vorhersagewert bei 16%. Somit würden 16 von 100 Kindern zu Recht zu einem Augenarzt zur Weiterbehandlung überwiesen werden, 84 hingegen unnötig. Der Wert ist deshalb niedrig, weil die Amblyopie-Prävalenz und Testsensitivität niedrig sind: Die „Vision In Preschoolers-Studie“ hat im Jahr 2004 an 2.588 Vier- bis Fünfjährigen gezeigt, dass die Sensitivitäten einzelner Tests (Random-Dot-Stereotests, Lea-Visustest, Autorefraktor, nicht-zykloplegische Skiaskopie) bei einer angenommenen Spezifität von 90% zwischen 42% und 64% liegen. Der positive Vorhersagewert läge dann zwischen 11% und 17%. Daher kann ein Screening mit nur einem Test nicht empfohlen werden. Testkombinationen oder mehrstufige Vorgehen können vorteilhafter sein.

Studienlage zu Früherkennungsuntersuchungen

Die selektive Literaturrecherche ergab 158 Treffer. In Übereinstimmung mit dem IQWiG-Bericht und HTA wurden vier Studien identifiziert, welche den Kriterien einer zweiarmigen, klinischen Studie entsprachen. Die vergleichsweise aussagekräftigste Studie ist die ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents And Children) an 6.081 siebenjährigen Kinder, die im Vorschulalter „gescreent“ und behandelt wurden. „Gescreente“ hatten eine Amblyopieprävalenz von 1,1%, „nicht-gescreente“ von 2%. Der statistisch knapp signifikante Unterschied verschwindet, wenn man in die Analyse die Kinder mit einbeziehen würde, die zwar zum Screening aufgefordert wurden, jedoch daran nicht teilnahmen (Intention to treat (ITT)-Analyse). Die Studie zeigte ferner, dass die Amblyopieprävalenz mit der sozialen Schichtzugehörigkeit korreliert. In derselben Kohorte wurden 3.490 Siebenjährige dahingehend randomisiert, dass ein Teil ein einmaliges, ein anderer Teil ein sechsmaliges Screening durchlief. Bei Letzteren wurde eine Amblyopieprävalenz von 0,6%, bei einmal „gescreenten“ eine von 1,8% angenommen.

In Israel wurden 1.580 achtjährige Kinder auf Amblyopie untersucht. Die Kinder, die zuvor Screening und Behandlung durchliefen, hatte eine Amblyopieprävalenz von 1%, die anderen von 2,6%. Hier handelt es sich um eine retrospektive und unverblindete Studie ohne Anwendung des ITT-Prinzips. Betrachtet man die Prävalenz tiefer Amblyopie mit Visus $\leq 0,32$, wird der Effekt mit 0,1% versus 1,7% deutlicher.

Zuletzt sei eine 2007 publizierte, weitere Studie aus Israel erwähnt. 292.255 Sechzehnjährige wurden auf Amblyopie untersucht. 89% wuchsen in Israel auf und wurden im Kindesalter „gescreent“ und behandelt. 11% siedelten nach dem zehnten Lebensjahr aus der Sowjetunion über und waren nicht „gescreent“. Die Amblyopieprävalenz betrug bei den eingewanderten 1,5%, die bei den in Israel geborenen mit 1% signifikant weniger. Auch diese Studie hat ein retrospektives Design und beinhaltet Störfaktoren, z. B. eine ungleich verteilte Refraktionslage beider Kohorten.

Zusammenfassend weisen alle bisher publizierten Studien methodische Mängel auf, so dass der Effekt eines Screenings zur Vermeidung von Amblyopie nur bedingt beurteilt werden kann. Trotz dieser Einschränkungen zeichnet sich konsistent ein positiver Screeningeffekt ab. Ein fehlender Beweis ist kein Beweis für einen fehlenden Effekt. Eine 2009 erschienene Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration schließt: "Despite the large amount of literature available regarding vision screening no trials designed to compare the prevalence of amblyopia in screened versus unscreened populations were found".

