

Retinopati ved for tidlig fødsel (Retinopathy of prematurity=ROP)

Side 1 av 7

Dokument ID:

II.SOA.ØYE.2.4.3-1

Godkjent dato:

04.01.2024

Gyldig til:

04.01.2026

Revisjon:

5.07

Somatikk Arendal/Øyeavdelingen/Metodebok Øye/Uvea og retina/Kirurgisk retina

Nasjonale retningslinjer for screening, behandling og oppfølging av prematuritetsretinopati (ROP)

Sist faglig oppdatert: 06.02.2022

Claus Klingenberg, Dordi Austeng, Olav Henrik Haugen, Erlend Landsend, David Hugo Engelsen og Terje Christoffersen

Bakgrunn

Normalt starter vaskularisering av retina i 13. svangerskapsuke. Retinale blodkar vokser utover fra synsnerven og når vanligvis fremre begrensning av retina nasalt ved uke 36 og temporalt ved uke 40. Prematuritetsretinopati, oftest kalt ROP (retinopathy of prematurity), kan oppstå i overgangen mellom vaskularisert og ikke-vaskularisert netthinne. Det dannes da arteriovenøse shunter og fibrovaskulære proliferasjoner som medfører risiko for netthinneløsning og blindhet. Utvikling av ROP er multifaktoriell. Flere vekstfaktorer og cytokiner er involvert i de patologiske prosessene. Oppregulering av VEGF (vascular endothelial growth factor) spiller en sentral rolle. VEGF er imidlertid også sentral i normal modning av blant annet sentralnervesystemet og normale retinale kar.

Risiko for progresjon til behandlingskrevende ROP

Lav gestasjonsalder	høy risiko
Lav fødselsvekt	høy risiko
Dårlig postnatal vektøkning	høy risiko
Høy og varierende oksygenmetning	høy risiko
Lave blodplateverdier	høy risiko
Kumulativ mengde alvorlig sykdom	høy risiko
Langdraget disig innsyn til øyebunn	Illevarslende
Lav postmenstruell alder ved ROP debut	høy risiko
ROP debut nasalt	høy risiko
Morsmelk og tilskudd av AA-DHA olje	kan ha en beskyttende effekt

Utarbeidet av:


Anders Thommessen

Fagansvarlig:

Anders Thommessen

Godkjent av:

Erlend Sødal

 SØRLANDET SYKEHU		Retinopati ved for tidlig fødsel (Retinopathy of prematurity=ROP)			Side: 2 Av: 7
Dokument-id: II.SOA.ØYE.2.4.3-1	Utarbeidet av: Anders Thommessen	Fagansvarlig: Anders Thommessen	Godkjent dato: 04.01.2024	Godkjent av: Erlend Sødal	Revisjon: 5.07

Somatikk Arendal/Øyeavdelingen/Metodebok Øye/Uvea og retina/Kirurgisk retina

Symptomer og funn

Premature barn fremviser ingen symptomer slik at funn baseres på regelmessig oppfølging.

Inndeling av ROP

- ROP inndeles etter grad 1–5 (engelsk **stage**), med eller uten «pluss» eller «prepluss» sykdom som angir slyngede arterier og dilaterte vener i sone 1. Se eksempelbilder i ICROP3, International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition (Chiang et al. 2021).
- Videre angis sone I–III (engelsk **zone**) avhengig av beliggenhet. Legg merke til tillegg av posterior sone II som strekker seg fra sone I og to papillediametre inn i sone II og som indikerer potensielt mer bekymringsfull sykdom. Legg også merke til at ved temporal innbuktning av ROP (engelsk **notch**), så avgjør innbuktningen sonen til ROP.
- Ut fra dette skilles det mellom Type 1 ROP hvor behandling anbefales og Type 2 ROP hvor tett oppfølging anbefales (Early Treatment for retinopathy of prematurity cooperative group 2003).
- Irishyperemi, dårlig pupilledilasjon og disig innsyn (engelsk **haze**) kan være tegn på avansert sykdom (Chiang et al. 2021).

Type 1 ROP – behandling anbefales innen 72 timer

Type 2 ROP – tett oppfølging anbefales


Sone I, ROP med pluss sykdom i 2 kvadranter

Sone I, ROP grad 3 uten pluss sykdom

Sone I, ROP grad 1 eller 2 uten pluss sykdom

Sone II, ROP grad 2 eller 3 med pluss sykdom i 2 kvadranter

Sone II, ROP grad 3 uten pluss sykdom

 SØRLANDET SYKEHU		Retinopati ved for tidlig fødsel (Retinopathy of prematurity=ROP)			Side: 3 Av: 7
Dokument-id: II.SOA.ØYE.2.4.3-1	Utarbeidet av: Anders Thommessen	Fagansvarlig: Anders Thommessen	Godkjent dato: 04.01.2024	Godkjent av: Erlend Sødal	Revisjon: 5.07

Somatikk Arendal/Øyeavdelingen/Metodebok Øye/Uvea og retina/Kirurgisk retina

Diagnostikk og utredning

Hvem skal undersøkes?

