

# Vejledning i screening og behandling af Præmaturitets Retinopati (ROP/Retinopathy Of Prematurity).

## Baggrund:

For tidligt fødte (præmature) børn har risiko for at udvikle præmaturitetsretinopati (ROP) i de første måneder efter fødslen. Risikoen for at udvikle ROP er størst hos de mest immature og syge børn. ROP kan medføre mange og forskelligartede synsproblemer og i værste fald blindhed. Tidlig opsporing og rettidig behandling af ROP har stor effekt på prognosen.

## Formål:

Effektiv forebyggelse af ROP-betingede synshandicap er meget afhængig af om screeneren bestrider teknikken og timer screeningerne korrekt og om ROP-behandlingen foretages af en rutineret behandler på det rette tidspunkt i ROP-udviklingen [1] [2].

Formålet med denne vejledning er at sikre ensartet ROP-screening og behandling af høj kvalitet i Danmark på tværs af landet og sikre hensigtsmæssige patientforløb.

## Afgrænsning af patientgruppe:

Patientgruppen omfatter i Danmark børn født før den 32. uge (GA < 32) og med fødselsvægt under 1600 g. [3]

## Målgruppe:

Øjnlæger og neonatologer i Danmark.

## Screening for ROP:

**Børn med GA < 32 og med fødselsvægt (FV) < 1600g skal screenes.** Det påhviler neonatalafdelingerne at henvise patienterne til øjenafdelingen så tidligt, som muligt inden screeningsdagen.

Da der går noget tid efter fødslen før ROP udvikles [4] screenes der i Danmark **først fra 5 uger efter fødslen - dog tidligst i uge 31.**

## Screeningsmetoder:

Golden Standard indenfor screeningsmetoder er binokulær indirekte oftalmoskopi (med en 20 til 30 Dioptri linse) eller fotoscreening [1] [5]. Til disse metoder kan benyttes en øjenspærre og eventuelt en øjendrejler.

De fleste ROP screeningscentre i Danmark har nu adgang til fotoscreening. Fotoscreening forventes at få tiltagende betydning i fremtiden, da den er mere skånsom [6] og giver mulighed for at konferere patienterne og standardisere ROP- vurderingerne [5].

Fotoscreening kan også forhindre unødigt belastning af de præmature ved at reducere behovet for overflytninger fra andre sygehuse til Rigshospitalet.

### **Forberedelse til ROP screening:**

ROP-screeningen foretages i mydriasis og lokalanæstesi [5]

Et muligt drypperegime er:

occ oxybuprocain 0,4% \*1 ou for at bedøve,  
efterfulgt af kombinationspræparatet:

occ cyclomydril (cyclopentolat hydrochlorid 0.2 % / phenylephrin hydrochlorid 1 %) \*2 ou til dilatation

Alternativt drypperegime kan være:

Oxybuprokain 0,4% \*1 ou for at bedøve, efterfulgt af de dilaterende dråber:

Tropicamid 0,5% \*2 ou

Phenylephrin 2,5%\*2 ou

Man kan med fordel vente 3-10 minutter mellem hver dråbe appliceres for ikke at vaske en dråbe ud med den anden.

Screeningsstart anbefales 20-60 minutter efter sidste dilaterende dråbe er givet.

Som smertelindring af barnet kan barnet gives sukkervand og sut lige inden screeningsstart og en fornyet drypning med lokalbedøvelse oxybuprocain 0,4%.

Generelt er det sværest at dilaterer børn med meget pigment og i tilfælde, hvor det er svært at få sufficient dilatation med en af ovenstående drypperegimer, kan man have behov for at gentage drypningen.

### **Klassifikation af screeningsfund:**

Screeningsfundene beskrives ihht ICROP3 [7] med nedenstående ROP-stadier, zoner og evt plus sygdom.

### **ROP-stadier:**

Beskriver nethindens modning og specielt overgangen mellem vaskulær og avaskulær nethinde. Man beskriver de sværeste forandringer.

