

RETINOPATHY OF PREMATURITY

STATE OF THE ART – DOKUMENT

Gerd Holmström

Professor, överläkare

Ögonkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Revidering februari 2011

RETINOPATHY OF PREMATURITY

Definition

Näthinneförändringar hos underburna barn beskrevs första gången 1942 av Terry och fick namnet "retrolental fibroplasia" (RLF). I början av 1980-talet tillsattes en internationell kommitté, som kom att ge sjukdomen ett nytt namn och en ny klassifikation. "Retinopathy of prematurity" - ROP - blev den nya beteckningen, vilken fortfarande används (Committee for the Classification of ROP, -84, Committee for the Classification of ROP Revisited – 05).

Epidemiologi

Näthinneförändringar hos underburna barn blev ett stort problem under 1940-talet. Efter publikationer av Patz' (1952) och Ashtons (1954) teorier om association av syre i kuvöserna och RLF, reducerades den givna syrenivån, vilket resulterade i en minskad förekomst av näthinnesjukdom. Under de följande decennierna förbättrades neonatalvården och överlevnaden av för tidigt födda barn ökade successivt. Parallellt med den utvecklingen ökade förekomsten av ROP igen, "A second epidemic" (Phelps -81, Gibson et al -89, -90, Valentine et al -89). En liknande ökning rapporteras nu i många utvecklingsländer där neonatalvården börjar att förbättras, vilket gör att man talar om "A third epidemic" av ROP (Gilbert -97, -05).

En mängd studier över förekomsten av ROP har genomförts. Jämförelser mellan studierna är dock mycket svåra att göra beroende på olika inklusionskriterier avseende tex födelsevikt och gestationsålder vid födelsen, men också på grund av lokala socio-ekonomiska skillnader, neonatalvårdens standard och överlevnaden av för tidigt födda barn. Många studier är dessutom gjorda på selekterade populationer, medan relativt få studier är populationsbaserade. Sådana epidemiologiska studier har tidigare rapporterat en total incidens av ROP på 20-50% bland barn med en födelsevikt på mindre än 1500 - 1700 gram (Darlow et al -88, Ng et al -88, Fledelius -90, Holmström et al -93, Larsson et al -02).

Förbättrad neonatalvård fortsätter att leda till ökad överlevnad av de allra minsta barnen. I en svensk nationell studie av barn födda före vecka 27 under tiden 1 april 2004 till 31 mars 2007, var 1-års-överlevnaden 70% (EXPRESS -09). Kontinuerlig utvärdering av förekomsten av ROP är därför viktig och underlättas av konsekutiva populationsbaserade studier i samma geografiska områden. I Stockholmsregionen fann man en oförändrad total incidens av ROP i

två populationsbaserade studier från 1988-1990 respektive 1998-2000 (Larsson et al -02). De mest "mogna" barnen hade emellertid en mindre risk för ROP, medan de mest omogna barnen utvecklade ROP, och fr.a. svår ROP, något oftare i den senare studien. Bossi and Koerner (-95) beskrev också en ökad incidens hos de mest omogna barnen och Fledelius et al (-04) rapporterade att en tidigare noterad minskning av ROP – förekomst hade vänts till en ökning (Fledelius -00, -04). I USA har man i en multicenterstudie visat att incidensen av ROP verkar oförändrad hos barn med en födelsevikt på < 1251 gram jämfört med för 15 år sedan, men att förekomsten av svår ROP har ökat (Zon I och "prethreshold", se nedan "klassifikation av ROP"!)(ETROP -05).

Under de senaste åren har ett antal nationella studier av extremt tidigt födda barn utförts (Allegaert -04, Markestad -05, Darlow -05, Weber -05). I den nyligen publicerade svenska studien (EXPRESS) av barn födda före vecka 27 under åren 2004 till 2007, förekom ROP hos 73% av barnen (Austeng -09). Det är en klart högre siffra än i de övriga studierna, vilket troligen förklaras av den ovanligt höga överlevnaden av extremt tidigt födda barn i Sverige (EXPRESS-group -09).

Etiologi och patogenes

"Retinopathy of prematurity" - ROP - är ett tillstånd som drabbar omogna näthinnekärl. Det finns tre kärlsystem i det fetala ögat. De hyaloidala kärlen försörjer framför allt linsen, men atrofierar under graviditetens sista fem månader. De choroidala kärlen utvecklas tidigt och försörjer, via diffusion, den mycket omogna näthinnan, som förblir avaskulär tills senare. Retinal kärlförsörjning startar omkring den 16:onde gestationsveckan med att spindel-formade celler av mesenkymalt ursprung sprider sig centrifugalt från synnerven till ögats periferi. Mesenkymet bildar ett primitivt kapillärnät, som sedan differentieras till det definitiva mönstret av arterioli, vener och kapillärer. Denna kärlutveckling går parallellt med utvecklingen av fotoreceptorer och deras ökande syrebehov. Vid cirka 35 gestationsveckor är den nasala delen av näthinnan fullt vaskulariserad och vid vecka 40, dvs vid tiden för beräknad förlossning, är vaskulariseringen av den temporal delen av ögat klar.

ROP uppstår i två faser (Smith - 05). Vid födelsen blir barnets omgivning relativt sett hyperoxisk jämfört med inne i uterus. Syre diffunderar då fritt från choroidalkärlen, som saknar autoregulation och inte kan konstringeras. Spindel-celler syntetiserar angiogen faktor

(vascular endothelial growth factor, VEGF). I fas 1 blir de spindel-formade cellerna i näthinnan påverkade av den ökade syre-expositionen. De slutar att migrera perifert, den normala retinala kärlutvecklingen avstannar och vävnaden blir hypoxisk. Fas 2 karakteriseras av bildning av kärlproliferationer och en vaskulär shunt i gränsområdet mellan vaskulär och avaskulär näthinna. Senare i sjukdomsförloppet invaderar fibroblaster glaskroppen och bidrar till kontraktion av glaskroppen, vilket kan resultera i dragning och avlossning av näthinnan.

Patogenesen till ROP är ännu inte fullt klarlagd. ROP förefaller att ha en multifaktoriell etiologi och drabbar fr.a. de mest omogna och sjuka barnen (Majjima -77, Gunn et al -80, Bossi et al -84, Darlow et al -92, Schaffer et al -93, Holmström et al -96, -98, Allegardt et al -03, Darlow -05). Syretillförsel verkar alltför att vara relaterad till uppkomsten av ROP (Lucey et al -84), men mekanismen är komplicerad och eftersom både hyperoxi (Patz et al -52, Kinsey -56, Kinsey et al -77, Flynn et al -92), fluktuerande syrenivåer (Gallo et al -93, Lucey -88, Saito et al -93) och hypoxi (Ashton et al -65, Naiman et al -79, Johnson et al -78, Lucey et al -81) har associerats till ROP är verkningmekanismen fortfarande oklar. I den svenska EXPRESS-studien var ökad duration av mekanisk ventilering en riskfaktor för svår ROP (EXPRESS Group -10). I dagsläget känner man dock inte den optimala syrenivån med avseende på ROP, men pågående studier kan förhoppningsvis framöver bidra med ökad kunskap (Sears -09).

En mängd neonatala riskfaktorer för ROP, ibland samvarierande, har diskuterats, såsom tidig gestationsålder vid födelsen, låg födelsevikt, flerbörd, hypercarbi, hypocarbi, acidosis, alkalos, apné, bronkopulmonell dysplasi, sepsis, intraventrikulär blödning, vitamin E-brist, transferrin-brist, hypobilirubinemi, svampsepsis, starkt ljus, blodtransfusioner, xantin-terapi, indometacin-behandling, njurinsufficiens, hyperglycemi, steroider och tillväxthämning (Majjima -77, Johnson et al -78, Gunn et al -80, Shohat et al -83, Biglan et al -84, Bossi et al -84, Purohit et al -85, Glass et al -85, Hammer et al -86, Brown et al -87, Prendeville et al -88, Sullivan et al -88, Brown et al -90, Darlow et al -92, Reynolds et al -98, Schaffer et al -93, Gallo et al -93, Heygi et al -94, Holmström et al -98, Kothaida et al -99, Allegardt et al -03, -04, Darlow -05, Ertl et al -06, Termote et al -05, Manzoni et al -06). I EXPRESS-studien var graden av omognad den otvetydigt viktigaste riskfaktorn för ROP (EXPRESS-Group -10). Man fann dessutom att öppetstående ductus arteriosus skulle kunna öka risken för ROP. Mekanismen bakom detta fynd var dock oklart.

Under det senaste decenniet har olika tillväxtfaktorer i ögat visat sig ha betydelse för utvecklingen av retinala kärl och även ROP (Smith –05). Produktion av VEGF (Vascular endothelial growth factor) nedregleras i fas 1 av ROP (Pierce et al –96). I fas 2 av ROP uppstår en perifer hypoxi, vilken leder till en uppreglerad produktion av VEGF, med åtföljande retinal neovaskularisation. Det har också rapporterats att tillväxtfaktorn IGF1 (insulin-like growth factor) är nödvändig för utvecklingen av retinala blodkärl och låga nivåer av IGF1 har associerats med inhibition av den retinala käriltillväxt som föregår ROP (Hellström et al –03). Ovanstående fynd stöddes i den svenska EXPRESS-studien, där man fann att tillväxthämning vid 36 veckors ålder var associerad med ökad risk för ROP (EXPRESS-Group – 10).

En del maternella riskfaktorer för ROP har omnämnts i ovannämnda studier, tex moderns ålder och ras (Charles et al -91), blödning, för tidig vattenavgång, förlossningssätt, rökning, diabetes, preeklampsi, medicinering med antihistaminer samt betablockerare i sen graviditet. Chorioamnionit har också associerats med ROP (Polam et al - 05). I den svenska EXPRESS-studien kunde man inte finna några maternella riskfaktorer för ROP, fränsett att rökning verkade vara skyddande (EXPRESS-group – 10). Orsaken är oklar och åsikterna om rökningens inverkan på ROP varierar (McGinnity -93, Hirabayashi -09).

Mycket talar för att genetiska faktor har betydelse för uppkomsten av ROP (Holmström et al – 07). Mutationer (Shastry et al –97, Dickinson et al -06, Ells et al -10) och polymorfism (Haider et al -02, Hutcheson et al –05) i genen för Norries sjukdom har beskrivits i ett antal barn med svår ROP. Darlow et al (-05) har i en populationsbaserad studie beskrivit ökad risk av ROP hos pojkar. I den svenska, nationella EXPRESS-studien, omfattande ca 500 barn födda före gestationsvecka 27, fanns emellertid ingen relation mellan kön och ROP (EXPRESS-Group -10). Etnicitet (ökad risk hos afro-amerikaner) har också associerats till ROP (Saunders et al -97, ETROP –05). Man har också tydligt visat att skillnader i socioekonomiska förhållanden i olika länder (Gilbert et al – 05), men även olika förhållanden avseende tex neonatalvård inom ett land (Darlow et al –05, Gilbert et al -05) kan ha betydelse för uppkomst av ROP.

Prevention

Eftersom patogenesen till ROP är oklar är det svårt att förebygga sjukdomen. Många försök har dock genomförts. Kontinuerlig registrering och kontroll av syretillförsel har

inte kunnat förebygga ROP och någon säker, definierad syrenivå har inte kunnat identifieras (Flynn et al -92). Extratillförsel av terapeutiskt syre vid "prethreshold" ROP har inte heller signifikant kunnat bromsa ROP och reducera sannolikheten för progress till behandlingskrävande ROP (The STOP-ROP Multicenter Study Group -00).

Antioxidanter, såsom tex E-vitamin, är en annan möjlighet till prevention som har undersökts i flera decennier. Eftersom effekten mot ROP inte har kunnat säkerställas och uppenbara bieffekter har visats (sepsis, nekrotiserande enterokolit, intraventrikulär blödning), rekommenderas inte E-vitamin för rutinbruk (Phelps et al -87). Exposition för starkt ljus har också diskuterats länge (Glass et al -85), men ännu har inte någon positiv effekt på ROP kunnat demonstreras med reduktion av ljus (Reynolds et al -98, Phelps and Watts -02).

Profylaktisk behandling med surfaktant ges rutinmässigt till för tidigt födda barn med lungproblem (respiratory distress syndrome - RDS), men någon signifikant effekt på incidensen av ROP har inte kunnat visas (Repka et al -93, Pennefather et al -96).

Däremot har man rapporterat att inositol, som kan öka produktionen av ytspänningsnedsättande fosfolipider i den immatura lungan, kan vara av värde (Hallman et al -92). Dexamethason-behandling, som också används för att förebygga lungproblem, har inte heller visats ha någon säker effekt på ROP (Ehrenkrantz -92, Kothaida et al -99, Phelps -02).

Under det senaste decenniet har olika tillväxtfaktorers betydelse för uppkomst och progress av ROP uppmärksamats. Supplementering med IGF 1 och även fettsyran omega 3 skulle kunna vara en möjlig väg till prevention (Löfqvist et al -09, Connor et al -07). Det är med spänning man väntar på resultaten av pågående och planerade studier av tillförsel av dessa ämnen (Chen et al - 11).

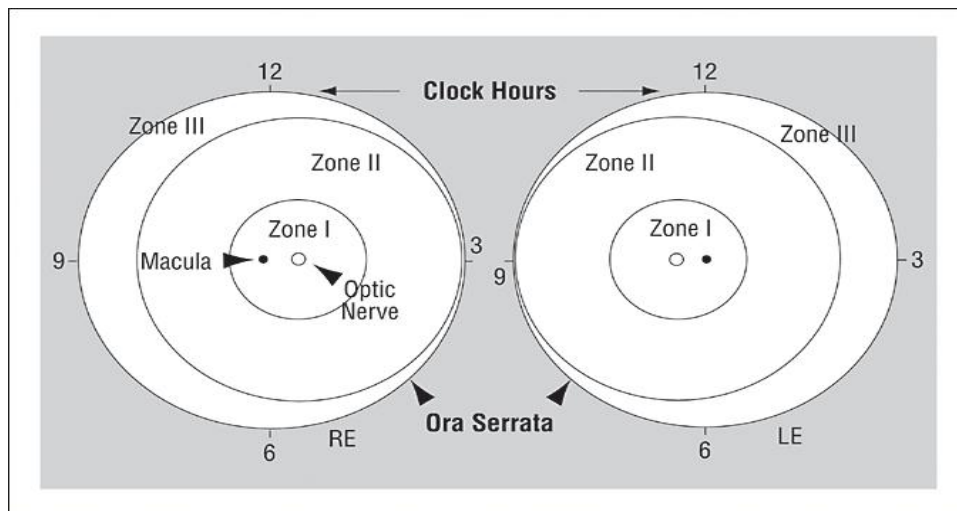
Symptom och klinisk bild

Klassifikation

År 1984 fick sjukdomen "ROP" sitt nuvarande namn och dessutom en ny klassifikation (Committee for Classification of ROP -84). Lokalisationen av ROP beskrivs genom att indela näthinnan i 3 zoner, som alla har sitt centrum i synnerven. Zon I, den inre zonen, innefattar den bakre polen (med en radie som utgör det dubbla opticus-maculaavståndet), zon II sträcker sig till en punkt tangentiellt med nasala ora serrata och zon III innefattar resten av den temporala näthinnan, perifert om zon II (Fig 1). För identifiering

av zon I rekommenderas att använda en 25 D lins, där den nasala kanten av papillen placeras i ena delen av synfältet och den perifera delen av zon I i den andra delen (Vander -97).

