

Kartlegging av forekomst og risikofaktorer for ROP ved Ullevål sykehus i perioden 2017-2020

Sigrid Emmerhoff Hvidevold
og
Emma Prytz Berset Andersen



Prosjektoppgave
Medisin

Medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Januar/2022

1 Abstract

Purpose: To explore occurrence and risk factors of retinopathy of prematurity (ROP) as well as to assess the quality of the Norwegian screening program of ROP. Today's screening is mostly based on research from other countries with similar population and health care systems. Therefore, we found it interesting to complete the Norwegian ROP register. With this material, we wanted to find whether there is any correlation between gestational age (GA), birth weight (BW), gender, multiples and development of ROP. In addition to this we wanted to assess whether the Norwegian ROP screening program includes too many infants.

Methods: A population-based study of infants screened for ROP at Ullevål Hospital from 2017 to 2020. Data were collected from doctors' journals and registered in the ROP register.

Results and discussion: 223 infants were included in the study, 87 of them developed ROP. During our study, 81 children (44,8%) with $GA < 31$ weeks developed ROP. As the GA increased, the incidence of ROP decreased. The median GA for those developing ROP was $27+2$ weeks with a median BW of 935g, while those without ROP had a median GA of $29+3,5$ weeks and median BW of 1317,5 g. Both GA and BW are important risk factors for development of ROP. The incidence of ROP was higher among twins than singletons. There were also gender differences, where the incidence of both prematurity and ROP was higher among boys. All seven who needed ROP treatment were boys, which indicates that boys are at greater risk of developing more severe disease.

Conclusion: The Norwegian ROP screening include many children, where few will develop ROP and even less need treatment. ROP examinations may increase the risk of morbidity and require a lot of resources. We therefore suggest reducing today's screening criteria to $GA < 31$ weeks, and only include infants with $GA > 31$ weeks who have risk factors of developing ROP.

Innholdsfortegnelse

1	Abstract	II
2	Teori	1
2.1	Forkortelser	1
2.2	Bakgrunn	1
2.3	Historisk bakgrunn	2
2.4	Normalfysiologi	2
2.5	Patofysiologi.....	3
2.6	Epidemiologi og etiologi.....	3
2.6.1	Epidemiologi	3
2.6.2	Etiologi	5
2.7	Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister.....	8
2.8	Screening.....	9
2.8.1	Gjennomføring av screening	9
2.9	Klassifikasjon	10
2.9.1	Sone.....	11
2.9.2	Grad.....	12
2.10	Behandling	14
2.10.1	Laser	14
2.10.2	Anti-VEGF	15
2.10.3	Sammenligning.....	15
2.11	Mål for oppgaven	16
2.11.1	Hypotese.....	16
2.12	Metode.....	17
2.12.1	Materiale.....	18
2.12.2	Uthenting av data	19
2.12.3	Etikk	19
3	Resultater.....	20
3.1	Deltagere	20
3.2	Forekomst av ROP	21
3.2.1	Forekomst av ROP i minst ett øye	21
3.2.2	Forekomst av ROP i totalt antall øyne	22

3.2.3	Forekomst av ROP fordelt på GA og FV	22
3.2.4	Forekomst av ROP fordelt på kjønn.....	24
3.2.5	Forekomst av ROP fordelt på pluralitet	25
3.2.6	Forekomst av ROP fordelt på grad.....	26
3.2.7	Forekomst av ROP fordelt på sone og forekomst av pluss-sykdom	27
3.2.8	Forekomst av ROP fordelt på type.....	27
3.3	Debutsted av ROP	28
3.4	Antall undersøkelser.....	29
3.5	Behandling	29
4	Diskusjon.....	31
4.1	Deltagere	31
4.2	Forekomst av ROP i minst ett øye og i totalt antall øyne	31
4.3	GA og FV	33
4.4	Kjønn.....	34
4.5	Singel versus flerlingfødsel.....	34
4.6	Grad av ROP	35
4.7	Type.....	36
4.8	Debutsted, sone og pluss-sykdom	37
4.9	Screeningundersøkelser.....	37
4.10	Behandling	38
4.11	Nye screeningkriterier	39
4.12	Svakheter ved vår studie	41
5	Konklusjon	42
	Litteraturliste	44
	Vedlegg	46

2 Teori

2.1 Forkortelser

- ROP = retinopathy of prematurity
- VEGF = vascular endothelial growth factor
- RLF = retrolental fibroplasia
- FV = fødselsvekt
- GA = gestasjonsalder
- PMA = postmenstruell alder
- PNA = postnatal alder
- AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity
- NNK = Norsk Nyfødtnedisinsk Kvalitetsregister

2.2 Bakgrunn

Et normalt svangerskap varer i 40 uker regnet fra siste menstruasjonens første dag. Barn som er født før 37 fullgatte svangerskapsuker regnes som premature. Omtrent 7,5% av alle svangerskap i Norge ender med for tidlig fødsel (1). Det er observert mange ulike årsaker til prematuritet, både hos mor og barn, men i de fleste tilfeller finner man ingen sikker, entydig årsak. Gestasjonsalder (GA) angir hvor lenge et foster har levd i mors liv; det vil si tiden fra første dag i siste normale menstruasjon målt i hele uker (2). Postnatal alder (PNA) vil si alderen til barnet regnet fra fødselen. Postmenstruell alder (PMA) er summen av GA og PNA (3).

Tabell 1: info hentet fra helsedirektoratet (1).

Fullbåret barn	GA 37-41 uker
Prematurt barn	GA < 37 uker
Meget prematur	GA < 32 uker
Ekstremt prematur	GA < 28 uker
Lav fødselsvekt	FV < 2500 g
Meget lav fødselsvekt	FV < 1500 g
Ekstremt lav fødselsvekt	FV < 1000 g

Viktige faktorer for overlevelse for premature barn er gestasjonsalder (GA) og fødselsvekt (FV). De siste tiårene har overlevelsen ved prematur fødsel økt betydelig (1), også blant de mest umodne barna (4). Dette er hovedsakelig grunnet bedre pre- og neonatal omsorg og behandling. Premature barn har høyere risiko for utviklingsanomalier, sykdommer og skader enn barn født til termin. Det er observert en høyere morbiditetsrisiko jo lavere gestasjonsalder og kroppsvekt barnet har ved fødsel. En av sekvelene ved for tidlig fødsel er sansedefekter, der premature blant annet er utsatt for utvikling av retinopati, netthinneløsning og i verste fall blindhet. Premature følges derfor regelmessig opp av øyeleger, for å oppdage eventuelle forandringer i retinale kar, forenelig med ROP, på et tidlig tidspunkt (1).

2.3 Historisk bakgrunn

Retinopati hos premature (retinopathy of prematurity, ROP) er en tilstand med patologisk karproliferasjon i retina hos for tidlig fødte (5). Tilstanden har også fått navnet “kuvøseblindhet”, da den først ble observert etter behandling av premature barn i kuvøser med ren oksygentilførsel i 1940 (6). Dr. Theodore L. Terry var i 1941 den første som rapporterte om sykdommen. Han beskrev en hvit linse og kalte tilstanden bilateral retrolental fibroplasi (RLF). I dag vet vi at det Dr. Terry beskrev var det fibrøse arrvevet som blir dannet ved den mest alvorlige graden av ROP. I løpet av de neste 10 årene ble det estimert at ca. 7000 premature barn i USA ble blinde, noe som økte interessen for forskning på temaet (6).

2.4 Normalfysiologi

Vaskulariseringen av retina begynner rundt gestasjonsuke 15-16. Karene vokser sentralt fra synsnerven og ut i periferien av retina. De nasale karene er ferdig utviklet rundt uke 36, mens de temporale er ferdig ved termin (dvs. uke 40). Miljøet in utero er relativt hypoksisk sammenlignet med miljøet etter fødsel. Dette er viktig for normal frigjøring av angiogenetiske faktorer, som VEGF (vascular endothelial growth factor) og IGF-1 (insulin-like growth factor-1) i retina (5, 7). Disse faktorene stimulerer til karproliferasjon og er nødvendige for normal utvikling av retinale kar. Hos premature vil ikke den anteriore delen av retina være vaskularisert ved fødsel, noe som gjør den sårbar for retinal iskemi og patologisk frigjøring av angiogenetiske vekstfaktorer (5, 8).