<b>Inkomplet vaskularisation</b>	Tynde kar, som ikke når ora serrata
<b>Stadie 1</b>	Demarkationslinie
<b>Stadie 2</b>	Ridge evt. med små isolerede neovaskularisations popcorn
<b>Stadie 3</b>	Ridge med extraretinal fibrovaskularitet ud i corpus vitreum
<b>A-ROP</b>	Hurtigt udviklede flade neovaskularisationer evt. med loops og shunts uden forudgående klassisk udvikling fra stadie 1-3.
<b>Hybrid ROP</b>	Hurtigt udviklede flade neovaskularisationer evt med loops og shunts samt områder med stadie 3
<b>Stadie 4</b>	Partiel nethindeløsning a) macula på; b) macula af
<b>Stadie 5</b>	Total nethindeløsning
<b>Regressions ROP</b>	Aftagende kar dilatation/affladning af ridge/almindelig karudvikling
<b>Reaktiveret ROP</b>	Tegn på akut fase ROP genopstår
<b>Persisterende Avasculær Retina, PAR</b>	Ufuldstændig vaskularisation af perifere nethinde
<b>Fuldt vaskulariseret</b>	Kar når tæt på ora serrata 360 grader

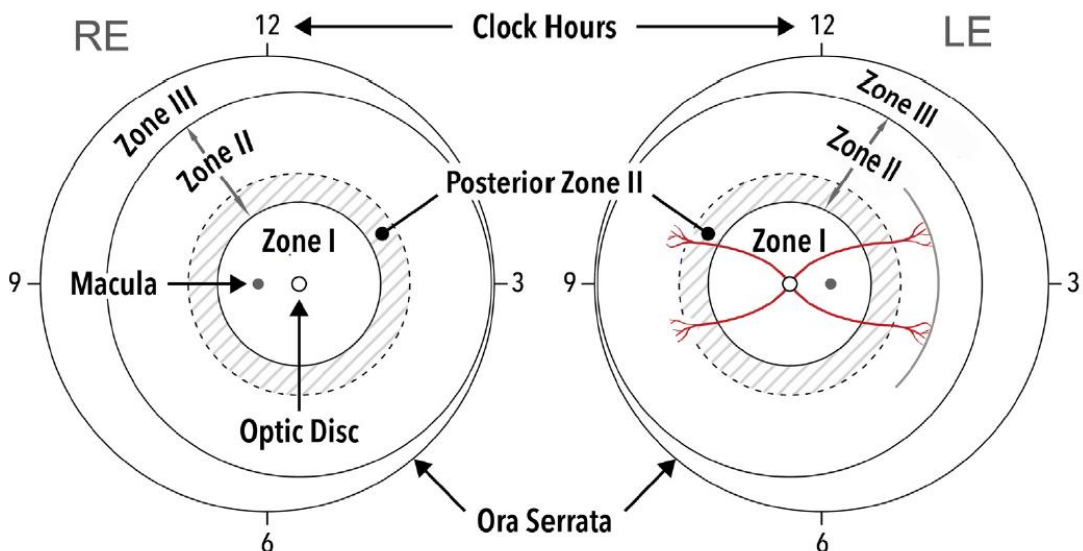
#### Plus sygdom:

Beskriver de posteriore centrale vener og arterier i hele zone 1 (et spektrum af forandringer):

<b>Ingen Plus</b>	Ingen dilatation eller tortuositet
<b>præplus</b>	Moderat dilatation og/eller tortuositet
<b>plus</b>	Svær dilatation og tortuositet

**Zoner:**

Chiang et al • ICROP, 3rd Edition



Ovenfor ses en skematisk tegning [7] over højre øje (RE) og venstre øje (LE) som viser de zonegrænser og klokketimer, som bruges til beskrivelse af lokaliteten og udbredelsen af ROP forandringerne. Fuldt optrukne cirkler viser grænserne mellem zone I, II og III. Den stiplede cirkel markerer **posterior zone II** (2 disk diametre fra zone I). Der er indtegnet et hypotetisk eksempel på venstre øje af ca. 3 klokketimers stadie 1 ROP temporalt i zone 2 uden plus.