Fig.1. Zon-indelning vid ROP



ROP indelas i 5 olika stadier (Committee for Classification of ROP -84, International Committee for Classification of the Late Stages of ROP -87). Näthinna är inte fullt vaskulariserad hos det för tidigt födda barnet, vilket innebär att man vid oftalmoskopi ser att den perifera delen är gråvit och avaskulär. Övergången mellan vaskulär och avaskulär näthinna är "normalt" diffus.

Vid ROP stadium 1 uppstår en vit demarkations-linje mellan vaskulär och avaskulär näthinna (Fig 2).

I stadium 2 upphöjs demarkationslinjen till en vall (Fig 3).

I stadium 3 tillkommer fibrovaskulära proliferationer, på vallen, bakom vallen och ut i Glaskroppen (Fig 4).

Stadium 4 kännetecknas av en subtotal näthinneavlossning. Stadium 4 indelas i 4A, som innebär en extramakulär näthinneavlossning vanligtvis utgången från laterala periferin, och stadium 4B, som omfattar makula. Denna indelning är kirurgiskt viktig därför att prognosen är mycket bättre vid den extramakulära formen än vid stadium 4B (Fig 5).

I stadium 5 är näthinneavlossningen total. Avlossningen är trattformig och tratten indelas i en främre och en bakre del, där respektive del kan vara antingen öppen eller stängd (International Committee for Classification of the Late Stages of ROP -87) (Fig 6).

Utöver de olika stadierna talar man också om "plus disease", vilket är ett illavarslande tecken där man noterar dilatation och en ökad slingrighet av kärnen i ögats bakre pol (Fig 7). Under senare år har man förfinat diagnosen av plus disease, som nu ställs vid förekomst av kärldilatation och slingrighet i åtminstone 2 kvadranter i ögat (STOP-ROP Multicenter Study Group –00, International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity – 05).

I en reviderad klassifikation har man också beskrivit "preplus disease", som utgör ett förstadium till plus disease, (Fig 8) (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity – 05). I den reviderade klassifikationen har man dessutom lagt till en ovanlig, men svår form av ROP, som ses hos de allra mest omogna barnen. Den benämnes "Aggressiv posterior ROP – AP-ROP" och progredierar oftast hastigt till ROP stadium 5 om den inte behandlas (Fig 9). AP-ROP ses i ögats bakre pol, oftast i zon I, men ibland också vid övergången till zon II. Den karakteriseras av uttalad plus disease och ofta saknas de "vanliga" stadierna av ROP. Shuntar förekommer centralt i bakre polen och inte bara i övergången till avaskulär näthinna och ett platt nätverk av kärlnybildningar kan ses i den strukturlösa övergången mellan vaskulär och icke-vaskulär näthinna.

I mitten på 2000-talet definierades från USA nya behandlingskriterier för ROP (ETROP -03). De innefattar s.k. Typ 1 respektive Typ 2 ROP, se tabell nedan samt behandlingsavsnittet.

Typ 1 ROP (= behandlingsindikation!)	Typ 2 ROP (=frekvent uppföljning!)
Zon I, alla stadier av ROP <u>med</u> plus disease*	
Zon I, ROP 3 <u>med eller utan</u> plus disease	Zon I, ROP 1 eller 2 <u>utan</u> plus disease
Zon II, stad 2 eller 3 <u>med</u> plus disease	Zon II, ROP 3 <u>utan</u> plus disease

*Plus disease innefattar minst två kvadranter med kärldilatation och slingrighet i bakre polen.

Vid svår ROP kan man utöver retinala fynd notera irisrubeos, svårigheter att dilatera pupillen och dålig insyn pga glaskroppsdys. Vid total näthinneavlossning förekommer ibland grund främre kammare, tryckstegring, cornealt ödem och cataract.

Merparten av tidig ROP går i regress och efterlämnar ett brett spektrum av perifera och bakre retinala och vaskulära förändringar. Vid resttillstånd efter ROP talade man tidigare om "cicatriciell ROP" (klassifikation enligt Reese et al -53). Den

internationella kommittén (1987) rekommenderade att man lämnar denna terminologi och klassifikation och istället övergår till en beskrivning av retinala och vaskulära förändringar enligt tabell 2. nedan.

Tabell 2. Regredierad ROP (Int Committee, Late Stages of ROP 1987)

Förändringar i periferin av ögonbotten

- Vaskulära

1. Avsaknad av vaskularisation av perifera retina
2. Abnorm förgrening av retinala kärl
3. Vaskulära arkader
4. Teleangiektatiska kärl

- Retinala

1. Pigmentförändringar
2. Vitreo-retinala "interface"-förändringar
3. Tunn näthinna
4. Perifera veck
5. Glaskropps-membran med eller utan "attachment" till näthinnan
6. Lattice-liknande degeneration
7. Retinala hål
8. Traktions/rhegmatogen näthinneavlossning

Förändringar i bakre polen av ögonbotten

- Vaskulära

1. Ökad slingrighet
2. Sträckta kärl
3. Minskning av insertions-vinkeln till den stora temporala arkaden

- Retinala

1. Pigmentförändringar
2. Distortion/ektopi av makula
3. Veckbildning av näthinnan
4. Vitreo-retinala "interface"-förändringar
5. Glaskropps-membran

6. Dragning av näthinnan över papillen

7. Traktions/rhegmatogen näthinne-avlossning

Naturalförlopp

Kunskapen om naturalförloppet av ROP har ökat under de senaste decennierna.

Debuten av ROP är nära relaterad till barnets mognads-ålder, dvs till den postkonceptionella åldern, och till näthinnans mognadsgrad. ROP debuterar under en relativt kort period, uttryckt i postmenstruell ålder, vilket innebär att oberoende av gestationsålder vid födelsen får barnen sin ROP vid ungefär samma mognadsålder (Palmer et al -91, Fielder et al -86, Fielder et al -92, Holmström et al -93). De allra mest omogna barnen har dock i flera studier visat sig utveckla ROP något tidigare än förväntat (Fielder et al -92, Quinn et al -92, Holmström et al -93, Coats et al -00, Subhani et al -01).

ROP är sällsynt före en postmenstruell ålder av 31 veckor (Palmer et al -91, Good et al -05). Merparten av ROP debuterar från och med vecka 32. Stadium 3 debuterar oftast i vecka 33 - 42 (medianvärde 36.6) (Palmer et al -91). I den svenska EXPRESS-studien av 506 barn födda före vecka 27, hade 95% av barnen debut av sin ROP i vecka 31 eller senare (Austeng et al -10). De mest omogna barnen hade den tidigaste debuten. Inget barn utvecklade dock ROP 3 före v 31. Tidig debut var också relaterad till svårare ROP, oavsett gestationsålder vid födelsen. Nasal debut av ROP var vanligast hos de mest omogna barnen, men var också relaterad till svårare ROP, oberoende av gestationsålder vid födelsen. (Austeng et al -10).

Durationen av ROP har inte undersökts i någon större omfattning. En regression av ROP sker gradvis och det är därför svårt att precisera när regression börjar respektive när den får anses avslutad. Flynn et al (-87) rapporterar en duration av ROP, oavsett stadium, på ca 15 veckor. Huvudparten av ROP, fr.a. ROP stadium 1 och 2, går i spontan regress (Palmer et al -81, Flynn et al -87, Fielder et al -92) utan att nämnvärt påverka den normala utvecklingen av ögat (Laws et al -92, Quinn et al -92a, Cryotherapy for ROP Cooperative Group -94). I Stockholmsstudierna hade 73% (77/105) respektive 70% (74/105) av barnen med ROP spontan regress medan resten progredierade till en nivå där behandling krävdes (Holmström et al -93, Larsson et al -02). I EXPRESS-studien av extremt omogna barn, gick 50 % av ROP 2 i spontan regress. Av de med ROP 3 gick 40 % i regress, medan 60% progredierade till behandlingskrävande stadium (Austeng et al -10). Risken för progress var störst hos de mest omogna barnen.

Sequelen

De svåra stadierna av ROP, vilka efterlämnar varierande grader av retinala och vasculära sequelen (se Tabell 2), kan leda till stora refraktionsfel, fr. a. myopi, astigmatism och anisometri, strabism och uttalad synnedläggning (Cats et al -89, Gallo et al -91, Laws et al -92, Quinn et al -92a, Cryotherapy for ROP Cooperative Group -93, -94, -96, Fledelius -96, Darlow et al -97, Holmström -98, -99, -06, Schali-Delfos et al -00, O'Connor et al -00, CryROP cooperative group -01, Larsson et al -03, -04, -05).

Prematurfödda barn utan ROP, men med någon form av hjärnskada (t.ex. intraventrikulär blödning och periventrikulär leukomalaci - PVL), har också en klart ökad risk för både strabism och nedsatt synfunktion inkluderande visuella perceptionsdefekter (Pike et al -94, Jacobson et al -00, Lindqvist -07, Hellgren -07, -09). De kan ha cerebral synnedläggning (CVI - eng. cerebral visual impairment), separationssvårigheter vid syntestning med lineära optotyper, s.k. "crowding", vilket innebär att syntest med enstaka optotyper ger bättre resultat, och de kan ha synfältsinskränkningar. Vid PVL förekommer också ofta visuella perceptionsproblem såsom svårigheter med igenkännande, orientering i kända och/eller okända miljöer, djupbedömning, rörelsebedömning samt simultan perception (Pike et al -94, Jacobson et al -00, Hellgren -09). Dessa problem kan ge barnen svårigheter i sitt vardagsliv, som är svåra att förutsäga från konventionell syntestning. Vid misstanke om CVI är det därför viktigt med en multidisciplinär utredning, där både barnoftalmolog, ortoptist, barnneurolog, neuroradiolog och barnpsykolog medverkar (Hård et al -04).

Prematurfödda barn utan ROP eller hjärnskada har också visat sig ha en ökad oftalmologisk morbiditet (myopi, anisometri, strabism, kontrastseende) jämfört med normalpopulationer (Köhler et al -73, Gallo et al -91, Fledelius -96, Holmström -98, -99, -06, O'Connor et al -02, Hård et al -00, Larsson et al -03 -06), vilket måste tas i beaktande vid uppläggning av uppföljningsprogram så att adekvat behandling med glasögon och ocklusion kan initieras i tid.

I Stockholmsstudien hade 0.8% av barnen ett uttalat synhandikapp (< 0.1) och 0.4% var helt blinda vid 3,5 års ålder (Holmström -99). Dessa siffror var jämförbara med resultaten i

Gallos retrospektiva studie (-91), men något lägre än i andra populationsbaserade studier (1.4 - 3.5%) (Alberman et al -82, Darlow -97, Fledelius et al -96, Pennefather et al -95). Vid 10 års ålder hade 1,8% av barnen i Stockholmsstudien ett synhandikapp på $< 0,3$, varav ett barn var blint. Denna prevalens var också något lägre än i andra populationsbaserade studier vid samma ålder (Fledelius -96, Darlow et al -97, O'Connor et al -02).

Sammanfattningsvis är således de prematurfödda barnen en uttalad riskgrupp synfunktionsmässigt, både till följd av ROP och hjärnskada, vilket bekräftades av en nordisk incidensstudie av barn registrerade som synhandikappade (visus < 0.3) där 11.5% av barnen var för tidigt födda (Rosenberg et al -96).

Behandling

Medicinsk behandling

Medicinsk behandling har ännu inte visat någon entydigt positiv effekt på ROP. Interferon alpha 2a anses ha en antiproliferativ effekt på endotelceller och en inhibitorisk effekt på vissa tillväxtfaktorer. I en liten grupp (5) av för tidigt födda barn verkade Interferon alpha 2a för behandling av "non-threshold" stadium 3 ROP ha en positiv effekt (Reibaldi et al -93). Resultaten har dock inte konfirmerats.

STOP-ROP var en amerikansk randomiserad studie där behandling med extra syretillförsel av "prethreshold" ROP tillfördes, när sjukdomen väl hade uppstått (Phelps et al -95). Baserat på teorin att kärlnybildningen vid ROP modereras av en retinal ischemi, trodde man att tillförsel av syre skulle hjälpa till att häva den perifera ishemien i fas 2 och därmed underlätta regressionen av sjukdomen. Tyvärr kunde detta dock inte bromsa ROP och inte heller reducera sannolikheten för progress till behandlingskrävande nivå (The STOP-ROP Multicenter Study Group -00).

Såsom redan nämnts ovan, skulle supplementering med tillväxtfaktorn IGF 1 den första fasen av ROP, vara en möjlig väg till prevention av vidare utveckling av ROP (Löfqvist et al -09).

Anti-VEGF-behandling skulle också kunna vara ett behandlingsalternativ vid ROP och fr.a. aggressiv bakre ROP, s.k. AP-ROP. Djurexperimentella studier har visat positiv effekt (Aiello et al -95, Robinson et al -96). Under de senaste åren har också ett flertal artiklar, de flesta

retrospektiva, rapporterat positiva effekter av intravitreal injektion av bevacizumab (Avastin) på ett begränsat antal barn (Micieli et al -09), men det råder stor osäkerhet om tidpunkt, dos och frekvens av behandlingen, liksom om den ska användas ensam eller i kombination med laser. Mintz-Hittner et al (2011) har nyligen i en randomiserad, amerikansk multicenterstudie, BEAT-ROP, visat att intravitreal monoterapi med bevacizumab hade bättre resultat än konventionell laserbehandling vid ROP 3+ i Zon I än vid ROP 3+ i Zon II. Långtidseffekten av bevacizumab, både på ögat och systemiskt, är dock inte känd och Mintz-Hittners studie var alltför liten för att uttala sig om säkerheten av behandlingen. Tills vidare måste man därför inta en mycket restriktiv inställning till denna behandling.

Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling inkluderar kryobehandling, laser-behandling och vitreo-retinal kirurgi.

Kryobehandling

Kryobehandling, sk kryopexi, transskleralt av den perifera, ischemiska delen av näthinna Introducerades i mitten av 1970-talet för behandling av avancerad ROP (Nagata -77). Först i slutet av 1980-talet blev emellertid kryopexi ett etablerat behandlingssätt då en Amerikansk Multicenterstudie rapporterade sina första resultat hos barn med symmetrisk ROP (Cryotherapy for ROP Cooperative Group, 1988). Vid en definierad nivå av ROP, s.k. "threshold disease" (ROP stadium 3+ i fem eller fler sammanhängande eller åtta kumulativa klock-timme-sektorer (30°-sektorer) i zon I eller II) behandlades ett öga med kryo, medan det andra förblev obehandlat och fick utgöra ett kontrollöga. En signifikant förbättring av resultaten avseende synfunktionen noterades med behandling. Man såg en åtminstone 50%-ig reduktion av "unfavourable outcome", definierat som en synskärpa på ≤ 0.1 . Rapporter från 3 1/2, 5 1/2 och 10 - års uppföljningar har konfirmerat en positiv effekt avseende både anatomi och synfunktion, även om ett betydande antal barn kvarstod med gravt synhandikapp, trots behandling (Cryotherapy for ROP Cooperative Group - 93, - 96, - 01).