2.5 Patofysiologi

Selve patofysiologien ved ROP er ikke helt kjent, men man ser for seg at den består av to faser. Fase én starter når det premature barnet fødes og begynner å puste. Det vil da være relativt høye oksygennivåer i retina sammenliknet med forholdene in utero (5). Da det premature barnet eksponeres tidligere for et oksygenrikt miljø sammenliknet med et terminfødt barn, vil produksjonen av angiogenetiske faktorer være redusert. Ettersom vaskulariseringen av den perifere retina først skjer i de siste ukene av svangerskapet, vil mangel på disse faktorene føre til at deler av retina ikke blir vaskularisert. Spesielt vil oksygen-stressorer, som for eksempel supplerende oksygen, kunne forsinke den vaskulære utviklingen (7). I tillegg har høyt oksygenivå ved fødsel vist å medføre død av nydannede endotelceller (9). Grunnet umodne lunger vil mange premature barn behandles med oksygen etter fødsel. Når lungefunksjonen er godt nok utviklet, vil behandlingen med supplerende oksygen avsluttes. Den avaskulære retina vil ved reduksjon i oksygenivå være sårbar for hypoksi, som videre fører til en ugunstig frigjøring av angiogenetiske faktorer (7). Disse faktorene tror man er viktige for den patologiske karproliferasjonen som oppstår ved ROP. Denne fasen er kjent som fase to og begynner rundt PMA 31-34 uker. Vekstfaktorene stimulerer særlig til neovaskularisering av kar i overgangen mellom vaskularisert og avaskulær retina. Denne karveksten vil være patologisk og de retinale karene vil ofte vokse inn i corpus vitreum i stedet for perifert på retina (5). Dette kan senere føre til dannelse av fibrotisk arrvev, som vil kunne trekke på retina, gi netthinneløsning og i verste fall blindhet. Det er også vist at andre stressorer, som anemi, sepsis og infeksjoner, kan føre til retinopati i fravær av oksygen-stressorer (9).

2.6 Epidemiologi og etiologi

2.6.1 Epidemiologi

Som tidligere nevnt har både andelen premature fødsler og overlevelsesraten av premature økt de siste tiårene (1). Årsakene til dette er knyttet til forbedring av pre- og neonatal omsorg. Fordi flere av de mest premature barna overlever i dag sammenliknet med tidligere, har den globale insidensen av ROP økt (5). Tilstanden er i dag den ledende årsaken til blindhet hos barn på verdensbasis (5, 10), da mellom 28 300 og 45 600 premature blir blinde hvert år (11). Til tross for økt overlevelse, er det store forskjeller i monitorering av risikofaktorer for ROP i

høyinntektsland sammenlignet med lav- og mellominntektsland. Risikoen for ROP er til stede i alle premature neonatale populasjoner. Paradoksalt nok, er det bare de landene som ikke gir god nok neonatal behandling til at de premature overlever, som unnslipper tilstanden (12).

Insidensen av ROP varierer mye i ulike land og er koblet til sosioøkonomisk utvikling, så vel som kvaliteten og tilgjengeligheten av helsetjenester (13). Fordi det i dag er store forskjeller i overlevelse og behandling av premature barn i ulike deler av verden, kan det være hensiktsmessig å se på forekomsten av ROP i høyinntektsland, som USA og Sverige, sammenlignet med lav- og mellominntektsland, som for eksempel India (12). Globalt så man i 2010 omtrent 15 millioner premature fødsler, der forekomsten var høyest i India, med hele 3,5 millioner for tidlig fødte (13). På verdensbasis utviklet 184 700 av de prematurt fødte ROP, hvorav 10,8% ble blinde. Til sammenligning fikk 32 700 barn i høyinntektsland ROP, men bare 5% av disse ble blinde eller alvorlig synshemmet (10).

Den første epidemien av ROP ble observert i høyinntektsland på 1950-tallet som konsekvens av oksygenbehandling av premature. De rammede barna hadde relativt høy FV og GA sammenlignet med dagens pasientgruppe. Grunnet dårligere monitorering av oksygentilførsel og -metning postnatalt i lav- og mellominntektsland, blir det i dag observert en lignende epidemi i disse områdene, som den man så i høyinntektsland på 1950-tallet (12).

I den svenske studien SWEDROP så de på premature født i tidsperioden 2008-2017 (4). Av de 8473 nyfødte som ble screenet for ROP, hadde 2310 (31.9%) ROP, mens bare 440 (6,1%) utviklet behandlingstrengende ROP. Den totale insidensen av ROP var stabil i perioden studien foregikk, men de premature som utviklet ROP hadde i løpet av studieperioden en lavere GA og FV (4). Under studieperioden ble det registrert en økning i behandling av yngre premature og en reduksjon i behandling av de med høyere GA.

I lav- og mellominntektsland ser man derimot at insidensen har økt i takt med den økende overlevelsen av premature, mye grunnet oksygenbehandling av de premature. I motsetning til i høyinntektsland har man ikke samme tilgang til nøye å monitorere oksygennivåene hos de premature, noe som fører til økt risiko for utvikling av ROP. I dag er ROP et stort helseproblem i India, så vel som i andre lav- og mellominntektsland.

Variierende neonatal omsorg, fravær eller forsinket screening og mangel på øyeleger er viktige årsaker som bidrar til den økende blindheten forårsaket av ROP (13).

2.6.2 Etiologi

Som nevnt er det flere ulike stressorer som er sentrale for utvikling av ROP. Ulike studier har avdekket flere mulige risikofaktorer, der lav GA og FV, samt mangelfull oksygenmonitorering anses som spesielt viktige. Andre risikofaktorer som er antatt å ha en innvirkning på sykdomsutvikling er sepsis, inflammasjon, anemi og ernæring.

Fødselsvekt (FV) og gestasjonsalder (GA)

I land med god neonatal omsorg er lav GA og FV regnet som de viktigste risikofaktorene for utvikling av ROP og disse risikofaktorene er derfor sentrale screeningkriterier i disse landene (14). CRYO-ROP cooperative group fastslo at ROP var tilstede hos 66% av nyfødte med en FV på 1250g eller mindre, og i 82% av nyfødte med en FV på mindre enn 1000 g(5). Den samme studien har vist at en økning i FV med 100g, senker risikoen for utvikling av signifikant (treshold) ROP med 27%. I tillegg ble det sett at for hver ukes økning i GA synker risikoen for treshold ROP med 19% Lav postnatal vektøkning har vist seg å være svært prediktivt for ROP og forskere har inkorporert vektøkningsmål for å utvikle et mer spesifikt kriterium for ROP-screening (14). I SWEDROP-studien så man at de mest umodne barna hadde en raskere progresjon til behandlingstrengende ROP, noe som understreker behovet for en tett oppfølging av disse. Man så også at jo høyere gestasjonsalder barna hadde, jo færre hadde ROP grad 3-5. Med unntak av ett multimorbid barn var det ingen med FV over 1250g som trengte behandling (4).

Oksygenbehandling

Høyt oksygennivå i seg selv, samt fluktuasjoner i oksygenmetning, er som tidligere nevnt en viktig risikofaktor for utvikling av ROP. Fluktuasjoner kan blant annet oppstå som følge av apné, bradykardi, endringer fra føtalt til voksent hemoglobin, shunting av blod i lungene og kroppslige endringer i CO₂-nivå og temperatur (7). Nyfødte med tendens til apné har økt behov for mekanisk ventilasjonsstøtte og tilførsel av oksygen og kan dermed ha større risiko for ROP-utvikling (10). Studiene SUPPORT og BOOST-II har sammenlignet oksygenbehandling med ulike metningsnivå, henholdsvis 85-89% og 91-95% (6, 10).

Studiene viste at lavere oksygenmetning var assosiert med økt mortalitet blant premature, samtidig som det ble observert lavere insidens av ROP hos de overlevende med 85-89% oksygenmetning. Studien The Canadian Oxygen Trial (COT) har på sin side utført samme studie uten signifikante funn (6). Det er fortsatt uløste forskningsspørsmål omkring oksygenbehandling av premature og man har per i dag ikke kunnet fastsette et optimalt oksygenmetningsnivå som behandlingen bør sikte seg inn på for å sørge for optimal helse og utvikling hos den nyfødte og som samtidig reduserer risikoen for ROP (7).