Betegnelsen ”**notch**” eller tunge bruges, hvis ROP forandringerne over 1-2 klokketimer, når ind i en mere posterior zone end den øvrige ridge. Eksempelvis kan man beskrive ”en stadie 2 ridge i zone I sekundært til notch” / (Stage 2 ROP in zone I secondary to notch,).

Anbefalede symboler til indtegnning af ROP stadier:

Stadie 1	Stadie 2	Stadie 3	Stadie 4/5	Laser

## Screeningshyppighed [1]:

≤ 1 uges intervaller:

Zone I: immatur vaskularisering, ingen ROP.

Zone I: stadie 1 eller 2

Immatur retina strækkende sig til ind i posterior zone 2 på grænsen mellem zone 1 og 2.

Mistanke om begyndende A-ROP eller Hybrid-ROP

Zone II: stadie 3 uden plus

1-2 ugers interval:

Posterior zone II: immatur vaskularisation.

Zone II: stadie 2 ROP

Zone I: Sikkert regredierende ROP

2 ugers kontroller:

Zone II: stadie 1 ROP

Zone II: ingen ROP immatur vaskularisation

Zone II: sikkert regredierende ROP

2-3 ugers opfølgning:

Zone III: Stadie 1 eller 2 ROP.

Zone III: Regressions ROP.

## Afslutning af screeninger [1]

Den rutinerede screener kan følge de internationale retningslinier [1] og afslutte, hvis der med sikkerhed ikke har været ROP i screeningsforløbet, nethinden er normalt vaskulariseret i hele zone 2 og ind i zone 3 (hele zone 3 til ora serrata kan være meget svær at se) og barnets PMA er mere end 35 uger. Føler man sig usikker, anbefales det at man screener til termin.

Hvis der har været ROP, som er spontant regredieret, så kan man afslutte, når der er fuld vaskularisation tæt til ora serrata (for praktiske forhold= helt normale forhold i hele zone 2), som normalt ved fuld term børn 360 grader rundt.

I nogle tilfælde er ROP forandringer ikke helt forsvundet ved termin (regressions ROP) og nogle gange er der stadig ikke er fuld vaskulariseret nethinde på det tidspunkt, hvor barnet er så stort, at det er vanskeligt at gennemføre ROP screening (ca. uge 45). I de tilfælde kan der efter aftale med ROP vagthavende planlægges en elektiv undersøgelse i fuld bedøvelse på RH, hvor der ved behov kan gives en lokal behandling af Persisterende Avaskular Retina (PAR). Der er ikke evidens for, hvordan PAR skal behandles eller observeres, så der tages klinisk stilling i det enkelte tilfælde.

## Behandlingsindikation [8]:

TYPE I ROP:

Zone I: plus sygdom og/eller stadie 3

Zone II: plus sygdom og st. 2 eller 3

A-ROP

Hybrid ROP

Type I sygdom skal behandles indenfor 3 døgn.

Mere elektive behandlinger kan foretages i tilfælde af reaktivering i regressions ROP eller manglende bedring i regressions ROP på et tidspunkt, hvor barnet ikke længere kan undersøges sufficient uden UA. Der er ikke evidens for, hvordan Persisterende Avasculær Retina, PAR, skal behandles, så der tages klinisk stilling i det enkelte tilfælde.

### **Overflytning fra andre regioner til Region Hovedstaden:**

Beslutning om overflytning foretages efter telefonisk aftale med den ROP ansvarlige øjenlæge på Rigshospitalet. ROP ansvarlige læge kontaktes via sekretær på RH7066 tlf 35457066. Telefonen er åben hverdage mellem 8.00 og 15.00 (alternativt ROP-sekretær Katja Ryba på telefon 35452504). Hvis muligt bedes stamafdeling også sende sikker mail med relevante fundusfotos til RH ROP teamet på mail:oejenkinikken.rigshospitalet@regionh.dk. med mail-overskriften: "ROP"

"ROP Nyhedsmail" udsendes til henvisende afdelinger, når der er nyt fra ROP-teamet. Nye screenere kan tilmelde sig nyhedsmailen via ROP-sekretær Katja Ryba på telefon 35452504 eller mail til [katarzyna.ryba@regionh.dk](mailto:katarzyna.ryba@regionh.dk).