Kryobehandlingen beskrivs oftast som komplikationsfri, men systemiska komplikationer såsom bradykardi, apné och cyanos kan förekomma liksom ögonkomplikationer såsom konjunktivala blödningar, korneaskada, chemos, periorbitalt ödem, retinala/preretinala och glaskroppsblödningar och även central/retinalartärocklusion (Cryotherapy for ROP

Cooperative Group -88). Vidare har sent debuterande näthinneavlossning rapporterats och också synfältsinskränkning (Cryotherapy for ROP Cooperative Group -96 och - 2001, Quinn et al -96, Larsson et al -02). Maculaförändringar har beskrivits av Saito et al (-96) hos barn med kryobehandlad ROP. Om maculopatin är ett resultat av svår ROP associerad med övergående maculaavlossning eller en komplikation till kryobehandlingen som riktades mot vallen och närliggande vaskulariserad retina, är okänt.

Laserbehandling

Laserbehandling är numera ”the method of choice” (O’Keefe & Kirwan -06). Den utförs via indirekt oftalmoskopi och har visat sig vara åtminstone lika effektiv som kryo (McNamara et al -92, Capone et al -93, Hunter et al -93, McNamara -93, Tiwari et al -93, Algawi et al -94, Laser ROP Study Group -94, Hammer et al -95, Palmer -96, Repka et al -96, Shalev -01). Man använder både argonlaser (514nm) och diod-laser (810nm), som nu båda finns tillgängliga som portabla system. Lasereffekterna appliceras med en halv effekts mellanrum. I den svenska EXPRESS-studien behövde 30 % av barnen mer än en laserbehandling (Austeng et al 2009), vilket understryker vikten av att hela det avaskulära området fram till vallen behandlas för att minimera risken för att ytterligare behandling ska behövas. Postoperativa veckovisa kontroller är viktiga för att kontrollera behandlingseffekt och leta efter s.k. ”skip areas”, där utrymme för ytterligare lasereffekter finns.

Vid laserbehandling har minskande okulära och systemiska komplikationer rapporterats vid jämförelse med kryobehandling (McNamara et al -92, Goggin et al -93, Capone et al -93). Troligen är laserbehandlingen mindre smärtsam och mindre stressframkallande och därmed mindre anestesikrävande. Generell anestesi behövs inte alltid, utan sedering kan räcka. Laserbehandlingen är mindre vävnadsdestruktiv histologiskt (McNamara -92) än kryobehandling och ger mindre lokala besvär från konjunktiva och mindre svullnad. Långtidsuppföljningar efter laserbehandling har visat minskad risk för myopi och förbättrat synresultat jämfört med kryobehandling (Knight-Nanan et al -96, Laws et al -97, Pearce et al -98, Kent et al -00, Park et al -01, Connolly et al -02, Ng et al -02). Djurstudier har konfirmerat den större risken för myopi hos kryobehandlade kaniner (Axer-Siegel et al -06).

Laserbehandling kräver en dilaterad pupill och dessutom klara medier. Risk för accidentell behandling av kornea, iris, lins och fovea finns (McNamara et al -92). Både tillfälliga och permanenta linsgrumlingar har rapporterats vid argonlaser-behandling (McNamara et al -92,

Drack et al -92, Pogrebniak et al -94, Christiansen et al -95). Diodlaser anses dock till skillnad från argonlaser, ha mindre risk att absorberas av blodkärlen i tunica vaskulosa och den närliggande linskapseln och därmed ge mindre risk för kataraktutveckling (Seiberth et al -95).

Kriterium för laser-behandling

En ny amerikansk multicenterstudie har nyligen presenterat effekten av en något tidigare behandling i jämförelse med tidigare rekommenderade behandlingsindikation (ETROP -03, Hardy et al -03). Baserat på syntestning med Teller Acuity Cards (preferential looking) vid 9 månaders ålder kunde man konstatera en signifikant reduktion av ”unfavourable visual acuity” med tidigare utförd behandling jämfört med den ”threshold” som definierades av CRYO-ROP-studien. Man rekommenderar därför *nya behandlingsindikationer* vid en något mindre uttalad grad av ROP, s.k. *Typ 1 ROP*, samt täta undersökningsintervall, ca 2 gånger per vecka, vid s.k. *Typ 2 ROP*:

Typ 1 ROP (= behandlingsindikation!)	Typ 2 ROP (=frekvent uppföljning!)
Zon I, alla stadier av ROP <u>med</u> plus disease	
Zon I, ROP 3 <u>med eller utan</u> plus disease	Zon I, ROP 1 eller 2 <u>utan</u> plus disease
Zon II, stad 2 eller 3 <u>med</u> plus disease	Zon II, ROP 3 <u>utan</u> plus disease

I de nya behandlingsindikationerna ingår en mera liberal definition av ”plus disease” innefattande åtminstone två kvadranter med dilatation och slingrighet av kärnen i bakre polen. När beslut om behandling tagits, bör sådan helst utföras inom 48 timmar, men senast inom 72 timmar. Vid ROP i zon I bör behandling utföras snarast och inom 48 timmar.

I Sverige togs ett konsensusbeslut av retinalkirurger i samband med ett Rosengrensmöte i februari 2004, att följa de nya behandlingskriterierna.

Vitreo-retinal kirurgi

Trots behandling med kryo eller laser progredierar en del fall av ROP till stadium 4 och 5. Det är viktigt att känna igen stadium 4A, för att kunna initiera behandling innan makulaavlossning (stadium 4B) tillkommer. Någon exakt konsensus avseende typ och tidpunkt för kirurgi av stadium 4 och 5 finns egentligen inte idag. De funktionella resultaten är dessutom mycket nedslående, fränsett vid behandling av stadium 4A (Prenner et al -04). Cerklage används sällan idag. Det har varit den metod som använts för operation av partiell

näthinneavlossning i stadium 4, men den har nackdelar såsom risk för stora refraktionsfel samt att ytterligare sövning är nödvändig för att klippa eller extrahera cerklagebandet. Linssparande vitrektomi introducerades för några år sedan och anses mera direkt angripa vitreoretinal traktion (Capone & Trese -01) och dessutom avlägsnar man själva glaskroppen, som i sig kan härbärgera aktiva tillväxtfaktorer (Hanneken & Baird – 95). Studier har visat att ”lens-sparing” vitrektomi kan resultera i intilliggande näthinna i upp till 85 – 90% av fall med stadium 4A och därmed förhindra progress till stadium 4B (Capone & Trese -01, Hubbard et al – 04, Lakhapal et al – 05), och att vitrektomi oftare än cerklage leder till intilliggande näthinna (Hartnett et al -04). En positiv synutveckling har påvisats efter linssparande vitrektomi (Prenner et al -04). Beträffande utbredning av stadium 4A finns ännu ingen konsensus avseende kirurgi. Hartnett et al (-04) gör vitrektomi vid avlossning i 6 klockslag eller mer, medan Capone & Trese (-01) kan behandla vid mindre utbredning men låter det bero på om avlossningen är lokaliserad centralt eller perifert (personlig kommunikation Capone maj 2006).

Behandling av de svåraste fallen av ROP är kontroversiell och många avstår helt från behandling pga. ytterligt dålig prognos. Vitreoretinal kirurgi med plombinlägg, cerklage, vitrektomi, mm, kan ibland ge goda anatomiska resultat, men de funktionella resultaten är oftast extremt dåliga utan användbar syn (Quinn et al -91, Noorily et al -92, Seaber et al -95, Repka et al - 06) även om några studier har visat en något mindre pessimistisk prognos (Hirose et al -93, Trese -94, Ricci et al -96). Den viktigaste uppgiften för ögonläkaren förblir därför att för det första, se till att det finns ett välfungerande screeningsystem för att fånga upp ROP som är i behov av kryolaser-behandling och för det andra, att se till att sådan behandling genomförs på ett adekvat sätt och inom kort tid (helst inom 48 tim) (ETROP -03). Förhoppningsvis förhindras ytterligare progress till näthinneavlossning och åtgärder såsom vitreoretinal kirurgi blir då över huvud taget inte aktuella (Quinn et al -91).

Screening

Screening för ROP uppfyller WHO's kriterier för screeningprogram, formulerade av Wilson & Jungner 1968. Sjukdomen är väl definierad, naturalförloppet är relativt välkänt, en etablerad behandling finns tillgänglig som positivt påverkar sjukdomens förlopp och prognos och en välfungerande undersökningsmetod av barnen finns.

Utformningen av ett screeningprogram måste ta hänsyn till lokala förutsättningar

såsom organisation och kvalitet av neonatalvård och allmän hälsovård samt socioekonomiska faktorer i befolkningen (Gilbert et al -05). De flesta screeningprogram baseras på barnets gestationsålder och födelsevikt. Nationella screeningprogram bör helst vara baserade på både kända studier av naturalförloppet av ROP, men också på studier av incidens av ROP i det egna landet. Sådana nationella screeningrekommendationer finns idag i många länder (USA- Section of Ophthalmology, American Academy of Pediatrics -06, Storbritannien-Wilkinson et al -09). I Stockholmsregionen gjordes 1988-1990 en populationsbaserad studie av förekomsten av ROP (Holmström et al -93). Man fann en klar association av barnets immaturitet till uppkomsten av ROP. Inget barn med en gestationsålder på 33 veckor eller mer utvecklade någonsin svår ROP, vilket fick ligga till grund för rekommendation att inkludera alla barn med en gestationsålder på 32 veckor eller mindre i ett screeningprogram för ROP. En förnyad studie av incidensen av ROP ett decennium senare (Larsson et al -02) ledde till modifikation av programmet med inklusion av barn med 31 gestationsveckor eller mindre vid födelsen (Larsson och Holmström -02).

På vissa håll har man försökt att utarbeta riktlinjer för screening, som också inkluderar andra riskfaktorer för ROP, såsom t.ex. antal transfusioner (Termote et al -05). Baserat på beräkningar av tillväxt och IGF1-nivåer, har Hellström och medarbetare utvecklat en algoritm (WINROP), för att beräkna risken för ROP och optimera screeningens intensitet (Löfqvist et al -09). Algoritmen har testats i flera länder med positivt utfall (Hård et al -10).

Tidpunkten för den första ögonundersökningen har diskuterats. Debuten av ROP har visat sig vara starkt korrelerad till barnets mognadsålder (postmenstruell ålder), se nedan. Hos de allra mest omogna barnen kan ROP, och därmed även behandlingskrävande ROP, emellertid uppkomma något tidigare än förväntat (Fielder et al -92, Quinn et al -92, Holmström et al -93, Coats et al -00, Subhani et al -01), vilket måste tas med i beräkningen vid utformande av screening-program. I Storbritannien rekommenderar man start av ögonundersökning vid 4-5 veckors ålder, men att undersökningen uppskjuts till en postmenstruell ålder på 30 – 31 postmenstruella veckor hos extremt tidigt födda barn (Wilkinson et al -09). Amerikanska riktlinjer rekommenderar att den första undersökningen görs i postmenstruell vecka 31 eller vid en levnadsålder på 4 veckor, beroende på vilket som kommer tidigast (Section of Ophthalmology, American Academy of Pediatrics -06). I Sverige visade den nationella EXPRESS-studien av barn födda före 27 veckor att inget barn utvecklade ROP 3 före vecka 31 och inget barn behandlades före vecka

32 (Austeng et al In press). Baserat på de ovannämnda studierna beslutade ROP-screenande kollegor i vårt land hösten 2010 att fortsätta att göra den första undersökningen vid 5 veckors ålder, men att hos barn födda före vecka 27 uppskjuta denna undersökning till vecka 31 (31+0 – 31+6), men absolut inte senare. Neonatologer i Sverige informerades om de nya riktlinjerna vid deras årliga nationella möte i oktober 2010.

Screening för ROP har visat sig kostnadseffektiv (Javitt -93). Ett stort problem är dock den dåliga ekonomin i utvecklingsländer där screening skulle innebära en mycket stor arbetsbelastning. Telemedicinsk screening med hjälp av digital funduskamera (RetCam) är en möjlighet (Ells et al – 03, Lorenz et al -09). Under det senaste decenniet har denna vidvinkelkamera kommit att användas både i telemedicinskt syfte och för dokumentation och information till både föräldrar, personal och kollegor.

I Sverige startades år 2006 ett nationellt kvalitetsregister för ROP-screening – SWEDROP, för information se www.swedrop.se. Styrgruppen för SWEDROP utgörs av sex regionsansvariga ROP-screenande ögondoktorer i landet. Syftet är att studera förekomst, naturlförlopp, behandling etc. vid ROP. Registret har idag en 80-90 %-ig täckningsgrad och har som huvudsyfte att optimera screeningen av ROP.

Vid ROP-screening är ögonläkarens viktigaste uppgift att identifiera barn med ROP, som är av sådan grad att behandling behövs. Det måste därför finnas ett välfungerande screeningsystem och ett etablerat samarbete mellan ögon- och barnklinik på alla sjukhus där det finns neonatal-avdelningar. Så länge barnet sjukhusvårdas undersöks det på neonatalavdelningen, antingen i kuvös eller på skötbord, helst under värmestrållampa. Pupillerna dilateras före undersökningen. En kombination av cyklopentolat (Cyclogyl) (0.2 - 1.0%) och fenylefrin (Neosynefrin) (1 - 2.5%) användes i de flesta studier. På många kliniker i Sverige används en kombination av 0.5% Cyclogyl och 0.5% Neosynefrin. Indirekt oftalmoskopi görs med en 20 - 30 dioptriars lins. En 25 D lins rekommenderas för att lokalisera zon I, se ovan ”klassifikation” (Vander et al -97). Om blefarostat och skleral impression är nödvändigt, ges topikala bedövningsdroppar innan blefarostaten isätts.

Förekomst, stadium och zon av ROP noteras i speciellt formulär, som finns att hämta på hemsidan för SWEDROP, www.swedrop.se. Om ingen ROP ses bör barnet undersökas med en till två veckors mellanrum tills hela näthinnan är vaskulariserad. Vid eventuell ROP

individualiseras kontrollerna. Resultaten av den svenska EXPRESS-studien har visat att man vid beslut om nästa ögonundersökning bör ta hänsyn till barnets gestationsålder vid födelsen, postmenstruell ålder vid debuten av ROP, postmenstruell ålder vid undersökningstillfället samt eventuell nasal debut av ROP (Austeng et al 2010, -11).

Vid Typ 2 ROP görs kontroller 2 gånger i veckan och vid Typ 1 ROP utförs laserbehandling (se ovan, klassifikation respektive behandlingskriterier!) (ETROP, Arch Ophthalmol -03).

Vare sig ett barn med ROP har behandlats eller ej, måste ögonstatus följas tills regress noteras. En eventuell vall minskar i höjd, försvinner successivt och man får en vaskularisering av den perifera, tidigare avaskulära, näthinna (Flynn et al -87).

Uppföljning

Under uppväxten löper de för tidigt födda barnen risk att få stora brytningsfel, skelning samt olika grader av synfunktionsnedsättning, dels sekundärt till näthinneproblem men också pga cerebrala lesioner (se ovan "symptom och klinisk bild"). Barn med behandlad ROP och / eller neurologiska problem har störst risk, men även barn utan ROP har en ökad förekomst av olika syn- och ögonproblem jämfört med en normalpopulation (Fledelius -96, Darlow et al -97, Holmström et al -06, O'Connor et al -02, Larsson et al -03, -05, -06, Hellgren -07).