Alternative risikofaktorer

Siden oppdagelsen av ROP er det blitt publisert tusenvis av artikler om sykdommen og det er blitt foreslått en rekke alternative risikofaktorer som kan ha betydning for ROP-utvikling.

Kjønn

En studie viste at svangerskap med guttefoster var assosiert med høyere nivåer av proinflammatoriske cytokiner og angiogenetiske faktorer målt i maternelt plasma. Det er foreslått at dette kan ha betydning for utvikling av ROP hos nyfødte guttebarn (10). CRYO-ROP studien og New York cohort study har derimot ikke funnet noen forskjell i insidensen av ROP mellom kjønn (10). I SWEDROP-studien var 57% av de nyfødte som fikk behandling gutter og 43% jenter (4).

Flerlingfødsel

Svangerskap med flerlinger er assosiert med økt risiko for prematur fødsel, lavere FV og perinatal sykелighet. Store populasjonsbaserte studier har vist at gjennomsnittlig GA hos singelfødte er 39-40 uker, mens GA hos tvillinger er 35,8-36 uker og 32,5-34 uker hos trillinger. Intrauterin vekst er lik hos flerlinger og singelfødte frem til omtrent 28. gestasjonsuke. Trillinger avviker fra tvillingers vekst rundt gestasjonsuke 35 (15). I CRYO-ROP studien så man at flerlinger hadde større risiko for å utvikle ROP enn de som var singelfødte (10). Samtidig har flere studier rapportert om høyere insidens av ROP hos singelfødte eller ingen signifikant forskjell mellom ulike pluraliteter (16). De motstridende resultatene kan mulig forklares av ulik fødselsmetode (keisersnitt eller vaginalt), maternelle faktorer, perinatal terapi og naturlig versus assistert fødsel (10).

Oksidasjon, inflammasjon og angiogenese

Både for høye og for lave nivåer av oksygen, samt oksygenfluktuasjoner, kan øke mengden oksygenradikaler i endotelcellene på retina. Dette fører til skade av endotelcellene.

Inflammasjon har også vist seg å ha en sammenheng med manglende vaskularisering av retina, da betennelsesmediatorer som prostaglandiner og tromboksaner er assosiert med patologisk utvikling av retinale kar. Antioksidanter har ikke vist seg å redusere alvorlig ROP (9).

Ernæring og IGF-1

Et foster får mye ernæringsstøtte av mor under svangerskapet (9). IGF-1 er en vekstfaktor som er viktig for normalutvikling og tilføres primært fra mor. Nivået øker utover svangerskapet, spesielt i siste trimester. Ved preterm fødsel tapes den maternelle IGF-1 tilførselen tidligere enn normalt og det blir lave nivåer av IGF-1 i serum. De vedvarende lave nivåene vil hemme VEGF-aktiviteten og retinal vaskularisering. Retina vil da bli hypoksisk som følge av manglende vaskularisering og produserer kompensatoriske mengder med VEGF. Dette resulterer i en akkumulering av VEGF, som igjen fører til vasoproliferasjon og ROP(17). Jo lenger den nyfødte er utsatt for lave IGF-1 nivåer, jo mer VEGF akkumuleres og jo mer alvorlig ROP utvikles (14). Omega 3-fettsyrer har vist redusert patologisk angiogenese i dyrestudier av ROP. Andre studier har pekt på at energiinntak og inositol er av betydning for utvikling av sykdommen (10).

Lys

The Light-ROP study utforsket hypotesen om at lys kunne danne skadelige oksygenradikaler og dermed føre til ROP, med det ble konkludert med at redusert lyseksponering ikke økte insidensen av ROP (18). Samtidig viste en annen studie at premature med gjennomsnittlig høyere eksponering for dagslys, var assosiert med lavere risiko for ROP-utvikling (19). Sammenhengen mellom lys og ROP er med andre ord fortsatt ikke kartlagt.

Anemi og EPO

Mange premature barn utvikler anemi grunnet inadekvat erytropoiese og tap av blod under fødsel. EPO har blitt brukt som behandling ved anemi hos premature. Studier viser at tidlig tilførsel av EPO kan stabilisere nylig dannede kapillærer og igangsette fysiologisk vaskulær utvikling. Dersom det tilføres senere, kan det derimot bidra til vasoproliferasjon i fase 2 av

ROP-utviklingen og nydannelse av kar inn i corpus vitreum. Dette skjer trolig grunnet den angiogenetiske effekten av EPO (9).

2.7 Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister

Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister (NNK) er et nasjonalt heldigitalisert register som ble opprettet i 2004. Registeret samler, analyserer og rapporterer data om behandling av syke eller premature barn innlagt på alle norske nyfødtavdelinger. Drøyt 10% av alle levendefødte barn i Norge legges inn på nyfødtmedisinsk avdeling. Det er stor variasjon i pasientgruppen som legges inn, med alt fra relativt stabile nyfødte til kritisk syke (20). Årsakene til innleggelse kan blant annet være prematur fødsel, infeksjon, respirasjonssvikt, medfødte misdannelser, hjertefeil og behov for utredning med tanke på sjeldne syndromer (20). I følge NNK er formålet med registeret «kvalitetsovervåkning, kvalitetsforbedring og forskning innen nyfødtmedisin i Norge». I NNK inkluderes flere kvalitetsindikatorer, blant annet lunge- og tarmsykdommer, antall dager med respiratorbehandling og forekomst av ROP (20).

Under NNK er det opprettet et nasjonalt ROP-register som skal inkludere data fra alle behandlingsinstitusjoner der det gjennomføres screening for retinopati hos premature. Denne registreringen startet først i 2016. Formålet med ROP-registeret er å bidra til lik praksis på nasjonalt nivå og for å øke kvaliteten på screening og behandling av ROP (20). Dette gjøres ved å avdekke alvorlighetsgrad av retinopati, tidspunkt for debut, forløp av sykdommen, tidspunkt for behandling og valg av behandlingsmetode. Det var enighet i faggruppen som opprettet registeret at det skulle utformes relativt likt som det Svenske SWEDROP. Per dags dato har ikke alle avdelinger etablert en praksis for å fortløpende registrere inn barn med ROP som er ferdig screenet. Av den grunn er heller ikke data fra hele landet tilgjengelig. På grunnlag av funnene gjort i registeret vil man kunne avdekke eventuelle variasjoner mellom sykehusenheter i disse kvalitetsmålene, og dermed forbedre kvaliteten i screening og behandling også på et lokalt nivå. Det er ønskelig å kartlegge forekomst og risikofaktorer for retinopati ved hjelp av dette registeret (20). Vår studie er den første til å bruke data fra ROP-registeret i NNK, mens det tidligere er gjort en nasjonal studie på ROP basert på data nyfødtlegene har lagt inn i NNK (21).

2.8 Screening

I dag er screening av ROP viktig for å forebygge blindhet og synsnedsettelse hos premature med ROP. Det er viktig å plukke opp alle i risikogruppen tidlig, da ROP kan ha store synshemmende konsekvenser, selv ved oppdagelse tidlig i sykdomsforløpet. Formålet med retningslinjer for ROP-screening er både 1) å identifisere de nyfødte med behandlingstrengende ROP og 2) å plukke opp de nyfødte med økt risiko for utvikling av ROP. Dette er viktig for å gi en tett oppfølging og overvåking av netthinneutviklingen deres etter fødsel (22). En bred og omfattende screening for ROP hos premature vil være ressurskrevende. I Sverige blir det i gjennomsnitt utført 4 undersøkelser per screenet individ, noe som utgjør flere tusen screeningundersøkelser årlig (4). På den andre siden vil de økonomiske og sosiale byrdene av blindhet også medføre store kostnader (13).

2.8.1 Gjennomføring av screening

Screeningen av ROP gjennomføres i form av en oftalmologisk undersøkelse. Først dilateres pupillene med K-dråper (kombinasjon av cyclopentolat og fenylferin). Etter 50-60 minutter gjennomføres øyeundersøkelsen med indirekte oftalmoskopi og 28D linse. I tillegg kan man trenge dråpeanestesi, øyelokkssperre og imprimator for å rotere øyet slik at anteriore deler av retina ses (8). Noen nyfødte kan være sensitive for de nevrologiske og kardiopulmonale bieffektene ved medikamentene, derfor skal alle monitoreres nøye etter drypping (22). Alle dilaterte fundusundersøkelser bør utføres av en oftalmolog med tilstrekkelig erfaring og kjennskap til ROP. Den første screeningen bør ideelt sett gjennomføres på avdeling for nyfødt intensiv med tanke på at barnet kan få apné og bradykardi under undersøkelsen. Noen ganger må man avslutte undersøkelsen grunnet dette (13, 22).