Inden en overflytning bedes henvisende øjenlæge udlevere følgende to informationspjecer til forældrene:

"Undersøgelse og behandling af ROP på Rigshospitalet"

<https://www.rigshospitalet.dk/undersogelse-og-behandling/find-undersogelse-og-behandling/Sider/ROP---undersogelse-og-behandling-29436.aspx?rhKeywords=unders%C3%B8gelse+og+behandling+af+rop>

"ROP- Retinopathy of Prematurity"

<https://www.rigshospitalet.dk/undersogelse-og-behandling/find-undersogelse-og-behandling/Sider/ROP-Retinopathy-of-Prematurity-30191.aspx>

Neonatolog på henvisende afdeling orienterer telefonisk (tlf. 35451327) bagvagten på Neonatalafdelingen på RH om barnet. ROP ansvarlige øjenlæge informerer koordinerende sygeplejerske på neonatalafdelingen på Rigshospitalet, ROP-kirurg, ROP sekretær og børneanæstesi.

Koordinerende neonatalsygeplejerske (tlf. 35458562) har ansvaret for at arrangere transport og ophold for barnets medfølgende forælder/forældre.

### **Behandling:**

Behandlingen foregår i universel anæstesi på Rigshospitalet.

Der indledes med almindelig øjenundersøgelse med fluoresceinangiografi.

Normal dosis for voksne er 5 ml 100 mg/ml flourescein til en 70kg's person.

Maksimal dosis er 0,08 \* legemsvægt i kg.

Dosis justeres til barnets vægt: 5 ml / 70kg \* barnets vægt i Kg.

Flourescein doserings-eksempel for 2000 gram baby:

$5/70 \times 2,0 = 0,14$  ml a 100mg/ml (max dosis 0,16 ml)

Oftest er halv dosis tilstrækkeligt og sidste del af dosis kan indgives ved behov når 2. øje undersøges

### **Laserbehandling:**

Laserbehandling for ROP udføres på operationsstuen under universel anæstesi

Barnet skal placeres, så kirurgen kan fuldføre laserbehandlingen så effektivt som muligt. Kirurgen skal have mulighed for at bevæge sig rundt om barnet i en cirkulær bevægelse for at muliggøre laserbehandling af hele nethindens periferi.

Der anbefales indirekte diodelaser med bølgelængde 810 nm, da diode-laser har en lavere risiko for grå stær sammenlignet med argon-laser. Der anvendes neonatal øjenlågsspekulum og skleral-depressor til behandlingen.

Laser appliceres transpupillært til nær-konfluerende behandling af det avaskulære område mellem ridge og ora serrata i 360 grader. Det er nemmest at begynde laserbehandlingen på det mest tilgængelige og bekymrende område først, som normalt er den temporale ridge. Laser kan derefter fortsættes fra ridgen og anterior til ora serrata under forsigtig indentation og fortsættes 360 grader rundt.

Lasersporet skal have en creme-hvid farve. Typiske indstillinger er mellem 150 og 250 mW, pulsvarighed på 200 ms. I tilfælde af aggressiv ROP kan laser også appliceres bag ridgen vejledt af angiografi. En fuld behandling af den avaskulære nethinde omfatter ofte 1200-1800 applikationer pr øje.

Før laserbehandlingen afsluttes, bør periferien undersøges igen for eventuelle skip-områder, gerne med billeddannende undersøgelse til dokumentation.

Der findes i dag ikke gode studier, som evaluerer langtidsresultaterne og eventuelle systemiske bivirkninger af anti-VEGF. I mangel af dette giver vi i Danmark primært laserbehandling.

Anti-VEGF reserveres til

- 1) svær ROP i zone 1 med kapillær drop-out i zone 1.
- 2) overvejes i tilfælde af udtalt rete pupillaris eller corpus hæmorrhagi eller andre tilstande, hvor der ikke er tilstrækkeligt indblik til at foretage laserbehandling.
- 3) eller hvor barnet skønnes for svagt til at kunne gennemgå en laserbehandling.