IQWiG-Bericht und HTA

Der Bericht des IQWiG befasst sich mit der Effektivität der Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres, das englische HTA mit der Kosteneffektivität von Screening-Programmen für Amblyopie und Strabismus bei Kindern bis zum Alter von 4 bis 5 Jahren. Der deutsche Bericht umfasst 238 Seiten und basiert auf einem vom IQWiG überarbeiteten Berichtsentwurf externer Sachverständiger. Es wurden 28.882 wissenschaftliche Arbeiten identifiziert und nach Anwendung klar definierter Ein- und Ausschlusskriterien 36 Studien in die abschließende Beurteilung eingeschlossen. Im Gegensatz zum englischen Bericht wurde während der Berichtserstellung keine klinische Expertenmeinung eingeholt. Es fand eine Anhörung nach Publikation eines Vorberichtes statt. Der englische Bericht umfasst 214 Seiten. Es wurden 23.039 Arbeiten recherchiert. Ein- und Ausschlusskriterien sind nicht klar definiert. 90

Publikationen wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Methodik beider Berichte unterscheidet sich. Der deutsche bearbeitet in einem dreistufigen Vorgehen die Themen Screening, Behandlung und Diagnostik durch vergleichende Nutzenbewertung eines universellen Sehscreenings mit einem Vorgehen ohne Screening, durch vergleichende Nutzenbewertung unterschiedlich intensiver Screeningstrategien und durch vergleichende Nutzenbewertung unterschiedlicher Behandlungszeitpunkte. Der englische Bericht fokussiert auf Kosteneffektivität und wendet dafür ein mathematisches Entscheidungsmodell an.

Beide Berichte befinden, dass die Datenlage dünn und unzureichend sei. Beide erkennen teilweise positive Screeningeffekte, der englische betont dieses stärker als der deutsche. Ähnlich dem deutschen Bericht stellt der englische klar heraus, dass eine genaue Bewertung schwierig sei, da in der Literatur bisher weder eine einheitliche Amblyopiedefinition vorliege, noch die genaue Prävalenz der Erkrankung bekannt sei. Beide Berichte weisen darauf hin, dass derzeitige Tests und Prüfnormen uneinheitlich seien und bisherige Studien beträchtliche methodische Schwächen aufwiesen.

Kritisch ist die Frage, bis zu welchem Alter Amblyopie erfolgreich behandelbar sei. Der deutsche Bericht kommt zu dem von vielen Seiten kritisierten Schluss, dass auf Basis der derzeitigen Datenlage kein optimales Alter ableitbar sei, und es nicht ausgeschlossen ist, dass eine Behandlung im Jugendalter möglicherweise so effektiv wie eine Behandlung im Kindesalter sei. Der englische Bericht gibt an, dass eine frühe Behandlung einer späteren überlegen sei und vor dem siebten Lebensjahr erfolgen sollte. Der deutsche Bericht betont potenzielle Schäden durch Screening. Auch wenn direkte Schäden unwahrscheinlich seien, seien indirekte Schäden prinzipiell unvermeidbar. Dieser Punkt wird auch im englischen Bericht erwähnt. Mehr Bedeutung wird jedoch den möglichen Schäden durch Stigmatisierung im Rahmen der Amblyopiebehandlung durch Okklusion und Brille beigemessen („bullying“, neudeutsch Mobbing).

Beide Berichte kommen zu einem ähnlichen, jedoch nicht identischem Fazit. Der deutsche schließt, dass eine Erweiterung des bereits bestehenden Screenings wegen mangelnder Beweise für einen Nutzen bei potenziell schädlichen Folgen nicht zu empfehlen sei. Der englische Bericht schließt, dass ein universelles Sehscreening die Amblyopieprävalenz möglicherweise senke. Die Kosteneffektivität hänge aber vom Langzeitnutzwert ab und dieser sei möglicherweise gering.

Diese divergierenden Schlussfolgerungen beider Berichte, welche sich bei ähnlicher Fragestellung derselben wissenschaftlichen Datenbasis bedienen konnten, legen die Frage nahe, inwieweit auch derart umfassende systematische Übersichtsarbeiten die Möglichkeit einer falsch negativen oder falsch positiven Beurteilung in sich tragen, gerade bei einer wie zum Thema dieses Beitrags schwachen Datenbasis. Bis zur Publikation hochwertigerer Studien kann das bestehende „Evidenzskotom“ nur durch persönliche klinische Erfahrung, die eine Therapie vor der Einschulung effektiver erscheinen lässt, gestützt werden.