I høyinntektsland er den nåværende screeningen primært basert på kriteriene FV og GA. I Norge anbefales rutinemessig screening av premature barn med GA < 32 uker. I tillegg til dette inkluderes barn med betydelige risikofaktorer for utvikling av ROP i screeningen. Den første undersøkelsen av barn med GA < 28 uker anbefales gjennomført ved PMA 31 uker, mens barn med GA > 28 uker anbefales undersøkt ved 5 uker PNA. De premature barna undersøkes med et tidsintervall på 1-2 uker. Ekstremt premature undersøkes hver uke og premature med type 2 ROP undersøkes enda hyppigere. De som ikke utvikler ROP følges frem til karene har vokst ut i sone III. Dette skjer vanligvis rundt PMA 38-40 uker. Hos de

som har ROP sone I og II anbefales derimot undersøkelse helt frem til retina er fullstendig vaskularisert (8). Ved avsluttet screeningprogram anbefales det en oppfølgingstime hos privat øyelege inne 2 års alder. Ved synsnedsettelse eller skjeling anbefales det at foreldrene tar kontakt tidligere. Ettersom ROP er en risikofaktor for utvikling av amblyopi, myopi, glaukom, katarakt, amotio og strabisme, følges disse pasientene til voksen alder (22).

SWEDROP studien viste at bare 6,1% av de premature som ble screenet hadde behov for behandling. Ingen født med GA \geq 30 uker fikk behandling. Basert på disse resultatene ble det derfor foreslått en revidering av retningslinjene for screening, der den øvre grensen for screening ble redusert med 1 uke, dvs nyfødte med GA $<$ 31 uker (4). Det konkluderes med at en slik endring vil redusere antall undersøkelser med omtrent 20%. Dette vil spare mange premature fra å gjennomgå en belastende undersøkelse, i tillegg til at det vil redusere den økonomiske byrden og ressursene som kreves av ROP-screeningen (4).

Per dags dato finnes det ikke et ferdigstilt norsk register med risikofaktorer og forekomst av ROP i Norge. Dagens screeningprogram er derfor basert på tall fra land med lignende neonatal omsorg. I den nasjonale registerstudien "*Stable incidence but regional differences in retinopathy of prematurity in Norway from 2009 to 2017*" ble det vist at det var regionale forskjeller i insidens av alvorlig ROP selv etter justering for kliniske risikofaktorer. Dette belyser viktigheten av screeningkriterier tilpasset den regionale populasjonen. Den samme studien viser at få av de som blir screenet i Norge utvikler behandlingstrengende ROP (21). Dette reiser spørsmål ved om dagens retningslinjer er for brede og omfatter en for stor andel premature.

2.9 Klassifikasjon

Etter oppdagelsen av RLF begynte man i 1986 å forske på utviklingen og behandlingen av sykdommen. For at forskere på tvers av nasjonene skulle kunne dele innsamlet data, ble International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) dannet. Denne internasjonale klassifikasjonen beskriver sykdomsstatusen ved hjelp av tre parametere: sone, grad og tilstedeværelse av pluss-sykdom. Samlet vil de gi en indikasjon på hvor alvorlig ROP

barnet har og om det har behov for behandling (6). I senere tid er det tilkommet en fjerde parameter, som sier noe om hvor utbredt sykdommen er basert på utbredelse av kar i klokke timer/-sektorer av retina. Et og samme øye kan ha ulike grader, soner og utbredelse av ROP og man definerer sykdommen ut ifra det mest alvorlige stadiet (23).

2.9.1 Sone

De retinale karene utvikler seg først sentralt fra n. opticus og videre ut i periferien av retina. Etersom det ved ROP er tilstedeværelse av avaskulær retina er det dannet tre retinale soner (se bilde 1). Sonene defineres ut fra hvor perifert karene har vokst ved undersøkelsestidspunktet, der sone I er lokalisert mest sentralt og sone III lengst perifert (9, 23).

- **Sone I** strekker seg fra nervus opticus i en radius på den doble lengden mellom nervus opticus og fovea.
- **Sone II:** strekker seg fra kanten av sone I til nasale ora serrata.
- **Sone III:** utgjør den delen av retina som ligger anteriort for sone II (23).

Jo mer perifert karene har vokst, jo mer moden og utviklet er retina. Sannsynligheten for utvikling av behandlingstrengende ROP blir mindre jo mer moden retina er.

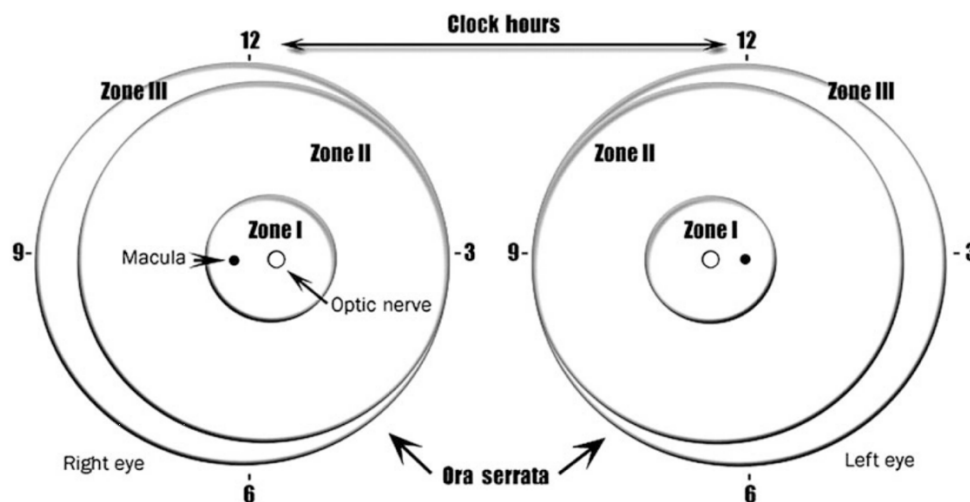


Fig. 2.1 ICROP exam form: standard form for documenting Zone and stage as well as presence of Plus disease

Bilde 1: Thomas L. Classification of ROP. In: B. AK, S. PD, editors. Retinopathy of Prematurity. 1 ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017. p. 13-8. (6).

Soneinndelingen gir et objektivt bilde på utvikling av de retinale karene og det blir dermed mindre variasjon i tolkningen av undersøkelsen til ulike klinikere. Dette er et nyttig element i dannelsen av klare retningslinjer for behandling og forskning på utvikling av sykdommen.

2.9.2 Grad

Den andre parameteren som inngår i ICROP er grad av ROP. Dette defineres ut fra nivå av patologisk angiogenese lokalisert i overgangen mellom den vaskulariserte posteriore retina og den avaskulariserte anteriore retina (6, 24). Graderingen strekker seg fra grad 0 til 5, der grad 5 er mest alvorlig (5). Hos de aller fleste vil tilstanden spontant gå i regress, men hos noen vil den ubehandlet progrediere til høyere grader av ROP og i verste fall blindhet (25).

- **Grad 0:** Ser ingen forandringer i overgangen mellom vaskularisert og avaskularisert retina (23).
- **Grad 1:** Det observeres en hvit linje mellom avaskulær og vaskularisert retina. Overgangen vokser ikke over retina sitt horisontale plan (Se vedlegg 1)(23).
- **Grad 2:** Dannelse av en rand i overgangen mellom vaskularisert og avaskulærretina som strekker seg over retina sitt plan, men ikke inn i corpus vitreum. Ofte betegnet som “en fartsdump”. (Se vedlegg 2)(23).
- **Grad 3:** Neovaskularisering som strekker seg fra retina til corpus vitreum (ekstraretinal fibrovaskularisering). Deles inn i mild, moderat og alvorlig, avhengig av mengden ekstraretinalt fibrøst vev infiltrert i corpus vitreum. (Se vedlegg 3) (23).
- **Grad 4:** Løsning av deler av retina som følge av drag fra fibrøst arrvev i corpus vitreum (traksjonsamotio). Grad 4 blir delt inn i 4a og 4b avhengig av om fovea er affisert eller ikke (Se vedlegg 4) (23).
 - 4a - amotio affiserer ikke fovea
 - 4b - amotio affiserer fovea
- **Grad 5:** Hele retina er avløst (total/fullstendig amotio). Grad 5 inndeles i subtyper basert på retinas form og lokalisasjon etter amotio. Som regel blir retina tunnelformet etter løsningen. Subgrupperingen sier noe om lokalisasjonen av åpningen til tunnelen, og om den er størst i den fremre eller bakre delen (Se vedlegg 5) (23).