Utöver screening för ROP i neonatalperioden bör därför någon form av ögonuppföljning för screenade barn finnas. En del rapporter med rekommendationer om långtidsuppföljning förekommer i litteraturen, de flesta med ett par kontroller under de första levnadsåren och någon också strax före skolstart (Darlow et al -97, Laws -97, Schalijs-Delfos et al -00, Holmström et al -99). När det gäller refraktionsfel har man nyligen visat att skiaskopi vid 2,5 års ålder bättre predicerar för framtida refraktionsavvikelser än tidig skiaskopi (Holmström et al -05). Först i förskoleåldern ökar sedan möjligheterna att finna tecken till visuell perceptionsproblematik, vilket underlättas av samarbete i multidisciplinärt team inkluderande barnneurolog, neuropsykolog och pediatrik neurolog (Hård et al -00).

Någon consensus för lämplig tidpunkt för uppföljning finns ännu inte vare sig internationellt eller i Sverige. Enighet råder dock om att barn med behandlad ROP och barn med neurologiska problem är uttalade riskgrupper som bör följas. Nyligen har man hos kryobehandlade barn i den amerikanska CRYO-ROP-studien rapporterat sena näthinneavlossningar i övre tonåren och poängterat att ROP är en livslång sjukdom (CRYOROP -05). I dagsläget känns det därför rimligt att rekommendera kontroll av

behandlade barn ett par gånger under första levnadsåret och sedan årligen under uppväxten, såvida inte refraktionsfel, skelning eller synnedläggning gör att tätare kontroller behövs. Beträffande barn med lätt ROP (stadium 1 och 2) och barn utan ROP är det svårare att ge bestämda rekommendationer om när de bör uppföljas. Med tanke på den ökade förekomsten av olika syn- och ögonfunktionsproblem jämfört med barn födda i normal tid förefaller det dock rimligt att även erbjuda dessa barn åtminstone en uppföljningskontroll (Quinn –05, Am Academy Ped – 06). Det finns ännu inte i litteraturen underlag för exakt rekommendation om tidpunkt. Med tanke på att man funnit att refraktionen verkar stabilisera sig runt 2 - 2,5 års ålder, skulle det kunna vara en lämplig tidpunkt. Då klarar också de flesta barnen av att medverka till en syntest. Till sist måste det understrykas att det är mycket viktigt att i samband med att de neonatala ögonbottenkontrollerna avslutas, ge information till föräldrarna om den ökade risken för skelning och att de själva tar kontakt vid misstanke om sådan.

Referenser

- Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:10457-61.
- Alberman E., Benson J., Evans S. Visual defects in children of low birth weight. *Arch Disease Childhood* 1982;57:818-22.
- Algawi K., Goggin M., O'Keefe M. Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1994;78:612-14.
- Allegardt K, Casteels I, Cossey V, Devlieger H. Retinopathy of prematurity: any difference in risk factors between a high and low risk population? *Eur J Ophthalmol* 2003;13:784-8.
- Allegardt K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, Devlieger H. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003;7:34-37).
- Allegardt K, de Coen K, Devlieger H. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol* 2004;88:239-42.
- Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on the developing retinal vessels, with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol* 1954;38:397-432.

- Ashton N, Henkind P. Experimental occlusion of retinal arterioles. *Br J Ophthalmol* 1965;49:225-34.
- Austeng D, Källén KBM, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmström GE. Incidence of Retinopathy of Prematurity in Infants Born before 27 Weeks Gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(10):1315-1319.
- Austeng D, Kallen KB, Ewald UW, Wallin A, Holmstrom GE. Treatment for retinopathy prematurity in infants born before 27 weeks of gestation in Sweden. *Br J Ophthalmol*. Nov 30 2009.
- Austeng D, Källén KBM, Hellström A, Tornqvist K, Holmström GE. Natural history of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1289-1294.
- Austeng D, Källén KBM, Hellström A, Jakobsson PG, Johansson K, Tornqvist K, Wallin A, Holmström GE. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. In press.
- Axer-Siegel R, Bourla D, Kremer I, Weinberger D, Snir M. Effect of peripheral retinal ablation with cryotherapy versus diode laser photocoagulation on axial length in the growing rabbit eye. *Br J Ophthalmol* 2006;90:491-5.
- Bagdoniene R, Sirtautiene R. Threshold retinopathy of prematurity in Lithuania. Tendencies during 3 years. In: Reibaldi A et al (eds). *Progress in retinopathy of prematurity*. Kugler, Amsterdam, 31-36. 1997
- Biglan AW, Brown DR, Reynolds JD, Milley JR. Risk factors associated with retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1984; 91:1504-11.
- Bossi E, Koerner F, Flury B, Zulauf M. Retinopathy of prematurity: a risk factor analysis with univariate and multivariate statistics. *Helv Paediat Acta* 1984;39: 307-17.
- Bossi E, Koerner F. Retinopathy of prematurity. *Intensive Care M* 1995;21:241-46.
- Brown DR, Milley JR, Ripepi UJ, Biglan AW. Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child* 1987;141:1541-60.
- Brown D.R., Biglan A.W., Stretavsky M.A. Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990; 27(5):268-71.
- Capone A, Trese M.T. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108:2068-2070.
- Cats B.P., Tan K.E.W.P. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of long-term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *J Pediatr Ophthalmol*

Strabismus 1989;Nov/Dec:271-75.

Charles J.B., Ganthier Jr.R., Appiah A.P. Incidence and characteristics of retinopathy of prematurity in a low-income inner-city population. *Ophthalmology* 1991;98: 14-17.

Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:000-000.

Christiansen S.P., Bradford J.D. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1995;119:175-180.

Coats D.K, Paysse E.A, Steinkuller P.G. Threshold retinopathy of prematurity in neonates less than 25 weeks estimated gestational age. *JAAPOS* 2000;4:183-5.

Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, Hong S, Pravda EA, Majchrzak S, Carper D, Hellstrom A, Kang JX, Chew EY, Salem N Jr, Serhan CN, Smith LE.. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acid reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007;13:868-873.

Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-34.

Connolly B, Ng E, McNamara J, Regillo C, Vander J, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002;109:936-941.

Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-79.

Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 1/2-year outcome - structure and function. *Arch Ophthalmol* 1993;111:339-44.

Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The natural outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. *Arch Ophthalmol* 1994;112:903-12.

Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen Visual Acuity and Structural Outcome at 5 1/2 years after randomization. *Arch Ophthalmol* 1996;114:417-24.

Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity cooperative group. Multicenter Trial of Cryotherapy for retinopathy of prematurity. Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110-1118.

Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Effect of retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity. Results of Goldmann perimetry at the age of 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1119-1125.

- Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Contrast sensitivity at age 10 years in children who had threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1129-1133.
- Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity. Final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123:311-8.
- Darlow B.A. Incidence of retinopathy of prematurity in New Zealand. *Arch Dis Child* 1988;63:1083-86.
- Darlow B.A., Harwood L.J., Clemett R.S. Retinopathy of prematurity: risk factors in a prospective population-based study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1992;6:62-80.
- Darlow B.A, Clemett R.S, Horwood L.J, Mogridge N. Prospective study of New Zealand infants with birth weights less than 1500 g and screened for retinopathy of prematurity: visual outcome at age 7-8 years. *Br J Ophthalmol* 1997;81:935-940.
- Darlow B, Hutchinson J, Henderson-Smart D, Donoghue D, Simpson J, Evans N. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand neonatal network. *Pediatrics* 2005;115:990-6.
- Darlow B, Hutchinson J, Simpson J, Henderson-Smart D, Donoghue D, Evans N. Variation in rates of severe retinopathy of prematurity among neonatal intensive care units in the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Br J Ophthalmol*. 2005 Dec;89(12):1592-6.
- Dickinson JL, Sale MM, Passmore A, et al. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:682–688.
- Drack A.V., Burke J.P., Pulido J.S., Keech R.V. Transient punctate lenticular opacities as a complication of argon laser photocoagulation in an infant with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1992;113:583-4.
- Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (ETROP). Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-96.
- Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence of retinopathy of prematurity: Findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.
- Ehrenkranz R. Steroids, chronic lung disease, and retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1992;90:646-47.
- Ells A, Holmes J, Astle W, Williams G, Leske D, Fielden M, Uphill B, Jennett P, Hebert M..

- Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2003;110:2113-7.
- Ells A, Guernsey DL, Wallace K, Zheng B, Vincer M, Allen A, Ingram A, DaSilva O, Siebert L, Sheidow T, Beis J, Robitaille JM. Severe retinopathy of prematurity associated with *FZD4* mutations. *Ophthalmic Genetics* 2010;31:37-43.
- Ertl T, Gyarmati J, Gaal V, Szabo I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate* 2006;89:56-9.
- The EXPRESS Group. One-Year Survival of Extremely Preterm Infants After Active Perinatal Care in Sweden. *JAMA*. 2009;301(21):2225-2233.
- The EXPRESS Group. Incidence and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatrica* 2010;99:978-992.
- Fielder A.R., Ng Y.K., Levene M.I. Retinopathy of prematurity: age at onset. *Arch Dis Child* 1986;61:774-78.
- Fielder A.R., Levene M.I. Screening for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 1992;67:860-67.
- Fielder A.R., Shaw D.E., Robinson J., Ng Y.K. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992;6:233-42.
- Fledelius H.C. Retinopathy of prematurity. Clinical findings in a Danish County 1982-87. *Acta Ophthalmol* 1990;68:209-13.
- Fledelius H.C., Greisen G. Very pre-term birth and visual impairment. *Acta Ophthalmol* 1993;Suppl 210:63-65.
- Fledelius H.C. Preterm delivery and subsequent ocular development. A 7-10-year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 1. Visual function, slit-lamp findings, and fundus appearance. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:288-293.
- Fledelius HC. Preterm delivery and subsequent ocular development. A 7-10-year follow-up of children screened for ROP. 3. Refraction. Myopia of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:297-300.
- Fledelius H.C, Dahl H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:359-61.
- Fledelius H and Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish County. Epidemiological experience over 20 years. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:38-41.
- Fleming T.N, Runge P.E, Charles S.T. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1992;114:589-592.

Flynn J, Bancalari E, Bachyansky B, Buckley E, Bawol R, Goldberg R, Cassady J, Schiffman J, Feuer W, Gillings D. Retinopathy of prematurity. Diagnosis, severity and natural history. *Ophthalmology* 1987;94:620-9.

Flynn J, Bancalari E, Sim Snyder E, Goldberg R, Feuer W, Cassady J, Schiffman J, Feldman H. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1992;326:1050-54.

Gallo J.E., Lennerstrand G. A population-based study of ocular abnormalities in premature children aged 5 to 10 years. *Am J Ophthalmol* 1991;111:539-47.

Gallo J.E., Jacobson L., Broberger U. Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 1993;82:829-34.

Gibson D.L., Sheps S.B., Schechter M.T., Wiggins S., McCormick A.Q. Retinopathy of prematurity: A new epidemic? *Pediatrics* 1989;83:486-92.

Gibson D.L., Sheps S.B., Soo Hong Uh, Schechter M.T., McCormick A.Q. Retinopathy of prematurity-induced blindness: Birth weight- specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990;86:405-12.

Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A . Retinopathy of prematurity in middleincome countries. *Lancet* 1997;350:12-14.

Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, Zin A. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):e518-5.

Glass P., Avery G.B., Subramanian K.N.S., Keys M.P., Sostek A.M., Friendly D.S. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985;313:401-4.

Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005 Jul;116(1):15-23.

Goggin M., O'Keefe M. Diode laser for retinopathy of prematurity - early outcome. *Br J Ophthalmol* 1993;77:559-62.

Gunn T.R., Easdown J., Outerbridge E.W., Aranda J.A. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980;65:1096-1100.

Haider MZ, Devarajan LV, Al-Essa M, Kumar H. A C597--A polymorphism in the Norrie disease gene is associated with advanced retinopathy of prematurity in premature Kuwaiti

infants. *J Biomed Sci* 2002; 9: 365-70.

Hallman M., Bry K., Hoppu K., Lappi M., Pohjavuori M. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1233-39.

Hammer M.E., Mullen P.W., Ferguson J.G., Pai S., Cosby C., Jackson K.L. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986;102:1-6.

Hammer M.E., Pusateri T.J., Hess J.B., Sosa R., Stromquist C. Threshold reinopathy of prematurity. Transition from cryopexy to laser treatment. *Retina* 1995;15:486- 89.

Hanneken A & Baird A. Soluble forms of the high-affinity fibroblast growth factor receptor in human vitreous fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1192-6.

Hardy R, Palmer E, Dobson V, Summers G, Phelps D, Quinn G, Good W, Tung B for the CRYO-ROP Cooperative Group. Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1697-1701.

Hegy T., Goldie E., Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol* 1994;XIV:296-300.

Hellgren K, Hellström A, Jacobson L, Flodmark O, Wadsby M, Martin L. Visual and cerebral sequelae of very low birth weight in adolescents. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007 Jul;92(4):F259-64.

Hellgren K, Aring E, Jacobson L, Ygge J, Martin L. Visuospatial skills, ocular alignment, and magnetic resonance imaging findings in very low birth weight adolescents. *J AAPOS.* 2009 Jun;13(3):273-9. Epub 2009 Mar 14.

Hellström A, Perruzi C, Ju M, Engström E, Hård A-L, Liu J, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Sjödel L, LeRoth D, Senger D, Smith L. Low IGF-I suppresses VEGFsurvival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:5804-8.

Hellström A, Engström E, Hård A-L, Albetsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Löfqvist C, Svensson E, Holm S, Ewald U, Holmström G, Smith L. Postnatal serum insulinlike growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112:1016-1020.

Hirabayashi H, Honda S, Morioka I, Yokoyama N, Sugiyama D, Nishimura K, et al. Inhibitory effects of maternal smoking on the development of severe retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2009; doi:10.1038/eye.2009.263.

Hirose T., Katsumi O., Mehta M.C., Schepens C.H. Vision in stage 5 retinopathy of prematurity after reattachment by open-sky vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:345-49.

Holmström G., el Azazi M., Jacobson L., Lennerstrand G. A population-based, prospective

study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol* 1993;77:417-423.

Holmström G., Thomassen P., Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity - A population-based study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1996;75:628-35.

Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for ROP - a populationbased study. *Acta Ophthalmologica* 1998, 76: 204-207.

Holmström G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological long-term follow-up of preterm infants: a population-based, prospective study of the refraction and its development. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1265-1271.

Holmström G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological long-term follow-up of preterm infants: a population-based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol* 1999;83:143-150.

Holmström G. Ophthalmic screening and follow-up of prematurely born infants. *Comprehensive Ophthalmology Update* 2002;3:229-36.

Holmström G and Larsson E. Development of spherical equivalent refraction in prematurely born children during the first 10 years of life. A population-based study. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1404-11.

Holmström G, A Rydberg, Larsson E. A population-based study on the development of strabismus in 10-year-old preterm and full-term children, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006 Nov-Dec;43(6):346-52.

Holmstrom G, van Wijngaarden P, Coster DJ, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1704-1708.

Hubbard B, Cherwick H, Burian G. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2274-7.

Hutcheson K, Paluru P, Bernstein S, Koh J, Rappaport E, Leach R, Young T. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population of retinopathy of prematurity. *Molecular Vision* 2005;11:501-8.

Hunter D.G., Repka M.X. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993;100:238-244.

Hussein N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999;3:1-8.

Hård A-L, Niklasson A, Svensson E, Hellström A. Visual function in school-aged

children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. *Dev Med Child Neurology* 2000;42:100-105.

Hård A-L, Aring E, Hellström A. Subnormal visual perception in school-aged ex-preterm patients in a paediatric eye clinic. *Eye* 2004;18:628-34.