Kosten und Nutzwert

Für ein Kindergartenscreening durch Orthoptistinnen wurden 13 € bis 51 € / Fall kalkuliert. Multipliziert mit der derzeitigen Jahrgangsgröße ergeben sich in Deutschland direkte Kosten von 9 bis 35 Millionen € / Jahr. Bezüglich der Kosten von Amblyopievermeidung muss zwischen Amblyopieerkennung und Amblyopie-therapie differenziert werden. Die Erkennung eines Falles von Amblyopie wird mit ca. 1000 € veranschlagt. Die Therapiekosten werden auf ca. 2.300 € geschätzt. Somit ergeben sich für einen Fall von Amblyopievermeidung (Erkennung plus Therapie) ca. 3.300 €. Das englische HTA schätzt umgerechnet 5.000 €.

Bei dem diesen Kosten gegenüberstehenden Nutzen muss zwischen kurzfristigem und langfristigem unterschieden werden. Der kurzfristige orientiert sich an einem Zugewinn gesundheitsbezogener Lebensqualität durch unmittelbaren Sehschärfegewinn. In der Dunedin Longitudinal Study wurden 1037 Personen anhand standardisierter Fragebögen befragt. In der sehbezogenen Lebensqualität fand sich zwischen amblyopen und nicht amblyopen Personen kein Unterschied (persönliche Mitteilung G. Wilson, Rotterdam Amblyopia Meeting 2009). Ein etwas anderes Ergebnis ergab die Waterland-Studie aus Holland. Bei 135 Amblyopen mit einem mittleren Alter von 41 Jahren ergab die Anwendung der „Time trade off-Methode“, dass 70% der Befragten Lebenszeit zur Wegnahme ihrer Amblyopie im Mittel 11 Monate hergeben würden. Aus diesen Angaben wurde ein Utility value (UV) von 0,96 berechnet. Derselbe Wert wurde von König und Barry gefunden. Aus dem UV können Kosten pro Quality adjusted life years (QALY) berechnet werden. Membreno et al. kalkulierten 2002 für die Amblyopie-therapie 2300 \$ / QALY, was zu dem Zeitpunkt 2300 € entsprach und als kosteneffektiv angesehen werden muss. Für die Amblyopievermeidung insgesamt liegen die Mittelwerte der geschätzten Kosten relativ konsistent bei ca. 7500 € / QALY. Allerdings reicht in einer Kalkulation das 90%-Konfidenzintervall von 3452 bis 72637 €, was die Unsicherheiten der Datenlage widerspiegelt. Im HTA wurden die Kosten auf 18800 € / QALY geschätzt. Das englische National

Institute for Clinical Excellence hat die Kosteneffektivitäts-Schwelle einer Maßnahme mit 22000 € / QALY angegeben.

Der langfristige Nutzwert orientiert sich an der Wahrscheinlichkeit einer beidseitigen Sehbehinderung im höheren Lebensalter. Dieses Risiko ist bei Amblyopien erhöht, weil nur ein Auge eine normale Sehschärfe hat. Aus einer 5.520 Personen umfassenden Subkohorte der Rotterdam eye study wurde berechnet, dass das Lebenszeitrisiko einer beidseitigen Sehbehinderung ($Visus < 0,5$) für Nicht-Amblyope 10% und für Amblyope 18% beträgt. Aus der Differenz von 8% ergibt sich reziprok und ganzzahlig aufgerundet eine Number needed to treat von 13, d.h., dass 13 Amblyopien erkannt und erfolgreich behandelt werden müssen, um im höheren Lebensalter eine beidseitige Sehbehinderung zu vermeiden. Wenn man diese Zahl mit den Kosten der Amblyopievermeidung multipliziert und den jährlichen Kosten einer Sehbehinderung gegenübergestellt, wäre in einer vereinfachten Rechnung ein Sehscreening in der Kindheit dann kostendeckend, wenn dieselbe Person im Ereignisfall einer beidseitigen Sehbehinderung eine Restlebenserwartung von mindestens fünf Jahren hätte. Davon ist auszugehen.