Pluss-sykdom

Den siste parameteren brukt til klassifisering er om det er tilstedeværelse av pluss-sykdom (Se vedlegg 6). Pluss-sykdom kjennetegnes av slyngede arterioler og dilaterte vener i den posteriore, vaskulariserte retina. Karforandringene defineres som signifikant når de er til stede i minst to kvadranter eller seks klokkesektorer av øyet. Dersom de vaskulære abnormalitetene ikke tilfredstiller disse kravene, men viser mer slyngede arterioler og dilaterte vener enn det som er normalt, kaller man det *prepluss-sykdom* (23).

AP-ROP

I noen sjeldne tilfeller utvikles det en raskt progredierende og alvorlig form for ROP på posteriore del av retina, kalt *aggressiv posterior ROP*. Uten behandling vil den vanligvis utvikle seg til grad 5 av ROP. Typiske karaktertrekk ved denne tilstanden er den posteriore lokalisasjonen, samt tilstedeværelse av pluss-sykdom. Tidlig i forløpet viser de posteriore årene økt dilatasjon og slyngeform i alle 4 kvadranter. Karforandringene er hovedsakelig lokalisert i sone I, men kan også bli sett i posteriore del av sone II. Til forskjell fra de andre tilstandene av ROP, progredierer vanligvis ikke AP-ROP gjennom de klassiske gradene 1-3, derav navnet aggressiv posterior ROP. Diagnosen kan bli stilt ved én enkelt konsultasjon, og trenger ikke evaluering over tid. Neovaskulariseringen oppstår ofte som et flatt nettverk av årer i overgangen mellom vaskulær og avaskulær retina, og kan lett bli oversett av en mindre erfaren kliniker. De vaskulære endringene blir lettere sett ved fundusundersøkelse med fluorescein (Se vedlegg 7) (23).

Type ROP (20)

- Type 1:
 - ROP med behandlingsindikasjon.
 - Inkluderer:
 - Sone 1 + alle stadier av ROP med pluss-sykdom
 - Sone 1 + ROP stadium 3 med eller uten pluss-sykdom
 - Sone 2 + ROP stadium 2 eller 3 med pluss-sykdom

- Type 2:
 - ROP uten behandlingsindikasjon, men viktig med god oppfølging.
 - Inkluderer:
 - Sone 1 + ROP 1 eller 2 uten pluss-sykdom
 - Sone 2 + ROP 3 uten pluss-sykdom

2.10 Behandling

Milde former for ROP går som regel spontant i regress med få sekveler, mens alvorlig ROP kan ha synstruende konsekvenser (11). I slike tilfeller er det derfor viktig med tidlig oppstart av riktig behandling. I dag er det hovedsakelig to behandlingsalternativer som benyttes ved ROP; laser og farmakologisk behandling med intravitreal anti-VEGF (5).

2.10.1 Laser

Laserterapi ved ROP går i hovedsak ut på å lage brennpunkter i de avaskulære områdene av retina, som ubehandlet vil stimulere til frigjøring av VEGF og patologisk neovaskularisering. Behandlingen er tidkrevende da brennpunktene skal dekke hele den avaskulære retina med en bestemt avstand mellom punktene (26). Hvor mange brennpunkt som kreves varierer, men typisk vil det kreve 1000-1500 brennpunkt ved sone II og over 2000 ved sone I (26). Laserbehandlingen krever generell anestesi eller sedasjon, noe som er en påkjenning for det premature barnet. Av den grunn gjennomføres prosedyren ved avdeling for nyfødteintensiv eller på en operasjonsstue, med flere spesialister til stede (26).

Ved type 1 ROP blir det anbefalt laserbehandling allerede innen 72 timer. Ved type 2 ROP bør øynene bli observert jevnlig for å oppdage mulig progresjon (13). Det er viktig å merke seg at sykdommen kan progrediere de første dagene etter behandling, da laserbehandlingen virker på cellene som produserer VEGF, men ikke påvirker VEGF som allerede finnes i øyet (26).

2.10.2 Anti-VEGF

Som nevnt har angiogenetiske faktorer som VEGF vist seg å være en viktig del av patofysiologien ved ROP, da det stimulerer til ukontrollert retinal neovaskularisering. Av den grunn har det blitt en økende interesse for bruk av antistoff mot VEGF, såkalt anti-VEGF, som en målrettet behandling av ROP (11). Anti-VEGF blir administrert intraokulært. Bevacuzimab og ranibizumab er noen av medikamentene som benyttes i dag.

Primærbehandling med anti-VEGF er særlig mye brukt i ressursfattige områder, hvor det er estimert at 60% av all ROP oppstår. Årsaken til den hyppige bruken er at det er enkelt å administrere, tar kort tid og krever sjeldent anestesi (11). På den andre siden vil det ved intravitreal injeksjon av anti-VEGF være en risiko for intraokulær infeksjon, retinale abnormaliteter, samt lokale og systemiske bivirkninger. Det vil også være behov for lengre og hyppigere oppfølging enn ved laserterapi (11). Det er flere aspekter ved behandling med anti-VEGF som fortsatt er ukjente. Vi vet at VEGF trengs for normal utvikling av luftveier, hjerne og nyrer og vil derfor være av stor betydning for premature som har en inkomplett organutvikling (13). Det er fortsatt behov for mer forskning på anti-VEGF, blant annet hvilket medikament som er det beste og hvilken dose som skal benyttes (11).

2.10.3 Sammenligning

Behandling av ROP med laser og anti-VEGF har begge sine fordeler og ulemper. Intravitreal anti-VEGF er et billig medikament som kan administreres raskt og av de fleste øyeleger med erfaring fra samme type behandling hos voksne. Konvensjonell laserterapi er derimot en arbeidskrevende behandlingsform som krever spesialtrening av behandleren. Utstyret som kreves er dyrt og prosedyren må, i motsetning til ved anti-VEGF injeksjon, gjøres når den nyfødte er intubert og i narkose. I tillegg til dette fører laserbehandlingen til permanent tap av det perifere synsfeltet. Dette er spesielt viktig ved retinopati i sone I, da det krever at store områder av retina må behandles. Ved anti-VEGF behandling vil derimot vaskulariseringen av perifere retina fortsette som normalt etter behandling (5).

En av ulempene med anti-VEGF-behandling er at det hyppigere oppstår tilbakefall av sykdommen. I SWEDROP-studien fikk 66,7% av de som ble behandlet med anti-VEGF

tilbakefall, sammenlignet med 25,7% av de som ble behandlet med laserterapi. Det bør dog nevnes at bare 10% av deltagerne ble behandlet med anti-VEGF i denne studien (4).

2.11 Mål for oppgaven

Målet med denne oppgaven er å kartlegge forekomst og karakteristika av ROP ved Ullevål sykehus i perioden 01.01.2017 til 31.12.2020. Vi skal også se på hvordan faktorer som gestasjonsalder, FV, kjønn og flerlingfødsel påvirker risiko for utvikling av ROP hos premature barn i denne regionen. På bakgrunn av funnene vil dette kunne bidra til å kvalitetssikre screeningen av ROP ved Ullevål.

Per i dag vet man ikke sikkert hvilke risikofaktorer som er de viktigste for utvikling av ROP i Norge. Frem til nå har screeningprogrammet basert seg på forskning og data innsamlet av andre land med lignende neonatal omsorg som Norge. Et av målene med oppgaven er derfor å registrere data i ROP-registeret, da det tidligere ikke har eksistert et nasjonalt register med undersøkelsesresultatene samlet i én database. Ved å samle inn informasjonen fra det norske screeningprogrammet, får man en nøyaktig kartlegging av sykdommens epidemiologi og etiologi på et nasjonalt nivå. Kartleggingen vil dermed kunne bidra til å spre kunnskap, danne grunnlag for forskning og tilpasse screeningprogrammet til hver enkelt sykehusregion. Dette vil sikre at de med risiko for utvikling av sykdommen blir screenet samtidig som det forhindrer unødvendige undersøkelser, noe som vil være til fordel for både pasienten og samfunnet.