Alle premature med GA <32 uker (31+6 eller mindre) skal henvises til øyelege. Nyfødtlegen kan henvide barn eldre enn dette hvis det foreligger betydelige risikofaktorer. Følg lokale henvisningsrutiner. Det kommer også en påminning om ROP screening i Neonatalprogrammet.

Oppfølging organiseres av øyelege som tar stilling til når kontroller skal gjøres og har ansvar for at barna undersøkes. Det er ikke nødvendig med flere internhenvisninger om barnet er innlagt.

Om barnet flyttes mellom sykehus, må det avklares at sykehuset har øyelege som kan undersøke ved ønsket tidspunkt.


Barnelegen har ansvar for å henvide til videre ROP-screening ved overflyttingen. Øyeprotokoll sendes sammen med epikrisen slik at øyelege som overtar screeningen har oversikt over tidligere undersøkelser og funn.

Om barnet skrives ut fra nyfødtafdelingen før øyelegekontroller er avsluttet, skal øyelege ha beskjed for planlegging av videre screening.

Barn med GA < 28 uker bør undersøkes ved postmenstruell alder (PMA) 31 uker.

Barn med GA 28–31 uker bør undersøkes ved postnatal alder (PNA) 5 uker.

Gestasjonsalder (GA) ved fødsel (uker)	Tid for første undersøkelse ved:	
	Postmenstruell alder (PMA)	Postnatal alder (PNA)
	(uker)	(uker)
< 28	31	
28	33	5
29	34	5
30	35	5
31	36	5

 SØRLANDET SYKEHU		Retinopati ved for tidlig fødsel (Retinopathy of prematurity=ROP)			Side: 4 Av: 7
Dokument-id: II.SOA.ØYE.2.4.3-1	Utarbeidet av: Anders Thommessen	Fagansvarlig: Anders Thommessen	Godkjent dato: 04.01.2024	Godkjent av: Erlend Sødal	Revisjon: 5.07

Somatikk Arendal/Øyeavdelingen/Metodebok Øye/Uvea og retina/Kirurgisk retina

Intervaller og avslutning

- Dersom det ikke sees tegn på ROP, bør barn med GA < 28 uker undersøkes ukentlig. Hos eldre barn anbefales 1–2 ukers intervaller. Hos barn som ikke utvikler ROP, er risikoen for synstruende ROP minimal når karene har nådd sone III. Dette skjer vanligvis ved PMA 37 uker og screeningen kan da avsluttes.
- Dersom det påvises tegn på ROP, bør neste øyeundersøkelse skje innen en uke eller ev. tidligere ved Type 2 ROP. Intervallet kan forlenges når man har undersøkt barnet flere uker på rad og sett at ROP forandringene ikke progredierer. Ved ROP følges barnet til ROP trekker seg tilbake og karene når sone III.
- Tilbakegangen av ROP, både med og uten behandling, kan være fullstendig eller ufullstendig med vedvarende avvik fra normal netthinne. Perifer avaskulær retina (PAR) ses oftere etter anti-VEGF behandling enn ved spontan tilbakegang av ROP. Lokalisering og omfang bør dokumenteres da avaskulær retina er utsatt for fortynning, hull og latticelignende forandringer.

Pupilledilatasjon og øyeundersøkelse


Før undersøkelse ringes nyfødtafdelingen slik at barna er «dryppet ut» og har store pupiller før øyelege kommer.

Prosedyre for utdrypping av pupiller hos spedbarn:

1. 60 minutter før undersøkelse dryppes begge øynene med 0,5 % cyklopentolat og 0,5 % fenylefrin. La det gå 1 minutt mellom dråpene slik at fenylefrin ikke vasker ut cyklopentolat. Det er kun plass til 1 dråpe av gangen i øyet. Hold gjerne øyet åpent noen sekunder etter drypping.
2. 50 minutter før undersøkelse gjentas dryppingen med cyklopentolat og fenylefrin.
3. 30 minutter før øyeundersøkelse sjekkes effekten av dråpene ved å lyse på øynene. Ved manglende dilatasjon av pupiller eller mørkpigmenterte øyne dryppes begge dråpene en gang til, eventuelt dryppes Tropicamid 0,5%.