Hård AL, Löfqvist C, Fortes Filho JB, Procianoy RS, Smith L, Hellström A. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol*. 2010 Nov;128(11):1432-6.

International Committee for the Classification of Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1987;105:905-12.

International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity. Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999.

Jacobson L.K, Dutton G.N. Periventricular leukomalacia: an important cause of visual and ocular motility dysfunction in children. *Surv Ophthalmol* 2000;45:1-13.

Javitt J, Dei Cas R, Chiang YP. Cost-effectiveness of screening and cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1993;91:859-66.

Johnson L., Schaffer D.B., Blesa M.I., Boggs T.R. Factors predisposing to RLF complications of pregnancy. *Pediatr Res* 1978;12:527.

A Joint Statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;104:888-889.

Keith C.G, Doyle L.W. Retinopathy of prematurity in infants weighing 1000-1499 g at birth. *J Paediatr Child Health* 1995;31:134-136.

Keith C.G, Doyle L.W. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1995;95:42-45.

Kent D, Pennie F, Laws D, White S, Clark D. The influence of retinopathy of prematurity on ocular growth. *Eye* 2000;14:23-29.

Kennedy J, Todd D.A, Watts J, John E. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks gestation: 3 1/2 years pre- and postsurfactant. *J Ped Ophthalmol Strab* 1997;34:289-292.

Kinsey V.E. Retrolental fibroplasia: cooperative study of retrolental fibroplasia and the

use of oxygen. *Arch Ophthalmol* 1956;56:481-543.

Kinsey V.E., Arnold H.J., Kalina R.E., Stern L., Stahlman M., Odell G, Driscoll J, Elliot J, Payne J, Patz A. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977;60:655-68.

Knight-Nanan D.M., O'Keefe M. Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow-up. *Br J Ophthalmol* 1996;80:998-1001.

Kothaida J.M, O'Shea T.M, Roberts, Auringer ST, Weaver RG, Dillard RG.

.Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:22-27.

Köhler L, Stigmar G. Vision screening of four-year-old children. *Acta Paediatr Scand* 1973;62:17-27.

Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Wallin A, Holmström G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population-based studies. *Br J Ophthalmol*, 2002;86:1122-1126.

Larsson E, Holmström G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1399-1402.

Larsson E, Rydberg A, Holmström G. A population-based study on the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol*;2003;121:1430-1436.

Larsson E, Martin L, Holmström G. Peripheral and central visual fields in 11-year-old children who had been born prematurely and at term. *J Ped Ophthalmol Strab* 2004;41:39-45.

Larsson E, Rydberg A, Holmström G. A population-based study on the visual outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol* 2005;123:825-32.

Larsson E, Rydberg A, Holmström G. Contrast sensitivity in 10-year-old preterm and fullterm children - a population-based study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:87-90.

Laser ROP Study Group. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1994;112:154-56.

Laws D., Shaw D.E., Robinson J., Jones H.S., Ng Y.K., Fielder A.R. Retinopathy of prematurity: a prospective study. Review at six months. *Eye* 1992;6:477-83.

Laws F, Laws D., Clark D. Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: refractive outcomes, a longitudinal study. *Br J Ophthalmol* 1997;81:12-15.

Lee S.K, Normand C, McMillan D, Ohlsson A, Vincer M, Lyons C. Evidence for changing guidelines for routine screening for retinopathy of prematurity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:387-395.

- Lindqvist S, Vik T, Indredavik MS, Brubakk AM. Visual acuity, contrast sensitivity, peripheral vision and refraction in low birthweight teenagers. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Mar;85(2):157-64.
- Lorenz B, Spasovska K, Elflein H, Schneider N. Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Sep;247(9):1251-62. Epub 2009 May 22.
- Lucey J.F., Horbar J.D., Onishi M.J. Cerebral and retinal hypoperfusion as a possible cause of retrolental fibroplasia. *Pediatr Res* 1981;15:670.
- Lucey J.F., Dangman B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984;73:82-96.
- Lucey J.F. Perinatal intracranial hemorrhage and retinopathy of prematurity: currently nonpreventable complications of premature birth? *Birth Defects* 1988;24:37-40.
- Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Ley D, Hellström A. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol*. 2009 May;127(5):622-7.
- Majima A. Studies on retinopathy of prematurity. I. Statistical analysis of factor related to occurrence and progression in active phase. *Jpn J Ophthalmol* 1977; 21:404-20.
- Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, Mostert M, Farina D, Gomirato G. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol* 2006;26:23-30.
- Markestad T, Kaarensen PI, Ronnestad A, et al. Early Death, Morbidity, and Need of Treatment Among Extremely Premature Infants. *Pediatrics*. May 1, 2005 2005;115(5):1289-1298.
- McGinnity FG, Halliday HL. Perinatal predictors of ocular morbidity in school children who were very low birthweight. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993; 7: 417–25.
- McNamara A., Tasman W., Vander J., Brown G. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1992;110: 1714-16.
- McNamara J.A. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Current Opinion in Ophthalmology* 1993;4;III:76-80.
- Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systemic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;148:536-43.
- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA and Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2001;364:603-15.

- Nagata M. Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia with xenon-arc photocoagulation: Its indications and limitations. *Jpn J Ophthalmol* 1977;21:436-59.
- Naiman J., Green W.R., Patz A. Retrolental fibroplasia in hypoxic newborn. *Am J Ophthalmol* 1979;88:55-58.
- Ng Y.K., Fielder A.R., Shaw D.E., Levene M.I. Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet* 1988; ii :1235-38.
- Ng E, Connolly B, McNamara J, Regillo C, Vander J, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002;109:928-935.
- Nissenkorn I, Ben Sira I, Kremer I, Gatton D, Krikler R, Wielunsky E, Merlob P. Eleven years' experience with retinopathy of prematurity: visual results and contribution of cryoablation. *Br J Ophthalmol* 1991;75:158-59.
- Noonan C.P, Clark D.I. Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1996;80:278-281.
- Noorily S.W., Small K., de Juan Jr. E., Machemer R. Scleral buckling surgery for stage 4B retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992;99:263-268.
- O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. *Arch Ophthalmol* 2002;120:767-73.
- O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, M Tobin, M Moseley, S Ratib, Y Ng, A Fielder. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002;109:12-18.
- O'Keefe M, Kirwan C. Diode laser versus cryotherapy in treatment of ROP. *Br J Ophthalmology* 2006;90:402-3.
- Palmer E.A. Optimal timing of examination for acute retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1981;88:662-66.
- Palmer E, Flynn J, Hardy R, Phelps D, Phillips C, Schaffer D, Tung B. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-40.
- Park P, Eagle R.C, Tasman W.S. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: A histopathological study. *Ophthalmic Surgery and Lasers* 2001;32:63-65.
- Patz A., Hoeck L.E., de la Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1952;35:1248-52.
- Pearce I.A., Pennie F.C., Gannon L.M. Weindling A, Clark D. Three year outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmology* 1998;82:1254-1259.

- Pennefather P.M., Clarke M.P., Strong N.P., Cottrell D.G., Fritz S., Tin W. Ocular outcome in children born before 32 weeks gestation. *Eye* 1995;9(Suppl):26-30.
- Pennefather P.M., Tin W., Clarke M.P., Fritz S., Strong N.P. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of surfactant treatment. *Br J Ophthalmol* 1996;80:420-24.
- Phelps D.L. Retinopathy of prematurity: An estimate of vision loss in the United States - 1979. *Pediatrics* 1981;67:924-26.
- Phelps D.L., Rosenbaum A.L., Isenberg S.J., Leake R.D., Dorey F.J. Efficacy and safety of tocopherol for preventing retinopathy of prematurity. A randomized controlled doublemasked trial. *Pediatrics* 1987;79:489-500.
- Phelps D.L., Palmer E.A., Wood N.E. Supplemental oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity. In: *Retinopathy of Prematurity*, eds. Shapiro M.J., Biglan A.W., Miller M.M. Kugler Publications, New York, 1995, pp 139-41.
- Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002, Oxford: Update Software.
- Pierce A.E, Foley E.D, Smith L.E.H. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219-1228.
- Pike M.G., Holmström G., de Vries L.S., Pennock J.M., Drew K.J., Sonksen P.M., Dubowitz L.M.S. Patterns of visual impairment associated with lesions of the preterm infant brain. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:849-862.
- Pogrebniak A.E., Bolling J.P., Stewart M.W. Argon-laser induced cataract in an infant with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1994;117:261-2.
- Polam S, Koons A, Anwar M, Shen-Schwarz S, Hegyi T. Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:1032-5.
- Prendeville A., Schulenberg W.E. Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 1988;63:522-27.
- Purohit D.M., Ellison R.C., Zierler S., Miettinen O.S., Nadas A.S. Risk factors for retrolental fibroplasia: Experience with 3,025 premature infants. *Pediatrics* 1985; 76:339-44.
- Quinn G, Dobson V, Barr C, Davis B, Flynn J, Palmer E, Robertson J, Trese M. Visual acuity in infants after vitrectomy for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:5-13.
- Quinn G.E, Johnson L, Abbasi S. Onset of retinopathy of prematurity as related to postnatal and postconceptional age. *Br J Ophthalmol* 1992;76:284-88.

Quinn G, Dobson V, Repka M, Reynolds J, Kivlin J, Davis B, Buckley E, Flynn J, Palmer E. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. *Ophthalmology* 1992;99:329-40.

Quinn G.E., Miller D.L., Evans J.A., Tasman W.E., McNamara J.A., Schaffer D.B. Measurement of Goldman visual fields in older children who received cryotherapy as infants for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:425-428.

Reese A.B., King M.J., Owens W.C. A classification of retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1953; 36, 133-135.

Reibaldi A., Scuderi A., Di Pietro M., Gagliano C., Fernandez-Vega B. Interferon in the treatment of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:1477.

Repka M.X, Hudak M.L, Parsa C.F, Tielsch J.M. Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992;99:531-536.

Repka M., Hardy R., Phelps D., Summers G. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1993;111:618-20.

Repka M.X., White J.E. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: three year outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1112

Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction Retinopathy of Prematurity (Light-ROP) Cooperative Group. *New Engl J Med* 1998;338:1572-76.

Ricci B., Santo A., Ricci F., Minicucci G., Molle F. Scleral buckling surgery in stage 4 retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:38-41.

Robinson J., Fielder A. Light and the immature visual system. *Eye* 1992;6:166-72.

Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Foley E, Webb R, Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:4851-56.

Rosenberg T, Flage T, Hansen E, Riise R, Rudanko S.-L, Viggosson G, Tornqvist K. Incidence of registered visual impairment in the Nordic child population. *Br J Ophthalmol* 1996;80:49-53.

Saito Y., Omoto T., Cho Y., Hatsukawa Y., Fujimura M., Takeuchi T. The progression of retinopathy of prematurity and fluctuation in blood gas tension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;3:151-56.

Saito Y., Hatsukawa Y., Lewis J.M., Koike H., Omoto T., Tano Y. Macular coloboma-like

- lesions and pigment abnormalities as complications of cryotherapy for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *Am J Ophthalmol* 1996;122:299-308.
- Saunders R, Donahue M, Christmann L, Pakalnis A, Tung B, Hardy R, Phelps D. Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1997 May;115(5):604-8.
- Schaffer D, Palmer E, Plotsky D, Metz H, Flynn J, Tung B, Hardy RJ. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmol* 1993;100:230-37.
- Schalij-Delfos N.E, de Graaf M.E.L, Treffers W.F, Engel J, Cats B.P. Long-term followup of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol* 2000;84:963-967.
- Schulenberg W.E., Prendeville A., Ohri R. Natural history of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1987;71:837-43.
- Seaber J.H., Machemer R., Elliott D., Buckley E.G., deJuan E., Martin D.F. Long-term visual results of children after successful vitrectomy for stage V retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1995;102:199-204.
- Sears JE, Pietz J, Sonnie C, Dolcini D, Hoppe G. A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116:513-8.
- Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2006;117(2):572-576.
- Seiberth V., Linderkamp O., Vardarli I., Knorz M.C., Liesenkhoff H. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity in eyes with tunica vasculosa lentis. *Am J Ophthalmol* 1995;119:748-51.
- Shalev B, Farr A.K, Repka M.X. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: seven-year outcome. *Am J Ophthalmol* 2001;132:76-80.
- Shapiro A., Yanko L., Nawratzki I., Merein S. Refractive power of premature children at infancy and early childhood. *Am J Ophthalmol* 1980;90:234-38.
- Shohat M., Reisner S.H., Krikler C.R., Nissenkorn I., Yassar Y., Ben-Sira I. Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;72:159-63.
- Shastry B, Pendergast S, Hartzler M, Liu X, Trese M. Identification of missense mutations in the Norrie disease gene associated with advanced retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1997;115:651-5.

- Smith L. IGF-1 and Retinopathy of Prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005;88:237-244.
- The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic Oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310.
- Subhani M, Combs A, Weber P, Gerontis C, DeCristofaro J.D. Screening guidelines for retinopathy of prematurity: the need for revision in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2001;107:656-659.
- Sullivan J.L. Iron, plasma antioxidants, and the "oxygen radical disease of prematurity". *Am J Dis Child* 1988;142:1341-44.
- Tasman W. Threshold retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 1992;110:623-24.
- Termote J, Schaliij-Delfos N.E, Brouwers H.A.A, Donders A.R, Cats B.P. New developments in neonatology: Less severe retinopathy of prematurity? *J Ped Ophthalmol Strab* 2000;37:142-148.
- Termote J, Donders A, SchaliDerkzen van Angeren C, Lissone S, Cats B . Can screening for retinopathy of prematurity be reduced? *Biol Neonate* 2005;88:92-7.
- Terry T. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. A preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25: 203-4.
- Tiwari R.P., Lerebours F., Kilmanjaro H. Comparison of cryotherapy and diode laser indirect ophthalmoscope (LIO) photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:837.s
- Todd D.A, Cassell C, Kennedy J, John E and the New South Wales neonatal intensive care units study group. Retinopathy of prematurity in infants < 32 weeks's gestation at birth in New South Wales in 1993 and 1994. *J Paediatr Child Health* 1999;35:355-357.
- Trease M.T. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1994;101:23-26. 40
- Valentine P.H., Jackson J.C., Kalina R.E., Woodrum D.E. Increased survival of low birth weight infants: impact on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1989;84:442-45.
- Vander J, Handa J, McNamara A, Trease M, Spencer R, Repka M, Rubsamen P, Li H, Morse L, Tasman W. Early treatment of posterior retinopathy of prematurity: a controlled trial. *Ophthalmology* 1997;104:1731-6.
- Weber C, Weninger M, Klebermass K, Reiter G, Wiesinger-Eidenberger G, Brandauer M,

Kraschl R, Lingitz K, Grassl-Jurek R, Sterniste W, Balluch B, Kolmer M, Bruckner R, Schweintzger G, Salzer H, Rath I, Kubitsch P, Zissler W, Müller W, Urlesberger B. Mortality and morbidity in extremely preterm infants (22 to 26 weeks of gestation): Austria 1999–2001. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2005;117(21):740-746.

Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye*. Published online Oct 3, 2008.doi:10.1038/eye.2008.128

Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: World Health Organisation, 1968.