2.11.1 Hypotese

Vår hypotese er at dagens retningslinjer for screening av ROP fører til at flere barn enn nødvendig blir undersøkt. Vi tror at mange av de som screenes, særlig de med høyest GA og FV, aldri vil utvikle ROP. Ved å redusere alderskriteriet for ROP-screening med én gestasjonsuke tror vi at man ville hindret unødvendige undersøkelser hos denne sårbare gruppen. I tillegg vil det være ressursbesparende og samfunnsøkonomisk fordelaktig.

Basert på tidligere studier med lignende neonatal behandling, som f.eks. Sverige (4), forventer vi at lav GA og FV vil være blant de viktigste risikofaktorene for ROP-utvikling også ved Ullevål sykehus. Vi tror ikke en endring i screeningkriteriene vil øke risikoen for blindhet hos de med ROP, da mye tyder på at det er de med lav GA og FV som har høyest risiko for behandlingstrengende ROP. På bakgrunn av dette tror vi at forekomsten av ROP vil være høyere hos flerlinger sammenlignet med singelfødte (15).

2.12 Metode

I denne registerstudien skal vi legge inn data fra undersøkelser ved Ullevål sykehus i ROP-modulen i NNK. ROP-registeret er det første i sitt slag på nasjonalt nivå i Norge. I NNK har alle de syke eller premature barna innlagt ved norske nyfødtavdelinger fått opprettet en profil. Profilen inneholder informasjon om navn, personnummer, gestasjonsalder, FV, fødested og pluralitet. De siste årene har man sett behovet for et nasjonalt register av premature barn for å kartlegge forekomsten av ROP i Norge. I den forbindelse ble det i 2016 opprettet en ROP-modul i NNK.

Denne studien baserer seg på data innhentet fra pasienter som er screenet for ROP ved Ullevål sykehus fra og med 01.01.2017 til og med 31.12.2020. Det vil si at vi har gruppert pasientene ut ifra årstallet de fikk sin første øyeundersøkelse og ikke ut ifra når de ble født. Eksempelvis ville en pasient født i 2016 som fikk første øyeundersøkelse i 2017, regnes som en deltager i gruppen for 2017. Informasjon om deltagerne i studien ble hentet ved gjennomgang av screening-undersøkelsene for ROP gjort ved sykehuset i den samme tidsperioden. Under datainnsamlingen har vi tatt med pasienter hvor alle undersøkelsene er utført ved Ullevål, enten på nyfødtintensivavdelingen og/eller poliklinisk ved øyeavdelingen. Dersom ROP-undersøkelsene hos en pasient ble startet ved et annet sykehus, men avsluttet ved Ullevål, ble pasienten også inkludert. Denne siste gruppen av pasienter er liten i forhold til det totale antallet inkluderte, og består nesten bare av barn som først ble undersøkt ved Rikshospitalet, og senere ved Ullevål sykehus.

2.12.1 Materiale

Materialet vårt besto av 223 pasienter som hadde blitt inkludert i screening-undersøkelser for ROP ved Ullevål sykehus i perioden fra og med 01.01.2017 til og med 31.12.2020. Vi gikk gjennom journalene til pasientene, og registrerte de aktuelle dataene fra ROP-undersøkelsene i ROP-modulen i NNK. Syv pasienter hadde blitt behandlet for ROP. To av disse hadde fått behandlingen ved Rikshospitalet. Disse to hørte opprinnelig hjemme ved Ullevål sykehus, og ROP-undersøkelsene hadde blitt startet og avsluttet der. Alle de andre fem pasientene ble behandlet ved Ullevål.

Frem til opprettelsen av ROP-modulen i 2016 ble informasjonen fra screeningundersøkelsene kun lagret som journalnotat i DIPS. De siste årene har man sett behovet for å samle informasjonen fra screeningen i DIPS i et standardisert skjema (se vedlegg 8). Skjemaet inkluderer undersøkelsesdato, PMA ved undersøkelse, sone, grad, lokalisasjon, tilstedeværelse av pluss-sykdom og type ROP for hvert øye. I skjemaet er det også mulig å legge ved eventuelle kommentarer til undersøkelsen. Ved hver screening planlegges tidspunktet for neste undersøkelse, hvor tidsintervallet føres inn i skjemaet. At undersøkelsene og informasjonen i de senere år har vært samlet i slike skjema, gjorde det lettere for oss å registrere data i ROP-registeret.

For å ferdigstille ROP-registeret ved Ullevål sykehus, måtte informasjon lagt inn av oftalmologene overføres fra DIPS til ROP-modulen i NNK. Alle premature var allerede lagt inn i NNK med personnummer og navn (hvis de hadde fått dette). For å legge de som var screenet for ROP, inn i ROP-modulen søkte vi først opp det aktuelle personnummeret og opprettet en ny screeningprotokoll i profilen til hver enkelt pasient. I screeningprotokollen førte vi inn informasjon om totalt antall undersøkelser, dato for første og siste undersøkelse, høyeste ROP grad, sone, om barnet hadde pluss-sykdom, ROP type, debutsted, debutdato for de ulike gradene av ROP og eventuelle merknader (se vedlegg 9). Ettersom en del øyeleger hadde skrevet sone og grad av ROP i intervaller, som for eksempel sone I-II eller grad 1-2, ble det bestemt at det var den mest alvorlige sonen eller graden som skulle føres inn i registeret. Under merknader ble bare spesielt viktig informasjon tatt med. Registeret har også en egen behandlingsprotokoll (vedlegg 10). Der registreres hvilken type ROP barnet hadde ved tidspunkt for behandling og hvilken behandling som ble benyttet.

2.12.2 Uthenting av data

I forbindelse med studien var det avtalt at vi skulle legge inn dataene til ROP-registeret manuelt, men at resultatene skulle organiseres ved hjelp av en programvare som var en integrert del av ROP-registeret. Denne skulle gjøre det mulig å hente ut lister med anonymiserte data fra registeret. Installeringen av denne programvaren ble ikke gjort som lovet og vi hadde den derfor ikke tilgjengelig når vi trengte den til å hente ut data. Grunnen til at den ikke var tilgjengelig, var administrative forhold og at Sykehuspartner (som kontrollerer IT-systemene på sykehuset) krevde at programvaren måtte testes ut mer før den kunne installeres. Av den grunn måtte vi derfor føre dataene fra registret manuelt over i Excel-ark og videre regne ut de ulike parameterne vi ønsket å se på, som f.eks. median FV, GA, forekomst av ROP i de ulike årene og blant ulike grupper. Dette førte til at registreringen i forbindelse med studien tok mer tid enn det opprinnelig var planlagt at den skulle gjøre. I utgangspunktet hadde vi også tenkt til å inkludere pasienter screenet ved Akershus Universitetssykehus, men dette ble ikke gjennomført grunnet manglende tid. Det resulterte i et mindre materiale enn vi opprinnelig hadde håpet på.

2.12.3 Etikk

NNK og følgelig ROP-registeret er hjemlet i «Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Medisinsk fødselsregister (Medisinsk fødselsregisterforskriften)». NNK har et juridisk hjemmelsgrunnlag til å samle inn personidentifiserende opplysninger uten samtykke fra den registrerte, fram til barnet er 1 år gammelt (27). Det aktuelle prosjektet er definert som et kvalitetssikringsprosjekt. Behovet for ulike godkjenninger ble vurdert før oppstart av prosjektet og diskutert med personvernombudet ved Oslo universitetssykehus (OUS). Prosjektet er godkjent av avdelingsleder på øyeavdelingen ved OUS og av personvernombudet ved OUS (saksnummer 22/01383). Det var ikke behov for å søke godkjenning hos regional etisk komité (REK) for prosjektet.