Cyklopentolathydroklorid 0,5 % (5 mg/ml) finnes som minims.

- Om man har cyklopentolat 1 % (10 mg/ml) fortynnes denne med NaCl 9 mg/ml i forholdet en-til-en (like stor mengde av de to stoffene); 5 mg/ml.

 SØRLANDET SYKEHU		Retinopati ved for tidlig fødsel (Retinopathy of prematurity=ROP)			Side: 5 Av: 7
Dokument-id: II.SOA.ØYE.2.4.3-1	Utarbeidet av: Anders Thommessen	Fagansvarlig: Anders Thommessen	Godkjent dato: 04.01.2024	Godkjent av: Erlend Sødal	Revisjon: 5.07

Somatikk Arendal/Øyeavdelingen/Metodebok Øye/Uvea og retina/Kirurgisk retina

Fenylefrinhydroklorid finnes som 2,5 % og 10 % minims, begge må fortynnes for å få 0,5 % løsning.

- Om man har fenylefrin 2,5 % (25 mg/ml) fortynnes denne med NaCl 9 mg/ml i forholdet en-til-fire; 5 mg/ml (Matematisk angitt som brøken 1:5, en av til sammen fem deler).
- Om man har fenylefrin 10 % (100 mg/ml) fortynnes denne med NaCl 9 mg/ml i forholdet en-til-nitten; 5 mg/ml (Matematisk angitt som brøken 1:20, en av til sammen tjue deler).

Undersøkelsen foregår vanligvis i våken tilstand, med eller uten øyelokksperre og skleral indentasjon. Det anbefales at barnet er mett og stabilt og at sykepleier og ev. foreldre medvirker og støtter barnet. Sukkervann anbefales umiddelbart før undersøkelsen og smokk kan virke lindrende. Før innsetting av øyelokksperre dryppes øynene med bedøvende oxybuprokain eller proxymetacain. Barnet undersøkes med indirekte oftalmoskop. Retinakamera kan brukes til dokumentasjon. Av og til kan det være behov for mild sedasjon og dette avtales på forhånd med barnelege. Både øyedråper og selve ROP-undersøkelse kan utløse bradykardi eller annen arytmi.

- Cyklopentolat kan gi bradykardi, apnetendens og forsinket ventrikkeltømming.
- Fenylefrin kan gi høyt blodtrykk og arytmi.

NB. Øyedråpe-doser som er anbefalt i denne prosedyren er lave og det er svært sjelden man ser bivirkninger. Barnet bør imidlertid uansett overvåkes i 2 timer etter første drypping.


Behandling og oppfølging

Barneseksjonen ved Øyeavd, Ullevål sykehus, Oslo har overordnet ansvar og vi konfererer med dem ved behov.

Behandling av ROP

Dersom det er behandlingsindikasjon, må denne gjennomføres så fort som mulig og innen 3 dager. Laserfotokoagulering er standard behandling. Behandlingen ødelegger iskemisk perifer retina og senker på den måten vekstfaktornivået (i hovedsak VEGF). Dermed stopper den videre prosessen med karproliferasjon, fibrose og kontraksjon. En vanlig bivirkning er utvikling av nærsynthet.

For ROP i svært umodne netthinner (ved aggressiv ROP og ROP i sone I) har laserbehandling dårlig effekt. I denne situasjonen er injeksjoner med anti-VEGF anbefalt. Risiko for langsiktige bivirkninger ved denne behandlingen hos premature er ikke endelig klarlagt. Anti-VEGF-behandling reserveres derfor til barn med

 SØRLANDET SYKEHU		Retinopati ved for tidlig fødsel (Retinopathy of prematurity=ROP)			Side: 6 Av: 7
Dokument-id: II.SOA.ØYE.2.4.3-1	Utarbeidet av: Anders Thommessen	Fagansvarlig: Anders Thommessen	Godkjent dato: 04.01.2024	Godkjent av: Erlend Sødal	Revisjon: 5.07

Somatikk Arendal/Øyeavdelingen/Metodebok Øye/Uvea og retina/Kirurgisk retina

aggressiv ROP, ROP i sone I, irishyperemi, liten pupille og disig innsyn som vanskeliggjør laser og hos pasienter som ikke kan legges i narkose. Ranibizumab (Lucentis[®]) anbefales pga. kortere halveringstid enn bevazicumab (Avastin[®]) og da systemisk VEGF nivå ser ut til å være uendret etter ranibizumab (Stahl et al. 2019).