KLINISKA RIKTLINJER

Inledning

Prematurfödda barn har en ökad risk för syn- och ögonproblem. I neonatalperioden riskerar de att utveckla ROP med åtföljande näthinneavlossning och blindhet och senare under uppväxten finns risker för refraktionsfel, skelning och synhandikapp, dels sekundärt till näthinneförändringar, men också sekundärt till hjärnskada i neonatalperioden. Baserat på internationell litteratur samt svenska populationsbaserade studier, rekommenderas följande handlingsprogram för ROP-screening, behandling och uppföljning i Sverige:

Screening för ROP

Målsättning: Att i rätt tid identifiera behandlingskrävande ROP.

Kriterier: Alla barn födda vid ≤ 31 gestationsveckor (dvs tom 31+6 dagar). Om osäkerhet om beräknad partus, kan en viktsgräns på ≤ 1500 gram användas.

Remiss till ögonkliniken skrivs av barnläkare snarast efter födelsen.

En ansvarig ögonläkare för ROP-screening bör finnas vid varje sjukhus med neonatalavdelning.

Undersökningsteknik:

Pupillvidgande ögondroppar (t.ex. cyklopentolat 0.5% / fenylefrin 0.5%) droppas på neonatalavdelningen 45 respektive 30 min före undersökningen. Vid hjärtsjukdom föreslås enbart cyklopentolat-droppar 0,5%.

Indirekt oftalmoskopi med 20 - 30 Dioptriers lins används på de flesta kliniker.

Vid användning av blefarostat och impression ges topikala bedövningsdroppar.

Internationell klassifikation av ROP används, med dokumentation av ROP-stadium, zon, ”plus disease” och eventuell aggressiv bakre ROP (AP-ROP) (Arch ophthalmol 2005). Vid progredierande ROP används, i enlighet med amerikanska rekommendationer (ETROP 2003), begreppen Typ 1 och Typ 2 ROP:

Typ 1 ROP (= behandlingsindikation!)	Typ 2 ROP (=frekvent uppföljning!)
Zon I, alla stadier av ROP <u>med</u> plus disease*	
Zon I, ROP 3 <u>med eller utan</u> plus disease	Zon I, ROP 1 eller 2 <u>utan</u> plus disease
Zon II, stad 2 eller 3 <u>med</u> plus disease	Zon II, ROP 3 <u>utan</u> plus disease

*Plus disease innefattar minst två kvadranter med kärldilatation och slingrighet i bakre polen.

Dokumentation: Varje ROP-undersökning dokumenteras fortlöpande i härför avsett protokoll. Vid ROP-screeningens avslutande inmatas data i ett webbaserat nationellt kvalitetsregister för ROP-screening, SWEDROP (www.swedrop.se).

Den första ögonundersökningen rekommenderas hos de flesta barn vid 5 veckors ålder. Hos extremt tidigt födda barn (< 27 v) kan den första undersökningen uppskjutas till v 31 (dvs 31+0 – 31+6) postmenstruell ålder (PMA), men inte senare.

Uppföljande undersökningar rekommenderas med 1-2 veckors mellanrum tills näthinnan är kärlförsedd. Extremt tidigt födda barn (< 27 v) undersöks varje vecka. Vid s.k. Typ 2 ROP, se ovan, rekommenderas tätare ögonundersökningar (ETROP -03).

Vid beslut om när nästa undersökning ska äga rum, tas hänsyn till barnets gestationsålder vid födelsen, aktuell postmenstruell ålder, postmenstruell ålder vid debut av ROP och om ROP först upptäcktes på den nasala sidan.

Vid regress av ROP glesas kontrollerna ut tills sjukdomen har försvunnit.

Innan kontrollerna av barn som inte utvecklar ROP avslutas, rekommenderas undersökning med blefarostat och impression för att förvissa sig om vaskularisering av näthinnan.

Vid utskrivning från neonatalavdelningen ordnas tid till ögonklinik för uppföljning. Vid transport till annat sjukhus är det av största vikt att man kommunicerar med den ”nya” ögonläkaren, så att nästkommande ögonundersökning inte fördröjs. Vid återtransport, inte minst tidig sådan, bör man beakta barnets gestationsålder vid födelsen, den aktuella postmenstruella åldern, aktuellt ROP-stadium samt risk för progression och eventuell behandling. Om tillgång till RetCam-kamera finns föreslås foto samt digital överföring till det mottagande sjukhuset i samband med återtransport.

Behandling

Behandlingsindikationerna i Sverige är sedan våren 2004 baserade på rekommendationer från en amerikansk multicenterstudie (ETROP -03) och innebär behandling vid en något mindre uttalad grad av ROP än tidigare, s.k. Typ 1 ROP, se ovan! Efter beslut om behandling bör denna genomföras snarast och senast inom 48 -72 tim. Aggressiv ROP bör behandlas inom 48 timmar.

Laserbehandling är idag förstahandsalternativet till behandling och appliceras med en halv

effekts mellanrum över det avaskulära perifera området av näthinnan fram till vallen.

Komplett behandling av hela den avaskulära zonen är viktig för att få optimal effekt av behandlingen. Postoperativt anses inte behandling med vare sig steroid- eller pupillvidgande droppar nödvändigt.

Postoperativ ögonbottenundersökning inom 5-7 dagar är viktig.

Vid utebliven effekt eller vid eventuell progress trots behandling, kompletteras med ytterligare effekter inom s.k. ”skip areas”, dvs områden där plats för ytterligare effekter finns.

Vitreo-retinal kirurgi i form av lins-sparande vitrektomi kan bli aktuell vid progress till stadium 4A. Om fortsatt progress till stadium 4B och 5, får den screenande ögondoktorn tillsammans med retinalkirurgen, med hänsyn till den dåliga prognosen avseende synfunktionen i dessa stadier, ta ställning till eventuell vidare vitreoretinal kirurgi.

Uppföljning

- Barn som behandlats för ROP kontrolleras ett par gånger under första levnadsåret och sedan årligen under uppväxten, såvida inte refraktionsfel, skelning eller synnedsättning gör att tätare kontroller behövs.
- Barn som haft neurologiska / cerebrala problem i nyföddhetsperioden (signifikant IVH eller PVL) har ökad risk för syn- och ögonproblem och kallas för uppföljning vid ca ett års ålder.
- Övriga barn som haft lätt ROP (stadium 1 och 2) eller ingen ROP alls erbjuds på många kliniker i landet en uppföljningskontroll vid ca 2,5 år ålder hos ortoptist eller ögonläkare, medan man på andra håll avvaktar 4-årskontrollen på BVC.
- I samband med att de neonatala ögonkontrollerna avslutas är det viktigt att informera föräldrarna om ökad skelningsrisk hos prematurfödda barn, och att uppmana dem att ta kontakt vid misstanke om skelning.

Utvidgad undersökning vid 5-6 års ålder av syn- och ögonfunktion med avseende på visuella perceptionsproblem kan övervägas hos vissa "riskbarn" som haft svår ROP, som skelar eller som har eller har haft någon form av neurologisk skada (hjärnblödning, epilepsi, CP-skada, PVL, mental retardation). Ett bredare batteri av syntester användes då med testning både enstaka optotyper samt optotyper på rad för att avslöja eventuell "crowding", syntest på nära håll och synfältsundersökning vid misstanke om hjärnskada.

PREMATURITETS-RETINOPATI – ROP

PATIENTINFORMATION

Definition

För tidigt födda barn kan drabbas av näthinneförändringar, sk prematuritetsretinopati - ROP (av engelskans "retinopathy of prematurity").

Ögats inre utklädes av näthinnan, som hos fullgångna barn är helt kärlförsedd (**Bild 1 och 2**). Hos det för tidigt födda barnet är varken näthinnan eller dess blodkärl färdigutvecklade och den främre delen av näthinnan saknar ännu kärl (**Bild 3**). Först då barnet skulle ha varit fullgånget räknar man med att kärlet har vuxit färdigt och näthinnan är fullt utvecklad. Vid avvikelser från denna normala utveckling uppstår sjukdomen ROP.

ROP indelas i fem olika stadier, stadium 1-5. I gränsområdet mellan kärlförsedd och icke kärlförsedd näthinna uppstår förändringar i form av en vall (ROP stadium 2) (**Bild 4**) och sedermera kan inväxt av sköra och sjukliga blodkärl uppstå (ROP stadium 3) (**Bild 5**). Dragning av näthinnan kan också förekomma. Slutstadiet (ROP stadium 5) innebär att näthinnan är totalt avlossad. Synen går då förlorad.

Orsak

Allt sedan sjukdomen beskrevs 1942, har en intensiv forskning bedrivits för att finna orsaken till ROP. Många riskfaktorer har beskrivits, men man känner trots det inte till den exakta uppkomstmekanismen. På 1950-talet fann man ett samband mellan höga syrgasnivåer i kuvöserna och ROP. Nu vet man att för låga syrenivåer likaväl som växlande syrenivåer också kan vara skadliga, men dessutom att barn utan tillfört syre kan utveckla ROP. Mycket sjuka barn verkar också ha en ökad risk för ROP. Graden av omognad hos det nyfödda barnet är dock än idag den enda faktorn man säkert vet har betydelse för uppkomsten av ROP. Det innebär att ju tidigare barnet är fött desto större är risken att utveckla ROP.

Förekomst

Cirka 25% av barn födda före vecka 32 drabbas av någon form av ROP. Hos de mest omogna barnen är risken ännu större. Den största delen av ROP-förändringarna försvinner spontant

utan att lämna några större problem efter sig, vare sig avseende näthinnan eller synen. En mindre del går vidare till mera avancerad ROP (stadium 3 eller mer), som kan behöva behandling för att förhindra näthinneavlossning och synnedläggning och framtida synhandikapp.

Behandling

Vid svår form av ROP krävs behandling för att förhindra att ROP-sjukdomen går vidare och leder till näthinneavlossning. Behandlingen utföres oftast med laser av den perifera, icke färdigutvecklade delen av näthinnan. Behandlingen sker vanligen i narkos. I vissa fall kan flera behandlingar behövas. Om ROP-sjukdomen, trots behandling med laser, går vidare till stadium 4 eller mer, kan det bli aktuellt med glaskropps- och näthinnekirurgi. Vid de mest avancerade stadierna av ROP är dock chansen att erhålla en god synfunktion betydligt mindre.

Ögonundersökning i nyföddhetsperioden

Syftet med ögonundersökningen är att fånga de barn som har ROP av sådan grad att de kan behöva behandling (se ovan). Alla barn födda i vecka 31 eller tidigare undersöks från cirka 5 veckors ålder. Undersökningarna sker sedan med 1-2 veckors mellanrum tills barnet skulle ha varit fullgånget. Om barnet då inte har utvecklats någon ROP, avslutas näthinnekontrollerna. Vid eventuell ROP får man ibland undersöka oftare och dessutom fortsätta kontrollerna ända tills ROP har gått tillbaka. Vid behov måste ögonen behandlas, se ovan.

Före själva ögonundersökningen får ditt barn ögondroppar som vidgar pupillerna. Dropparna ges av en sköterska på avdelningen 30 och 45 minuter före undersökningen. Ögonläkaren använder oftast ett huvudburet instrument med en ljuskälla och en förstoringslins för att titta in genom pupillen och bedöma näthinnan (**Bild 6 och 7**). Ibland kan man behöva droppa lokalbedövningsdroppar i barnets ögon och tillfälligt placera små hakar vid ögonlockskanterna för att ögat lättare skall kunna hållas öppet.

Innan ditt barn får åka hem eller flyttar till annan avdelning eller sjukhus, är det viktigt att man ordnar med en kontrolltid på den nya avdelningen eller på ögonkliniken dit ditt barn hör!

Uppföljning

För tidigt födda barn, även de utan ROP, har en ökad risk för syn- och ögonproblem,

framför allt olika former av brytningsfel och skelning. Barn födda i vecka 31 eller tidigare erbjuds därför på de flesta kliniker ytterligare åtminstone ett uppföljningsbesök vid ca 2,5 års ålder. Barn som har behandlats för ROP kontrolleras oftare.

Vid misstanke om skelning hos Ditt barn är det viktigt att Du själv tar kontakt med Ditt barns ögonklinik för bedömning!

Bilder till ROP-dokumentet

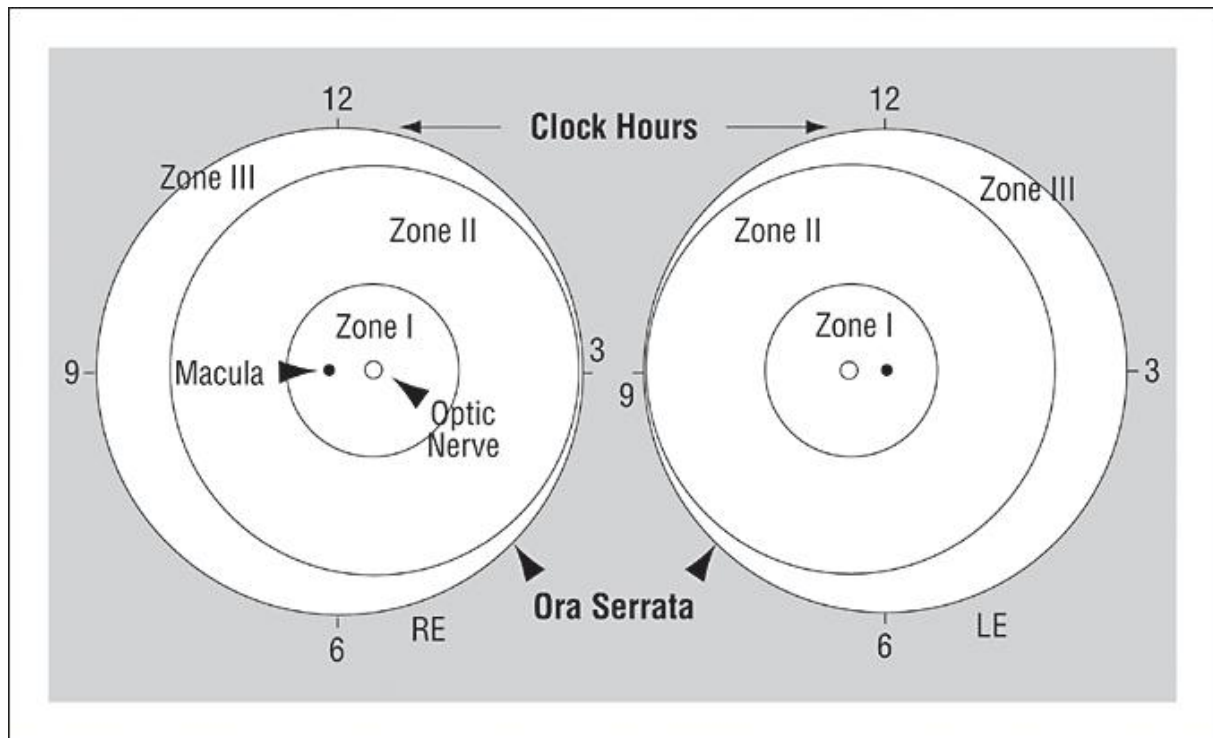


Fig 1. Zonindelning vid ROP. Figuren är hämtad från tidskriften Archives of Ophthalmology, 2005;123:991-9, Copyright 2005, American Medical Association.