3 Resultater

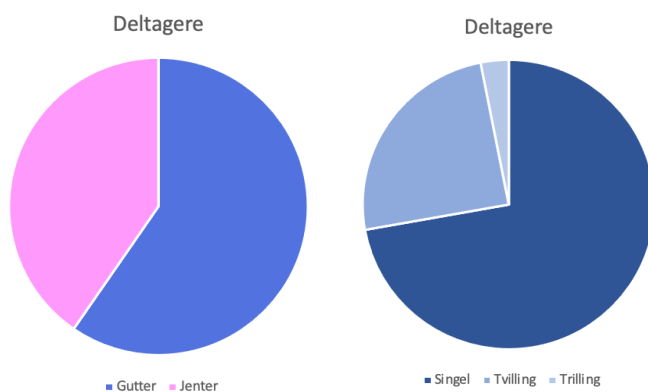
3.1 Deltagere

I løpet av perioden 2017-2020 ble 223 barn ved Ullevål sykehus screenet for ROP og registrert i ROP-modulen til NNK (se tabell 2). Av disse var det 215 som hadde GA < 32 uker. De resterende åtte barna hadde GA \geq 32 uker, men ble inkludert i screeningprogrammet på grunn av betydelige risikofaktorer for utvikling av ROP. Av de undersøkte var det 133 (59,6%) gutter og 90 (40,4%) jenter (se vedleggstabell 1 og diagram 1). 161 (72,2%) var singelfødte, 55 (24,7%) var tvillinger og 7 (3,1%) var trillinger (se vedleggstabell 2 og diagram 2). Median GA for de undersøkte var 28+6 uker, der den yngste hadde GA 23+0 uker og den eldste GA 34+5 uker (se tabell 4). Median FV var 1150g, der den letteste veide 436 g og den tyngste 2180 g (se tabell 6).

Tabell 2: Antall og andel deltagere fordelt på årstall. Andel skrevet i prosent.

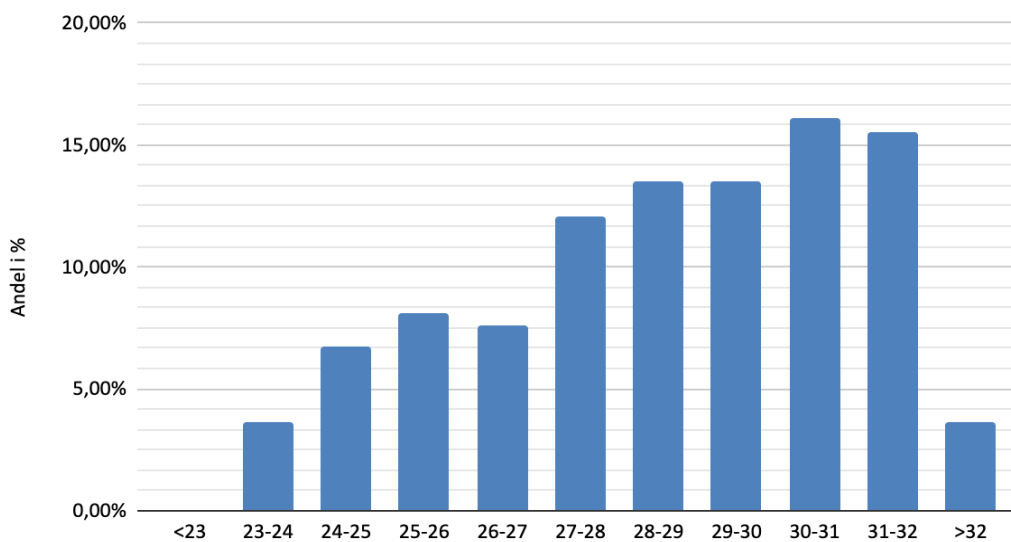
År	Antall	Andel (%)
2017	54	24,2
2018	60	26,9
2019	49	22,0
2020	60	26,9
Totalt	223	100

Diagram 1 og 2: Grafisk fremstilling av fordelingen av deltagere i forhold til kjønn (til venstre) og pluralitet (høyre).



Vedleggstabell 3 og diagram 3 viser antall og andel deltagere fordelt på gestasjonsalder, oppgitt i intervaller. Eksempelvis vil GA 23-24 inkludere deltagere født mellom uke 23+0 til 23+6. En slik oversikt er viktig for å kartlegge aldersfordelingen i den studerte populasjonen, da det kan påvirke resultatene. Som man kan se av diagram 3, er antall deltagere høyere med økende GA, hvorav de aller fleste som ble screenet for ROP hadde GA > 27 uker. Den største deltagergruppen hadde GA mellom 30-31 uker og utgjorde 16,1% av de screenede i studien. Til sammenligning hadde kun 3,6% av deltagerne GA 23-24 uker. Barna med GA 31-32 uker utgjorde 15,5% av deltagerne og var den nest største deltagergruppen.

Diagram 3: Antall deltagere fordelt på GA



3.2 Forekomst av ROP

Når vi har sett på insidensen av ROP, har vi både sett på antallet pasienter som har ROP i minst ett øye, samt totalt antall øyne med ROP. Dette har vi gjort for å kartlegge om de barna som får ROP, oftest utvikler sykdommen på ett eller begge øyne.

3.2.1 Forekomst av ROP i minst ett øye

I 2017 hadde 29 (53,7%) av pasientene som ble screenet, ROP i minst ett øye. Til sammenligning var det i 2020 11 (18,3%) av de som ble screenet som hadde sykdommen. Med andre ord har insidensen av ROP i studiepopulasjonen vår sunket betraktelig fra 2017 til

2020 (se tabell 3). Totalt sett var det 87 (39,1%) av de 223 screenede som utviklet ROP i løpet av perioden.

3.2.2 Forekomst av ROP i totalt antall øyne

I 2017 hadde totalt 50 (46,3%) av øynene som ble screenet en eller annen grad av ROP. I 2020 var forekomsten betydelig lavere, da 17 (14,2%) av øynene hadde ROP (se tabell 3). Totalt var det 160 øyne (35,9%) som utviklet ROP i løpet av studieperioden.

Tabell 3: Antall og andel pasienter med ROP i minst ett øye (øverste rad), samt antall og andel øyne med ROP (nederste rad). Andeler angitt i parentes, som prosenter.

	2017	2018	2019	2020	Totalt
ROP i minst ett øye	29 (53,7%)	35 (58,3%)	12 (24,5%)	11 (18,3%)	87 (39,1%)
Totalt antall øyne med ROP	50 (46,3%)	71 (59,2%)	22 (22,5%)	17 (14,2%)	160 (35,9%)

3.2.3 Forekomst av ROP fordelt på GA og FV

Median GA for pasienter *med* ROP i minst ett øye var i studieperioden 27+2 uker, mens median GA for de *uten* ROP var 29+3,5 uker (se tabell 4). Resultatene viser at forekomsten av ROP var synkende med økende GA (se vedleggstabell 4 og diagram 4). Blant de med GA mellom 23-24 uker var det 87,5% av de undersøkte som utviklet ROP. Til sammenligning var det bare 17,6% med GA mellom 31-32 uker og ingen med GA > 32 uker som fikk ROP. I løpet av studieperioden var det en høyere andel med GA < 31 uker som utviklet ROP sammenlignet med gruppen som hadde GA < 32 uker (se tabell 5). Når man så på alle årene samlet, var det en betydelig lavere andel av de med GA ≥ 31 uker (14,3%) som utviklet ROP enn de med GA < 31 uker (44,8%). Ser man på FV blant deltagerne, var median FV hos de med ROP 935 g. Til sammenligning hadde pasientene uten ROP en median FV på 1317,5 g, som var 40,1% høyere enn FV hos deltakerne med ROP (se tabell 6).