Anti-VEGF gives som intravitreal inj. Lucentis® (Ranibizumab) 0,1-0,2 mg, som en enkelt injektion i det sygedomsramte øje. Dette svarer til et injiceret volumen på 0,01- 0,02 ml Lucentis per øje.

For at forhindre for højt tryk i øjet efter injektion af Lucentis, masseres øjet forsigtigt med en vatpind i et par minutter inden injektion, således at øjet er lidt hypotont lige inden injektion.

Anti-VEGF injektion skal udføres som en sterilt indgreb og der må ikke injiceres, hvis der er tegn på øjeninfektion.

Hos et spædbarn er pars plana relativt smal og linsen relativt stor i forhold til dimensionerne hos en voksen. Injektion skal derfor foretages 1-1,5 mm bag limbus, og nålen skal rettes mere væk fra linsen end hos voksne. Der anvendes en 30 G kanyle.

Nogle gange er én behandling nok. Det typiske forløb for svær ROP i zone 1 med kapillær drop-out er, at der startes med Lucentis injektion og senere følges op med fuld laserbehandling, hvor nethinden ofte også er yderligere modnet. Størst risiko for ROP-reakivering ses i uge 45-55 [1].

#### **Postoperativ lokalbehandling:**

Efter laser: Occ Hydrocortison med Terramycin + Polymycin B (HTP): 1 dråbe\*3 i 3-4 dage.

Efter intravitreal anti- VEGF: occ Kloramfenikol \*4 dagligt i 5 dage.

#### **Kontroller efter ROP-behandling:**

Efter behandling informeres forældrene af kirurgen om behandlingsforløbet.

Der vil ofte være betydelig periorbital og konjunktival hævelse og lysskyhed et døgn eller to efter laserbehandlingen.

Efter laserbehandling undersøges det forreste afsnit med en håndspaltelampe inden 3 dage postoperativt - og dermed inden HTP seponeres - for at undersøge, om der er tegn på inflammation eller hæmorrhagi i forreste afsnit, som kunne give anledning til forlænget lokal steroidbehandling og evt. dilatation.

Første fundus-undersøgelse foretages ca. en uge postoperativt for at sikre, at der ikke er forværring eller tilstødt komplikationer f.eks. i form af præretinal blødning eller serøs afløsning og for at se begyndende anslag af lasersporene. Hvis der ikke er komplikationer i forreste afsnit af barnets øjne, og henvisende øjenafdeling har adgang til fundusfotografering, kan det arrangeres, efter aftale med henvisende afdeling, at barnet tilbageflyttes inden første fundusundersøgelse. Ellers tilbageflyttes barnet først efter den første fundusvurdering, og hvis undersøgelsen viser tilstrækkelige ukomplicerede forhold.

Ofte vil der være en klar forbedring af ROP-forandringerne ved den første fundusvurdering, men nogle gange tager det længere tid. Afhængigt af hvor stor effekt man finder ved første kontrol planlægges næste kontrol 1-2 uger senere, og derefter med 1-3 ugers mellemrum indtil ROP-forandringerne (ridge, blødninger mm) er helt væk. Hos nogle patienter vil der være permanente karforandringer ifa. slyngede kar og rester af fibrosedannelse.

Hvis der er ubehandlede områder, som skønnes at kunne forårsage reaktivering af ROP-forandringerne, kan der blive behov for supplerende behandling. Reaktivering opstår kun sjældent efter komplet laserbehandling.

Efter anti-VEGF behandling kan der ses sene recidiver. Størst risiko for recidiv ses i uge 45-55 [1]. Ofte vil man derfor planlægge undersøgelse i UA med Fluorescein angiografi og evt. supplerende laserbehandling ca. 6 uger efter anti-VEGF injektion. Hvis der ikke



suppleres med laser efter anti-VEGF behandling, skal børnene screenes til mindst PMA 65 uger [1].