Schlussfolgerung

Die Amblyopieprävalenz ist für Screening ausreichend. Ergebnisse klinischer Studien legen nahe, dass Screening und Therapie die Prävalenz senken. Allerdings sind bisherige Studien mit methodischen Mängeln behaftet und haben nicht solche Kinder berücksichtigt, die nicht zum Screening erschienen sind – ein nicht unwahrscheinliches Szenario, gerade in unteren sozialen Schichten. Es ist fraglich, ob in Deutschland das derzeitige System der U-Untersuchungen trotz seiner hohen Akzeptanz den Erwartungen gerecht werden kann. Klinische Erfahrung und schwache wissenschaftliche Evidenz legen nahe, dass eine frühe Amblyopiebehandlung einer späteren überlegen ist. Der unmittelbare Nutzwert ist möglicherweise gering und muss den Belastungen durch die Amblyopiebehandlung für Kind und Familie gegenübergestellt werden. Ein zusätzlicher langfristiger Nutzen könnte gegeben sein, da durch eine Amblyopiebehandlung im Kindesalter die Wahrscheinlichkeit einer späteren Sehbehinderung durch Erkrankung des besseren Auges sinkt. Vereinfachende Schätzungen und bisherige Analysen lassen trotz der bestehenden Unsicherheiten vermuten, dass Screening und Amblyopiebehandlung vergleichsweise kosteneffektiv sind. Zukünftige Studien sollten auf die Beantwortung folgenden, offener Fragen zielen, um die im Titel gestellten Fragen genauer beantworten zu können: a) Wie ist die genaue Prävalenz verschiedener Schweregrade von Amblyopie? b) In welchem Ausmaß ist die Lebensqualität durch Amblyopie, aber auch durch ihre Früherkennung und Therapie gemindert? c) Ermöglichen sensitivere und spezifischere, eventuell mehrstufige Tests eine kosteneffektivere Früherkennung?

Neue Entwicklungen in der Neonatologie

M. Schmid, Universitätskinderklinik Freiburg

Die Neonatologie und Versorgung von Frühgeborenen hat in den letzten Dekaden dramatische Fortschritte erzielt. Das gesunde Überleben von Frühgeborenen der 30. Schwangerschaftswoche ist heute keine Ausnahme mehr (wie das noch bei den zu früh geborenen Persönlichkeiten Albert Einstein, Isaac Newton, Charles Darwin oder Winston Churchill der Fall war), sondern es stellt die Regel dar.

Auch die Überlebenschancen der noch Unreiferen haben sich dramatisch verbessert. Von den frühgeborenen Kindern ab der vollendeten 26. Schwangerschaftswoche überleben in der Regel deutlich über 90%, in den erfahrensten Zentren trifft diese Zahl auch für die Kinder ab der vollendeten 24. Schwangerschaftswoche (24+0 Wochen postmenstruellen Alters) zu. Je unreifer die Kinder sind, desto mehr kommen Begleitfaktoren wie eine konnatale Infektion als prognoseentscheidende Faktoren zum Tragen. Die Überlebensfähigkeit vor der vollendeten 24. Schwangerschaftswoche hängt entscheidend von dieser Komorbidität ab.

Erfreulich ist, dass diese Verbesserungen in der Überlebensrate sehr unreifer Frühgeborener nicht mit einem höheren Anteil dauerhaft beeinträchtigter Kindern einhergehen. Vielmehr ist es durch die Entwicklungen der letzten Dekaden gelungen, auch die kurz- und langfristige Morbidität zu senken. Die motorische und kognitive Entwicklung Frühgeborener ist zwar insgesamt schlechter als von gesunden, reif geborenen Kindern, liegt aber noch bei den Kindern der 26. Schwangerschaftswoche im Mittel im unteren Normbereich. Für die überlebenden Kinder der vollendeten 24. Schwangerschaftswoche muss bei etwa einem Drittel der Kinder mit einer deutlichen Beeinträchtigung, bei einem weiteren Drittel mit einer leichten Beeinträchtigung und bei einem Drittel mit keiner Beeinträchtigung gerechnet werden.