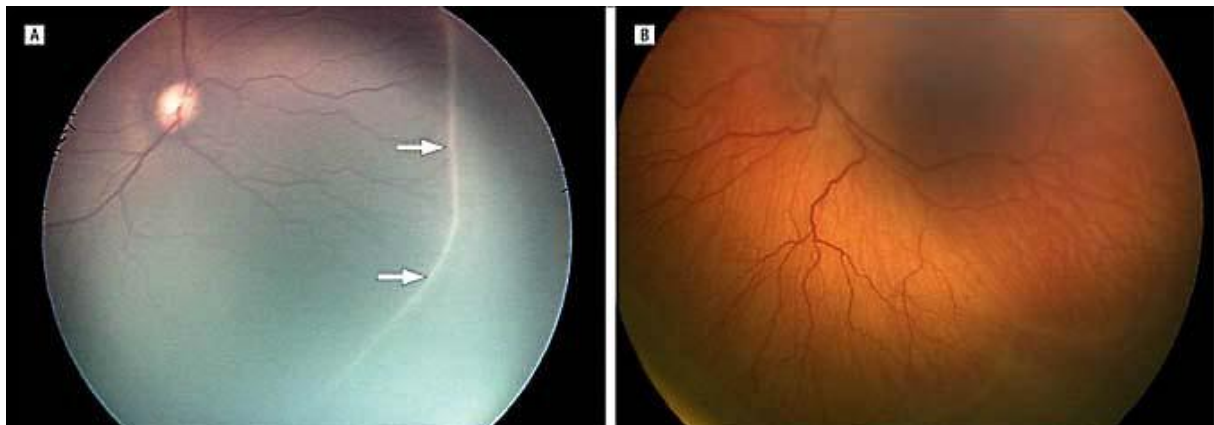


Fig 2. ROP stadium 1 med demarkationslinje mellan vaskulär och avaskulär näthinna. Figuren är hämtad från tidskriften Archives of Ophthalmology, 2005;123:991-9, Copyright 2005, American Medical Association.

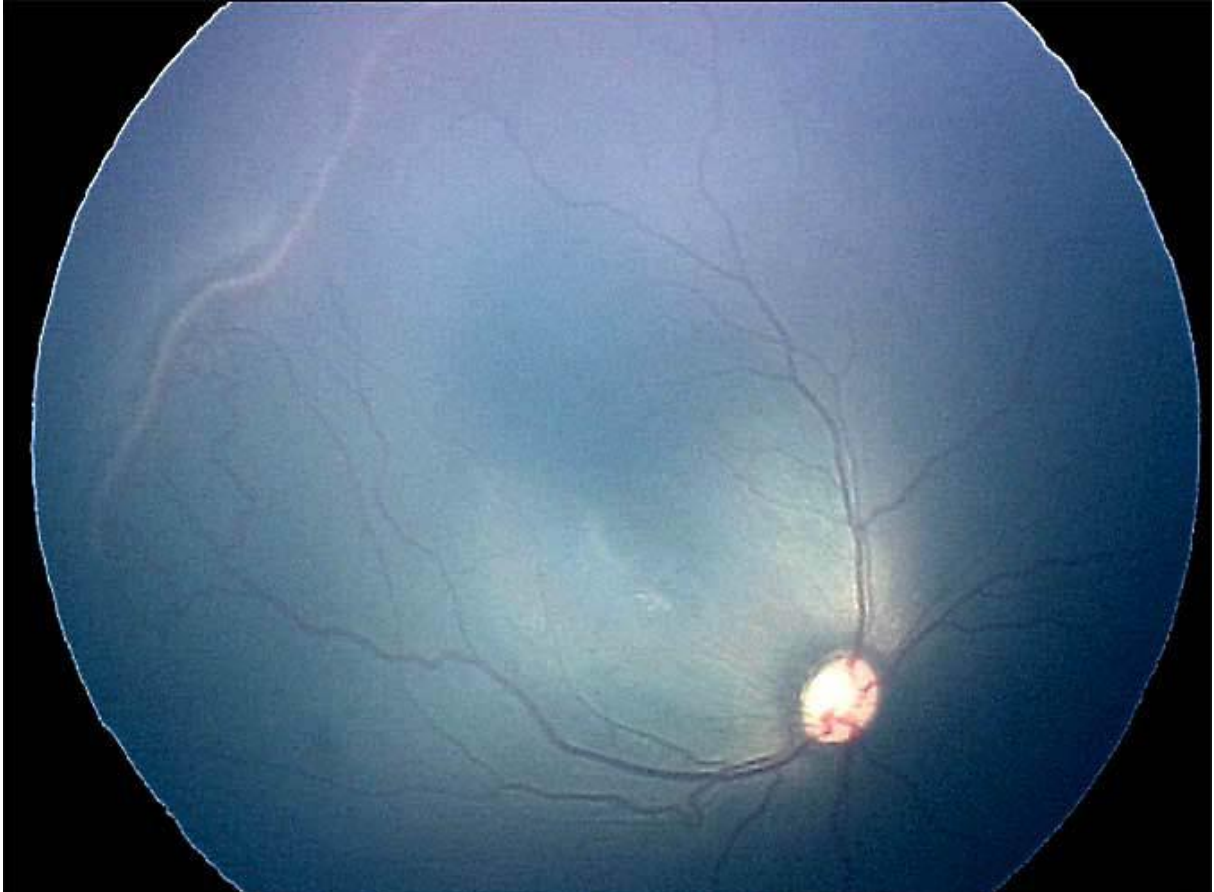


Fig 3. ROP stadium 2 med vall i gränsområdet mellan vaskulär och avaskulär näthinna.
Figuren är hämtad från tidskriften *Archives of Ophthalmology*, 2005;123:991-9, Copyright 2005, American Medical Association.

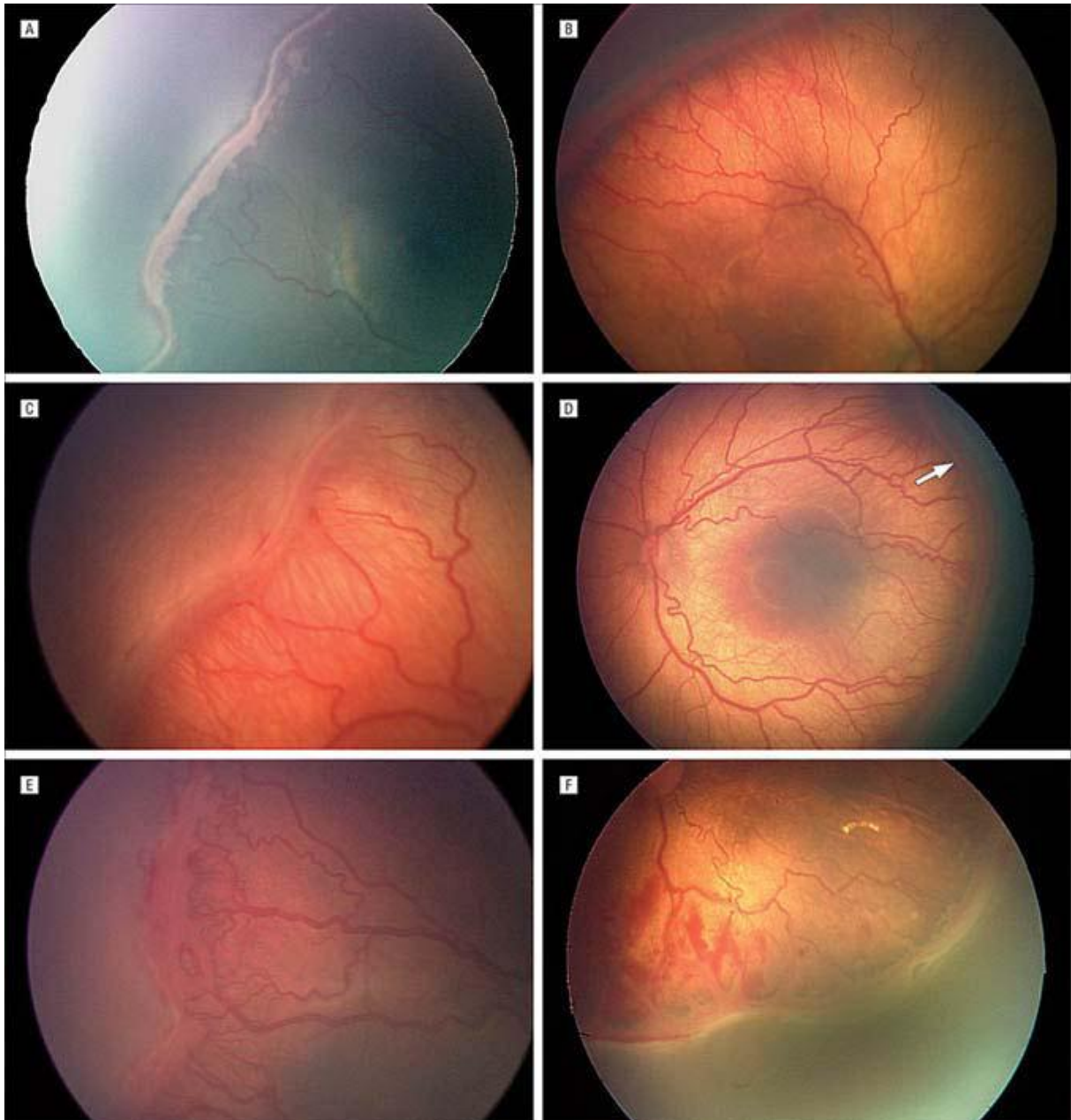


Fig 4. Olika grader av ROP stadium 3. Lätt ROP 3 (A), moderat ROP 3 (B-D) och svår ROP 3 (E-F). Figuren är hämtad från tidskriften *Archives of Ophthalmology*, 2005;123:991-9, Copyright 2005, American Medical Association.



Fig 5. Olika grader av ROP stadium 4. Bild A visar ROP 4A med extrafoveal partiell näthinneavlossning. Bild B visar partiell näthinneavlossning inkluderande macula. Bild C visar ROP 4B med uttalad temporal dragning av kärl och macula. Figuren är hämtad från tidskriften Archives of Ophthalmology, 2005;123:991-9, Copyright 2005, American Medical Association.

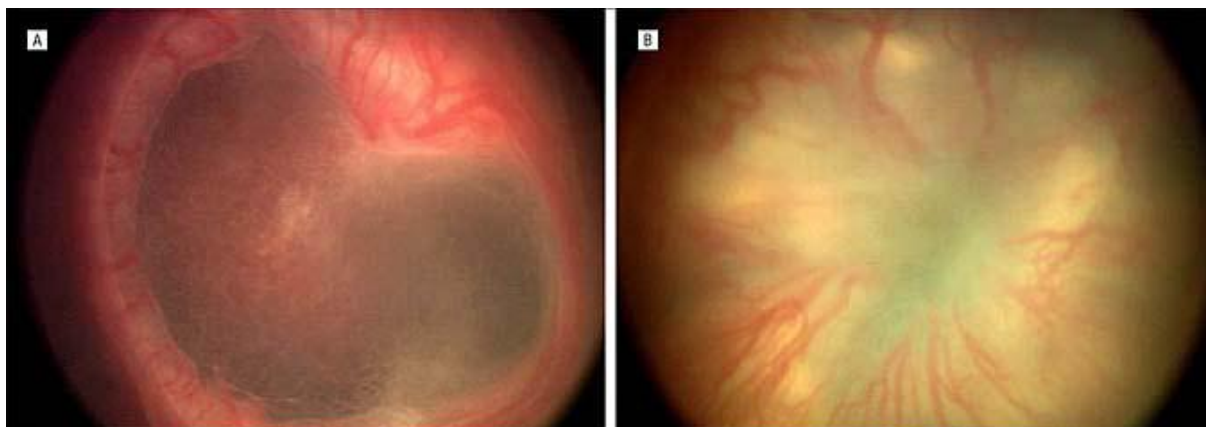


Fig 6. ROP stadium 5 med total näthinneavlossning. Figuren är hämtad från tidskriften Archives of Ophthalmology, 2005;123:991-9, Copyright 2005, American Medical Association.

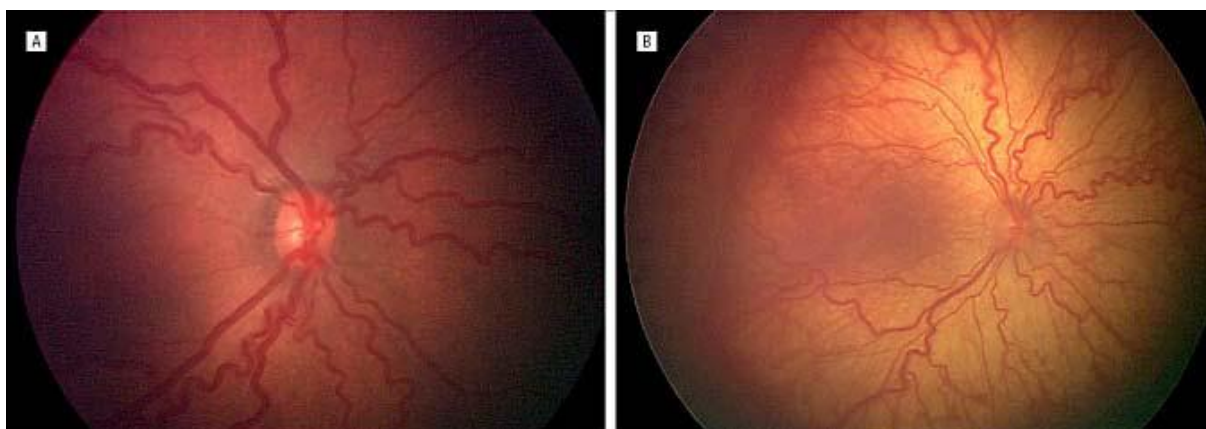


Fig 7. "Plus disease". Figuren är hämtad från tidskriften Archives of Ophthalmology, 2005;123:991-9, Copyright 2005, American Medical Association.



Fig 8. "Pre-plus disease". Bild A-C visar olika exempel med mera uttalad slingrighet och dilatation av kärlen i bakre polen än normalt, men ändå otillräckligt för betäckningen "plus disease". Figuren är hämtad från tidskriften Archives of Ophthalmology, 2005;123:991-9, Copyright 2005, American Medical Association.

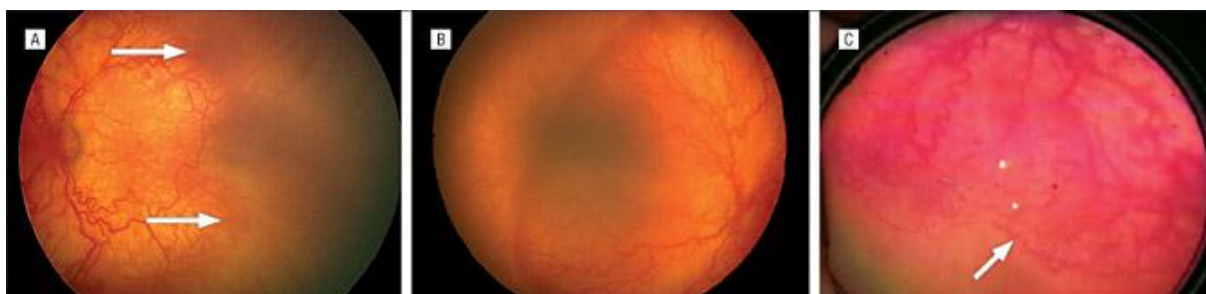


Fig 9. "Aggressive posterior ROP – AP-ROP". Bilderna A-C visar olika exempel på APROP. Figuren är hämtad från tidskriften Archives of Ophthalmology, 2005;123:991-9, Copyright 2005, American Medical Association.