### **Langtidsopfølgning:**

Præmature generelt og i særdeleshed børn, som har haft svær ROP med spontan regression (=type 2 ROP, som regredierede) eller behandlingskrævende ROP, har øget risiko for at udvikle nystagmus, skelen, brillebehov eller decideret nedsat syn i forhold til børn født til termin [9].

For præmature uden ROP anbefales opfølgning hos praktiserende øjenlæge med første rutinekontrol i 2,5-3 års alderen. Refraktilfejl i den alder er prædiktiv for visuel dysfunktion i 10 års alderen [9]

Præmature børn med svær ROP (Type 2 ROP) som regredierede spontant, behandlingskrævende ROP eller med neurologiske sequelae følges i starten i hospitalsvæsnat med første visus-kontrol 3 mdr. efter behandlingen eller screeningsstop for at sikre sig at synsudviklingen er alderssvarende, og at der ikke er opstået nystagmus eller skelen. Hvis undersøgelsen er normal, kontrolleres barnet i 1,5 års alderen og i 2,5 års alderen. Børn med tidligere svær regressions ROP eller behandlingskrævende ROP kontrolleres fortsat årligt til 10 års alderen eller til de selv kan sige til i tilfælde af øjenproblemer. Disse kontroller pga risikoen for amotio, hos børn, som ikke selv kan sige til.

### **Forkortelser:**

GA: gestationsalder

Ou: oculi utrisque (begge øjne)

PAR: persistent avascular retina

PMA: post menstrual age

ROP: retinopathy of prematurity

UA: universel anæstesi

### **Forfattere:**

Indstillet af Dansk Oftalmologisk Selskab (DOS):

Overlæge Regitze Bangsgaard\*

Overlæge Line Kessel\*

Professor Morten la Cour\*

Overlæge Kristian Klemp\*

Overlæge Mads Kofod\*

Afdelingslæge Ann-Cathrine Larsen\*

\*Afdeling for Øjensygdomme, Rigshospitalet

Indstillet af Dansk Pædiatrisk Oftalmologisk Gruppe (DPOG):

Overlæge Dorte Larsen. Øjenafdelingen, Aarhus Universitetshospital.

Indstillet af Danske Øjenlægers organisation (DØO):

Praktiserende øjenlæge Peter Jeppesen.

Indstillet af Dansk Pædiatrisk selskab:  
Neonatalogisk overlæge Linda Vad Pedersen, Skejby Sygehus

### Referenceliste:

- [1] F. WM, »Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity,« *PEDIATRICS*, p. e20183061, December 2018.
- [2] N. M. e. al, »Prevalence of Severe Visual Disability Among Preterm Children With Retinopathy of Prematurity and Association With Adherence to Best Practice Guidelines,« *JAMA Netw Open*, p. e186801, Jan 2019.
- [3] F. J. R. S. J. H. N. K. J. P. B. R. F. H. G. G. I. C. M. Slidsborg C, »A new risk-based screening criterion for treatment-demanding retinopathy of prematurity in Denmark.,« *Pediatrics*, pp. e598-606. , March 2011.
- [4] H. A. G. L. e. a. Holmström G, »New modifications of Swedish ROP guidelines based on 10-year data from the SWEDROP register.,« *Br J Ophthalmol*, p. 943–949., 2020.
- [5] C. A. J. Fierson WM, »Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity.,« *Pediatrics*, pp. e238-e254, January 2015.
- [6] W. P. A.-M. H. M. B. R. D. Mukherjee AN, »Impact of retinopathy of prematurity screening examination on cardiorespiratory indices: a comparison of indirect ophthalmoscopy and retcam imaging.,« *Ophthalmology*, pp. 1547-52., September 2006.
- [7] Q. G. F. A. Chiang MF, » International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition.,« *Ophthalmology*, pp. :e51-e68, Oct 2021.
- [8] G. WV og E. T. f. R. o. P. C. Group., »Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial.,« *Trans Am Ophthalmol Soc.*, pp. 233-48, 2004.
- [9] L. E. Holmström G, »Long-term follow-up of visual functions in prematurely born children--a prospective population-based study up to 10 years of age.,« *J AAPOS*, pp. 157-62., Apr 2008.