Wesentlich zu diesem Fortschritt beigetragen haben Veränderungen im geburtshilflich-perinatologischen Management (Lungenreifungsbehandlung, Früherkennung von Infektionen, Optimierung des Geburtszeitpunktes durch bessere fetale Überwachung) und im neonatologischen Vorgehen. Hier sind besonders Fortschritte im Wärmehalt, im Beatmungsmanagement (CPAP-Atemhilfe, Vermeidung von Beatmung, Surfactant-Therapie, Verständnis der lungenschädigenden Mechanismus Volutrauma und Atelektotrauma, permissive Hyperkapnie, Coffein, Stickstoffmonoxid), der Ernährung (früh beginnen, rasch aufbauen, viel Eiweiß) und der Früherkennung und Prophylaxe von Infektionen zu nennen.

Die Geschichte der Neonatologie ist aber auch von zahlreichen schweren Rückschlägen gezeichnet: Die Thymusbestrahlungen zur Kindstodprophylaxe Anfang des vergangenen Jahrhunderts hatten ebenso dramatische Folgen (Schilddrüsen- und Mammakarzinome) wie der liberale Einsatz von Sauerstoff in den 50er Jahren (ROP), die Anwendung von Chloramphenicol (Grey-Baby-Syndrom), Thalidomid (Phokomelie), Benzylalkohol als Konservierungsstoff in Arzneimitteln (Enzephalopathie) oder zuletzt der liberale von Dexamethason zur Prophylaxe der chronischen Lungenerkrankung (Zerebralparese). Diese medizinischen Katastrophen haben den Gedanken der evidenzbasierten Medizin und der kritischen Prüfung neuer Therapien durch klinische Studien fest in der Neonatologie verankert.

Frühgeborenenretinopathie

W. Lagrèze

Rückblick

Um 1940 begann man in den USA, Frühgeborenen großzügig Sauerstoff zu geben, da dies die Überlebenschancen steigerte. Das sog. Stadium 5 der Frühgeborenenretinopathie (Retinopathy of prematurity, ROP) wurde 1942 erstmals als sog. retrolentale Fibroplasie beschrieben. Erst 1951 erkannte man, dass solche Säuglinge häufiger an retrolentaler Fibroplasie erblindeten, wenn sie viel Sauerstoff erhalten hatten. Durch eine Einschränkung der Sauerstoffgabe wurde die Frühgeborenenretinopathie seltener. Im Laufe der letzten Jahre nimmt die Häufigkeit jedoch wieder zu, weil immer jüngere Kinder überleben. Aktuell liegt die Inzidenz aller fünf Stadien der ROP international bei ca. 2 / 1000 Geburten. In Deutschland geht man pro Jahr von 2000 ROP-Fällen / Jahr aus.

Pathogenese

In der 14. Schwangerschaftswoche (SSW) beginnen undifferenzierte Zellen mesodermalen Ursprungs von der Papille aus in Richtung Ora serrata zu wandern. Diese Zellen wandeln sich später in Endothelzellen um und bilden ein Kapillarnetz. Die Gefäßfront erreicht den nasalen Netzhautrand in der 32. SSW, da dort die Distanz von der Papille am kürzesten ist. Den temporalen Netzhautrand erreicht die Gefäßfront in der 40. SSW, also zum normalen Geburtstermin. Die Migration und Differenzierung der Vorläuferzellen wird von sauerstoffunabhängigen und sauerstoffabhängigen Faktoren gesteuert. Die erste Gruppe umfasst IGF-1 und Omega-3-ungesättigte Fettsäuren. Die zweite Gruppe umfasst Erythropoietin und den Vascular endothelial Growth Factor (VEGF). VEGF wird von den Gliazellen der Netzhaut bei Sauerstoffmangel freigesetzt. Darauf hin proliferieren Gefäße, die Sauerstoffkonzentration steigt und der VEGF-Spiegel sinkt. Regelgröße in diesem Regelkreis ist die Sauerstoffkonzentration der Netzhaut. Wenn ein Kind zu früh geboren wird, kommt das Gefäßwachstum zum Stillstand, bevor der Netzhautrand erreicht ist. Im fetalen Kreislauf beträgt der Sauerstoffpartialdruck nur 25 mm Hg. Mit Einsetzen der Lungenatmung nach der Geburt steigt der Sauerstoffpartialdruck rasch auf das dreifache an. Durch diesen Sauerstoffanstieg hat die Netzhaut plötzlich mehr Sauerstoff zur Verfügung. Bei einem Frühgeborenen führt das dazu, dass der Motor des Gefäßwachstums zum Stillstand kommt. Etwa sechs Wochen nach der Geburt nimmt dann aber mit zunehmender Ausdifferenzierung und damit Dickenzunahme der Netzhaut deren Sauerstoffbedarf zu. Die Netzhaut wird in der avaskulären Zone hypoxisch. Dadurch steigt VEGF an und stimuliert eine erneute Gefäßproliferation. Die neuen Gefäße wachsen dabei nicht in der Netzhautoberfläche weiter, sondern in den Glaskörper hinein. Sie können die Netzhaut durch kontraktile Elemente von ihrer Unterlage abziehen. Gesicherte Risikofaktoren der ROP sind Gestationsalter, Geburtsgewicht, Sepsis, Apnoephasen und Zeiten mit Sauerstoffsättigung ≥ 80 mm Hg. Bei Geburt vor der 24. SSW liegt die Wahrscheinlichkeit einer behandlungsbedürftigen ROP (Stadium 3 – 5) bei 57%, bei Geburt in der 24. und 25. SSW bei 26% und bei Geburt in der 26. und 27. SSW bei 12%.