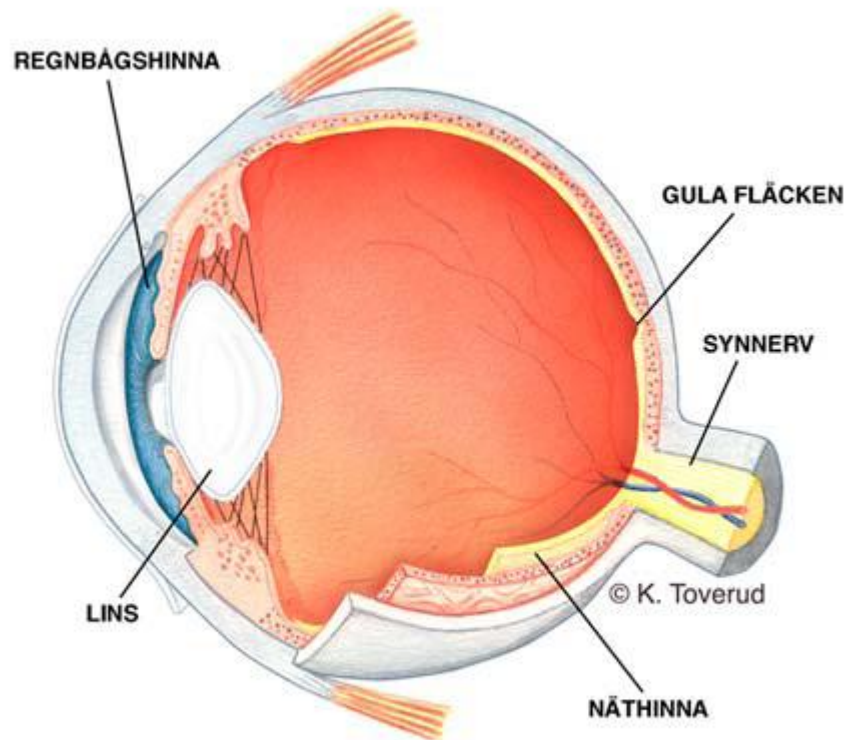
Bilder till föräldrainformationen

Bild 1. Ögat i genomskärning.

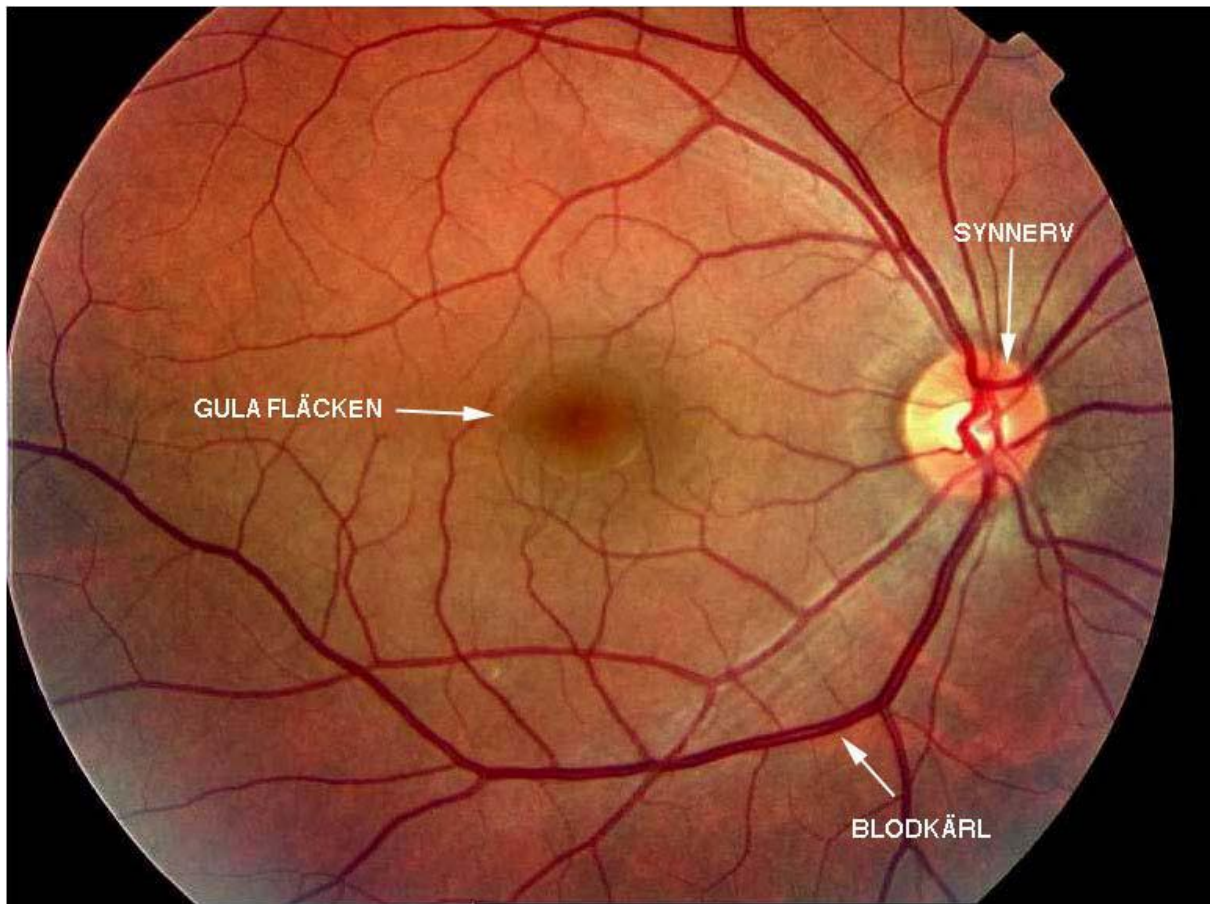


Bild 2. Ögats centrala, bakre del, sedd via ögonspeglning genom pupillen.

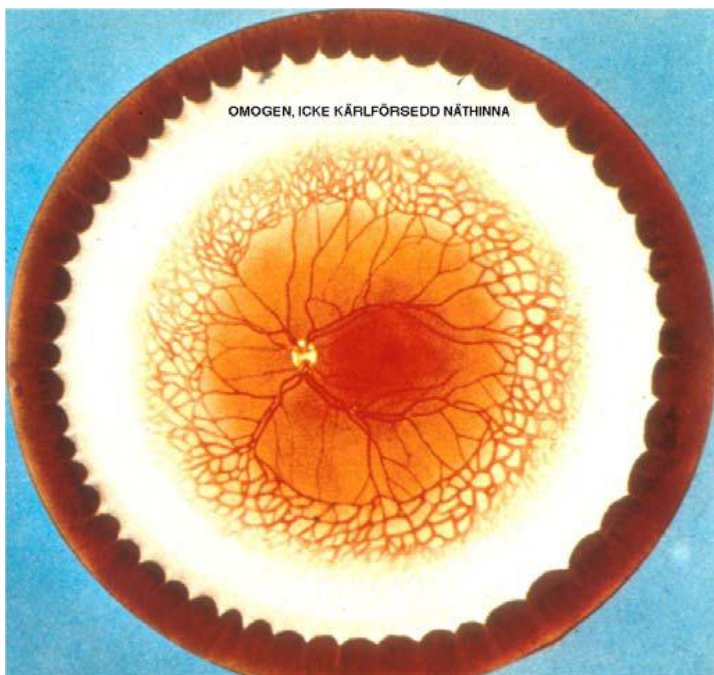


Bild 3. Schematisk bild av omogen näthinna hos för tidigt fött barn. Bilden är hämtad från tidningen Oftalmolog, sept 1984, efter tillstånd.

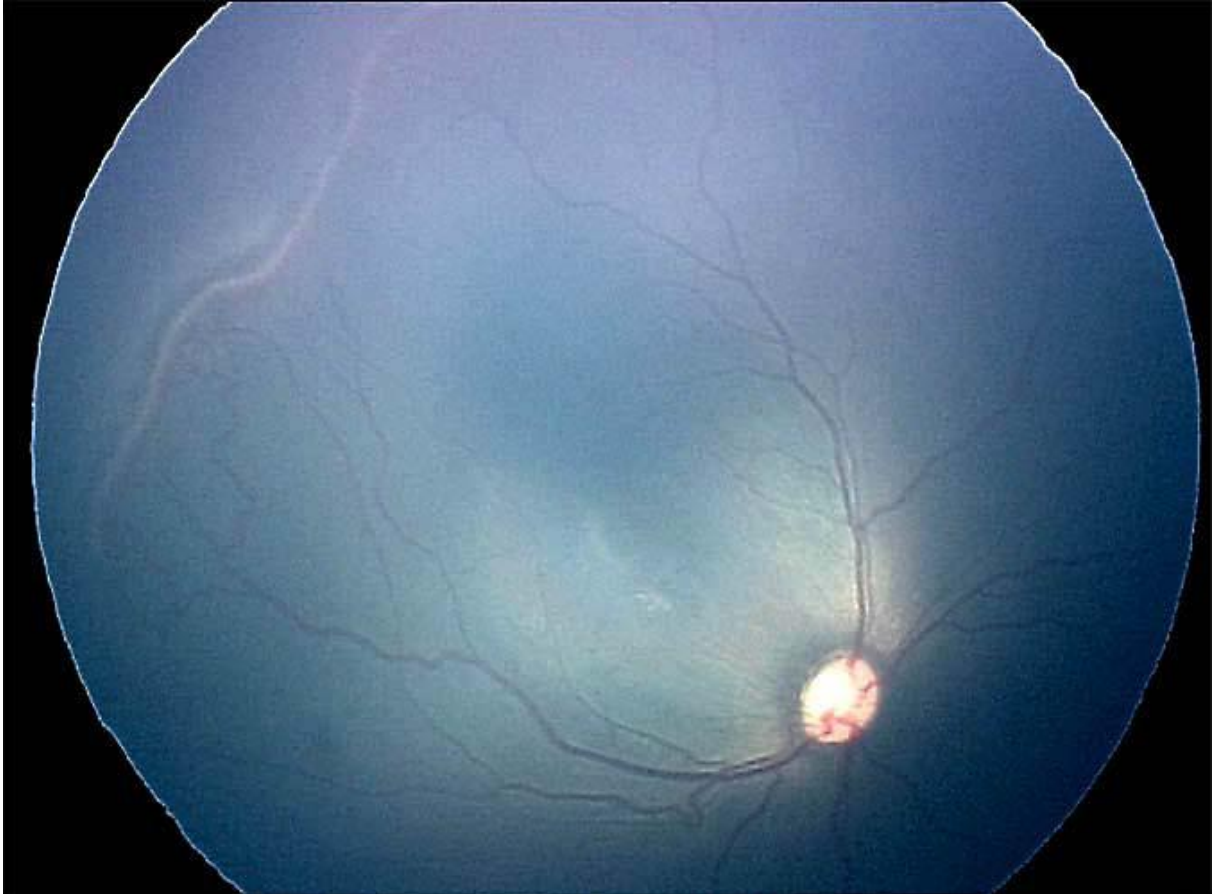


Bild 4. ROP stadium 2. Bilden är hämtad från tidskriften Archives of Ophthalmology, 2005;123:991-9, Copyright 2005, American Medical Association.

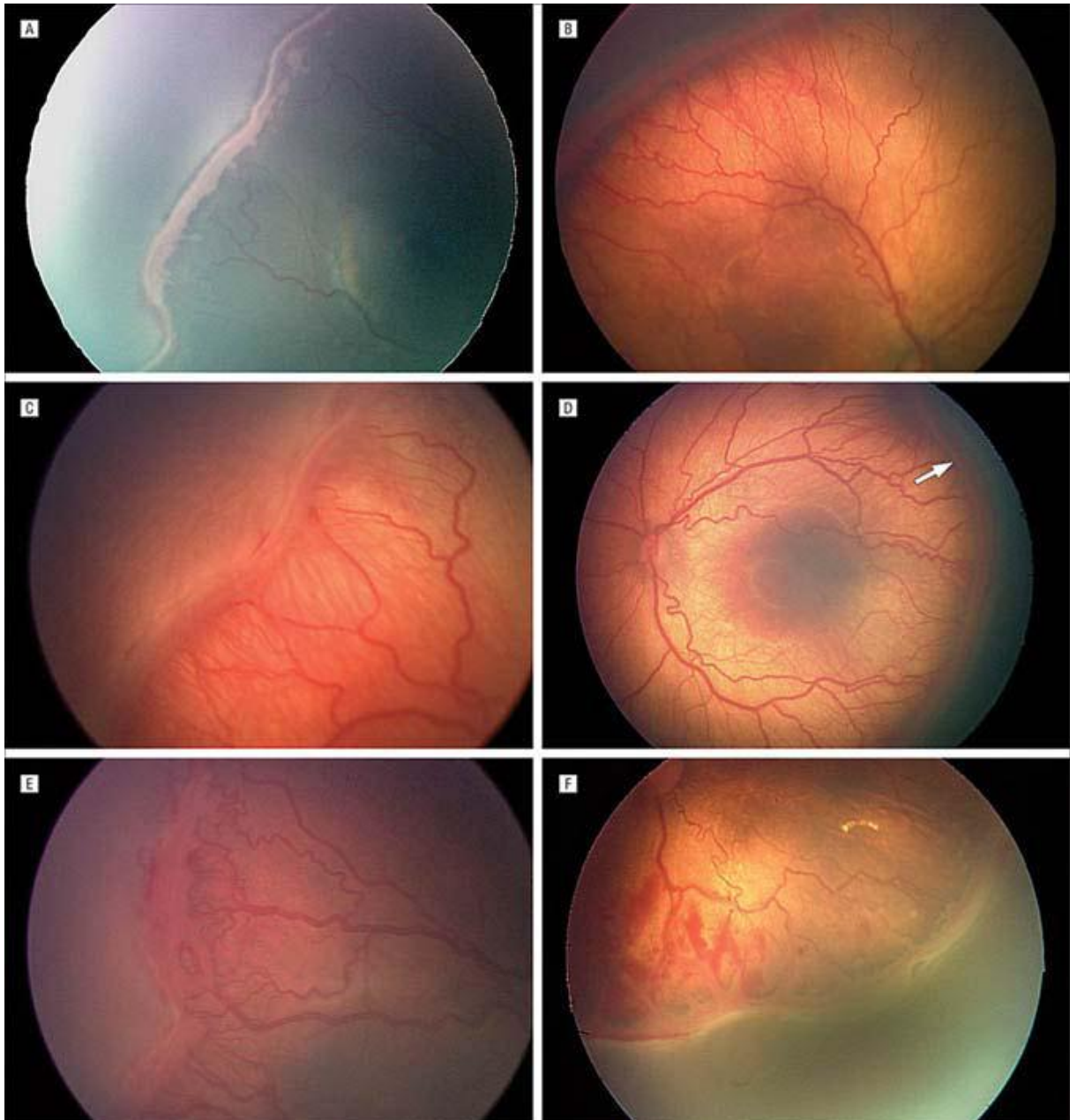


Bild 5. ROP stadium 3. Bilden är hämtad från tidskriften Archives of Ophthalmology, 2005;123:991-9, Copyright 2005, American Medical Association.



Bild 6 och 7. Ögonundersökning på neonatalavdelning. Föräldrarna har givit sitt samtycke till publikation av bilderna.