Dersom laser eller anti-VEGF gis på rett tidspunkt, angis det at ROP går i regress i 85–90 % av tilfellene. Laserbehandling er smertefull og krever intubasjonsnarkose. Prosedyren tar vanligvis 1–2 timer avhengig av hvor mye av retina som skal behandles og operatørs erfaring. Det kreves ikke steril oppdekking. Behandling med kortison øyedråper anbefales første postoperative uke.

Synsoppfølging av premature etter at de er skrevet ut fra nyfødtavdelingen

- Premature barn, også de som ikke er behandlet for ROP, har økt risiko for refraksjonsfeil og skjeling. Foreldrene bør informeres om dette. Barna inngår i vanlig 4 års kontroll ved helsestasjon.
- Etter behandling for ROP anbefales oppfølging hos øyelege på grunn av økt risiko for netthinneløsning. I barneårene anbefales denne oppfølgingsplanen:
 - Etter laserbehandling:** kontroll etter 1 og 2 uker og ev. rebehandling om det ikke er bedring etter 2 uker. Barnet undersøkes ukentlig til proliferasjoner har forsvunnet, så hver 2. til 3. uke til all ROP har gått tilbake. Deretter kontroll hver 3. måned til 1. års alder, 2 ganger årlig til 7 års alder og så årlig til 16 års alder.
 - Etter anti-VEGF-behandling:** kontroller etter noen dager pga. fare for endoftalmitt. Deretter følges barnet ukentlig i 4 uker, annenhver uke til PMA 60 uker pga. fare for sent residiv, deretter hver 2. måned til 1 års alder, 2 ganger årlig til 7 års alder og så årlig til 16 års alder.
- Barn med nevrologiske symptomer vurderes individuelt og kan henvises for tettere oppfølging hos øyelege.

Oppfølgingstimer Sørlandet sykehus

- Til og med uke 37: ROP undersøkelse planlegges på Nyfødtintensiv SSK, også for de barna som er utskrevet.
- Fra og med uke 38 planlegges undersøkelsene ved øyeavd SSA.
- Øyelegen sender «gul lapp» i DIPS til merkantil Øyeavdelingen for bestilling av ny time. Merkantil sender
- innkalling til Nyfødt intensiv og kopi til foreldrene.
- **Etterkontroller**
- **Alle premature** bør kontrolleres ved 1-2 års alder mtp amblyopi og refraksjon hos optiker på sykehuset.
- Ved avslutning av screening bestilles kontroll optiker 45min ved 2 års alder.

 SØRLANDET SYKEHU		Retinopati ved for tidlig fødsel (Retinopathy of prematurity=ROP)			Side: 7 Av: 7
Dokument-id: II.SOA.ØYE.2.4.3-1	Utarbeidet av: Anders Thommessen	Fagansvarlig: Anders Thommessen	Godkjent dato: 04.01.2024	Godkjent av: Erlend Sødal	Revisjon: 5.07

Somatikk Arendal/Øyeavdelingen/Metodebok Øye/Uvea og retina/Kirurgisk retina

- **Koder:**
- P 07.3 Prematuritet
- H35.1 Retinopati hos nyfødt
- CKFX 00 Retinaundersøkelse hos premature

Referanser

1. Chiang M, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology* 2021;128: e51-e68.
2. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised Classification for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:1684-1696
3. Fierson WM, et al. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2018;142: e20183061
4. Fang JL, et al. Interventions to Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137: e20153387
5. Mintz-Hittner HA et al. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011; 364: 603-15.
6. Stahl A 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; 394:1551-9.
7. Grottenberg BG et al. Stable incidence but regional differences in retinopathy of prematurity in Norway from 2009 to 2017. *Acta Ophthalmol.* 2021;99: 299-305.
8. Hellgren KM et al. Ophthalmologic Outcome of Extremely Preterm Infants at 6.5 Years of Age: Extremely Preterm Infants in Sweden Study (EXPRESS). *JAMA Ophthalmol.* 2016;1;134: 555-62.
9. Hellstrøm A, et al. Effect of Enteral Lipid Supplement on Severe Retinopathy of Prematurity A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2021;175: 359-67
10. Hellgren G, et al. Decreased Platelet Counts and Serum Levels of VEGF-A, PDGF-BB, and BDNF in Extremely Preterm Infants Developing Severe ROP. *Neonatology* 2021; 118: 18–27.
11. Svenske retningslinjer: <https://swedeye.org/wp-content/uploads/2021/01/Nationella-guidelines-ROP.pdf>
12. Mitchell A, et al. Systemic Absorption of Cyclopentolate and Adverse Events After Retinopathy of Prematurity Exams. *Curr Eye Res.* 2016; 41:1601-7.