Stadieneinteilung

Um die Behandlung zu optimieren und Studienergebnisse besser beurteilen zu können, wurde 1984 von einer internationalen Kommission eine Stadieneinteilung der Frühgeborenenretinopathie eingeführt. Stadium

1 liegt vor, wenn sich zwischen vaskularisierter und avaskulärer Netzhaut eine Linie gebildet hat, die der Akkumulation von Vorläuferzellen entspricht. Im Stadium 2 ist die Linie zu einer Leiste verdickt. In Stadium 3 sind von der Leiste Gefäße in den Glaskörper ausgesprosst. Im Stadium 4 ist die Netzhaut durch Zug der Blutgefäße teilweise, im Stadium 5 vollständig abgehoben. Ferner wird die Netzhaut in drei Zonen eingeteilt. Zone I entspricht einem konzentrischen Kreis um die Papille mit einem Radius des doppelten Papille-Makula-Abstands. Die äußere Grenze von Zone II ist ein zur Grenze von Zone I konzentrischer Kreis mit einem Radius von der Papille bis zum nasalen Netzhautrand. Zone III entspricht der temporalen Restfläche. Von besonderer Bedeutung ist die sog. Plus disease, welche durch dilatierte und geschlängelte Gefäße gekennzeichnet ist und einen Aktivitätsmarker der ROP darstellt. Vor kurzem wurde die sog. AP-ROP eingeführt: Bei dieser aggressiv-posterioren Variante, die hauptsächlich sehr unreif geborene Kinder betrifft, kann eine Befundverschlechterung und Ablösung der Netzhaut sehr rasch eintreten.

Früherkennung

Gemäß den Richtlinien der medizinischen Fachgesellschaften muss jedes Frühgeborene, welches vor der 32. SSW geboren wurde, mit dilatierten Pupillen binokular funduskopiert werden. Wenn das Kind mehr als drei Tage Sauerstoff erhielt, bereits ab Geburt vor 36. SSW. Die erste Untersuchung findet in der sechsten postnatalen Woche statt, nicht jedoch vor der 31. SSW. Je nach Befund erfolgen die Untersuchungen ein- bis zweiwöchig, in kritischen Stadien auch engmaschiger. Das Screening endet, wenn die Netzhaut komplett vaskularisiert ist oder nach der 40. SSW eine Rückbildung der ROP sichtbar ist. Bei Befall von Zone II ist eine Therapie indiziert bei Erreichen von Stadium 3, wenn extraretinale Proliferationen mittelschwerer Ausprägung über mindestens fünf zusammenhängende oder acht unzusammenhängende Uhrzeiten in Verbindung mit Plus disease vorliegen. Im Einzelfall kann eine frühere Therapie angezeigt sein, z.B. bei rascher Progression oder beginnender Verziehung der Netzhaut. Bei Befall von Zone I ist die Therapie indiziert bei Vorliegen von Plus disease in mindestens 2 Quadranten unabhängig vom Stadium oder bei Vorliegen eines Stadium 3 ohne Plus disease.

Therapie und Ergebnisse

Das Prinzip besteht darin, die Quelle des VEGF, also die hypoxische periphere Netzhaut, auszuschalten. Ab 1972 verödete man die periphere Netzhaut durch Kryokoagulation, welche heute allerdings obsolet ist. Eine 1986 begonnene Multicenter Studie zeigte, dass sich dadurch die Häufigkeit einer Netzhautablösung halbieren ließ. Im Jahr 1992 wurde der Diodenlaser verfügbar, mit dem man die avaskuläre Netzhaut exakter koagulieren kann. Nach Kryokoagulation liegt die Amotiorate bei 31%, nach Laserkoagulation bei nur 9%. Nach Laserkoagulation beträgt die mittlere Sehschärfe bei Einschulung ca. 0,5. Neuere Publikationen berichten einen Visus von $\geq 0,8$ bei 39%. Dies deckt sich mit eigenen Ergebnissen. Ist die Netzhaut einmal abgehoben, sind vitreoretinale Eingriffe notwendig. Die funktionellen Ergebnisse sind dann sehr ungünstig. Bei ROP-Kindern kommen Myopie und Strabismus häufiger vor, insbesondere jedoch die amblyogene Anisometropie. Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g haben einen mittleren IQ von 85%.

Ausblicke

Aufgrund der Pathogenese bietet sich gerade bei der ROP eine intravitale Therapie mit VEGF-Antagonisten an. Derzeit laufen dazu zwei Studien: NCT00346814 untersucht die Wirkung vom Ranibizumab nach erfolgloser Lasertherapie ab Stadium 3. NCT00622726 vergleicht Ranibizumab mit Laserkoagulation im Stadium 3. Bis zum Vorliegen der Ergebnisse hat dieser Ansatz allenfalls ergänzenden Charakter.

Lebensqualität bei kindlichen Augenerkrankungen

C. Pieh

Zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern bedarf es spezieller, kindgerechter Messinstrumente. Für Erwachsene konzipierte Fragebögen würden einerseits bestimmte kinderspezifische Gesichtspunkte, wie unterschiedliche Alters- und Entwicklungsstufen oder psychosoziale Einflüsse von Erkrankungen des Kindes auf die Familie nicht berücksichtigen. Andererseits sind sie oftmals nicht kindgerecht, weil erwachsenenspezifische Dimensionen wie das Autofahren, Einkaufen oder Lesen im Vordergrund stehen. Wichtige Qualitätskriterien der eingesetzten Messinstrumente sind die Objektivität, die Reliabilität oder Reproduzierbarkeit und die Validität, welche ein Maß dafür ist, ob die bei der Messung erzeugten Daten wie beabsichtigt die zu messende Größe repräsentieren.

Zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern existieren verschiedene Fragebögen (z.B. der deutschsprachige KINDL). Ein sehspezifisches deutschsprachiges Messinstrument gab es bislang nicht. Wir haben deshalb in Anlehnung an den englischsprachigen Children's Visual Function Questionnaire einen Fragebogen für den deutschen Sprachraum entwickelt. Im Fragebogen zum Kindlichen Sehvermögen oder FKS (<http://www.retinafoundation.org/pdf/questionnaire/cvfg-german.pdf>) werden 36 Fragen zur allgemeinen Gesundheit, dem Sehvermögen, den Fähigkeiten, der Persönlichkeit, dem Familieneinfluss und zur Behandlung gestellt. In einer multizentrischen Studie ermitteln wir anhand dieses Fragebogens die Lebensqualität von Aphakiekindern. Die Lebensqualität dieser jungen Patienten kann durch das Ein- und Aussetzen der Kontaktlinsen, die Abklebebehandlung bei einseitigen Befunden, notwendige Arztbesuche, Narkoseuntersuchungen und Operationen möglicherweise entscheidend beeinflusst werden. Die ersten Teilergebnisse bestätigen den Verdacht einer krankheitsassoziierten Einschränkung der Lebensqualität.