Tabell 4: Median GA i uker + dager for alle deltakerne samlet (øverste rad), for deltakerne med ROP (midtre rad), og for dem uten ROP (nederste rad). Verdier for hvert enkelt år fra 2017–2020, og alle årene samlet

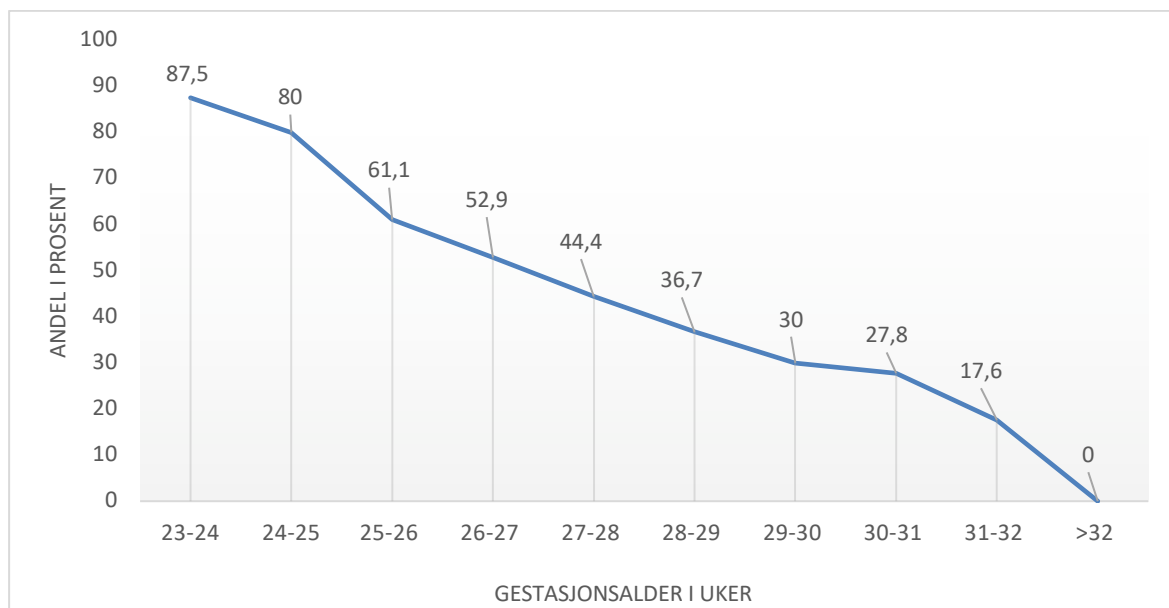
	2017	2018	2019	2020	Totalt 2017-2020
Median GA alle deltagere	28+1	28+4	28+6	29+3	28+6
Median GA m/ROP	25+6	28+1	27+5	27+2	27+2
Median GA uten ROP	30+0	29+1	29+2	29+3	29+3,5

Tabell 5: Forekomst av ROP sett i forhold til GA. Blå rader viser totalt antall pasienter med en viss GA. Hvite rader viser antall og andel pasienter med påvist ROP

	2017	2018	2019	2020	2017-2020
GA ≥ 32+0	2	1	1	4	8
GA ≥ 32+0 m/ROP*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
GA < 32+0	52	59	48	56	215
GA < 32+0 m/ROP*	29 (55,8%)	35 (59,3%)	12 (25,0%)	11 (19,6%)	87 (40,5%)
GA ≥ 31+0	9	15	6	12	42
GA ≥ 31+0 m/ROP*	0 (0%)	5 (33,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)	6 (14,3%)
GA < 31+0	45	45	43	48	181
GA < 31+0 m/ROP*	29 (64,4%)	30 (67%)	12 (27,9%)	10 (20,8%)	81 (44,8%)

*prosenten tilsvarer hvor stor andel av den gitte aldersgruppa som utviklet ROP.

Diagram 4: Andel pasienter med påvist ROP i minst ett øye, sett i forhold til GA.



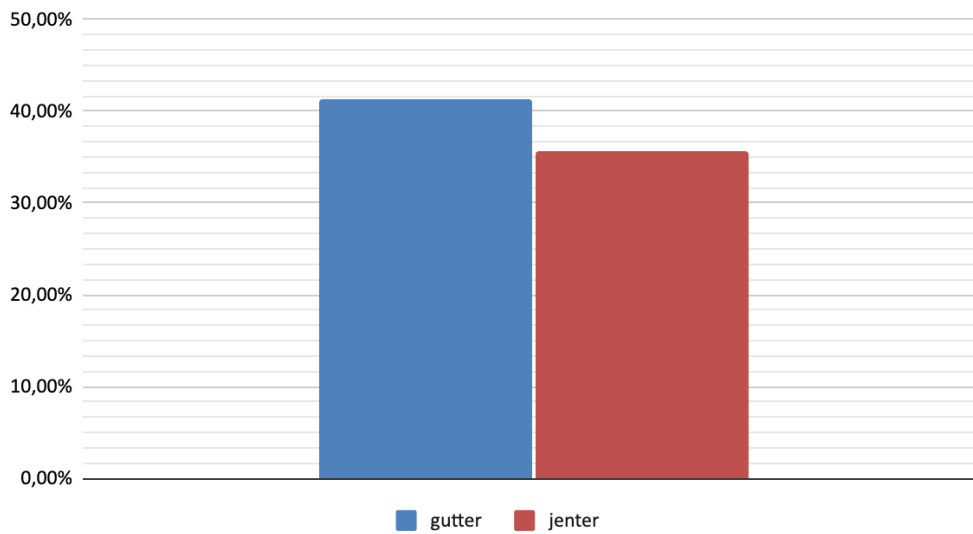
Tabell 6: Median FV blant alle deltagerne (øverste rad), blant de med ROP (midterste rad) og blant de uten ROP (nederste rad). Verdier for hvert enkelt år fra 2017–2020, og alle årene samlet.

	2017	2018	2019	2020	Totalt 2017-2020
Median FV alle deltagere	1119 g	1186 g	1160 g	1215 g	1150 g
Median FV m/ROP	813 g	1095 g	1002 g	935 g	935 g
Median FV uten ROP	1445 g	1245 g	1170 g	1320 g	1317,5 g

3.2.4 Forekomst av ROP fordelt på kjønn

Blant guttene som ble screenet i perioden 2017-2020, var det 41,4% som fikk ROP i en eller annen grad. Til sammenlikning var det bare 35,6% av jentene som fikk ROP (se diagram 5). Av pasientene som fikk påvist ROP, var 55 (63,2%) gutter og 32 (36,8%) jenter (se vedleggstabell 5).

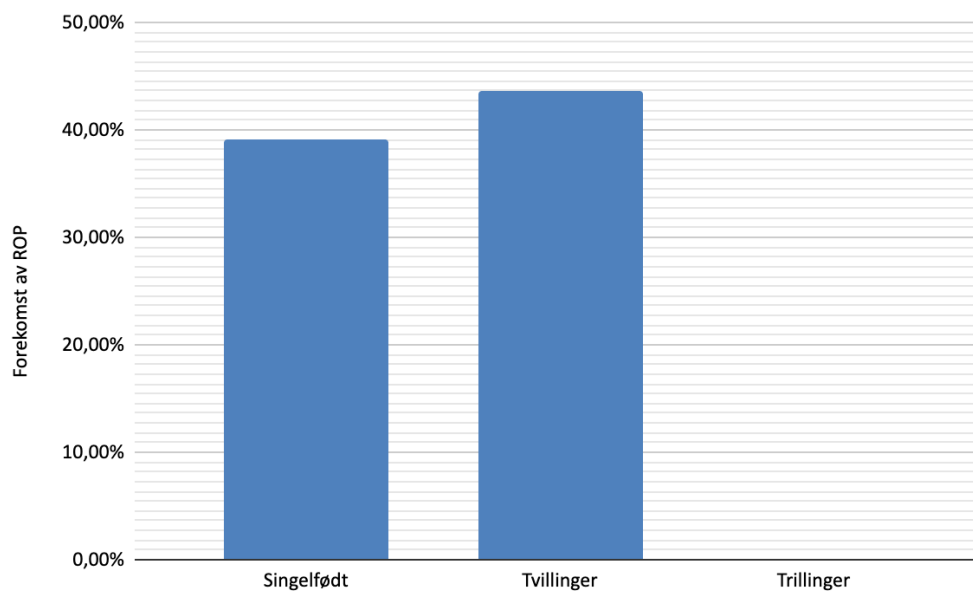
Diagram 5: Forekomst av ROP etter kjønn.



3.2.5 Forekomst av ROP fordelt på pluralitet

Forekomsten av ROP var 39,1% blant singelfødte, 43,6% blant tvillinger og 0% blant trillinger (se diagram 6). Av de 87 barna som fikk ROP, var det 63 (72,4%) som var singelfødte, 24 (27,6%) som var tvillinger og ingen som var trillinger (se vedleggstabell 6).

Diagram 6: Andel pasienter med påvist ROP i de ulike pluralitetene

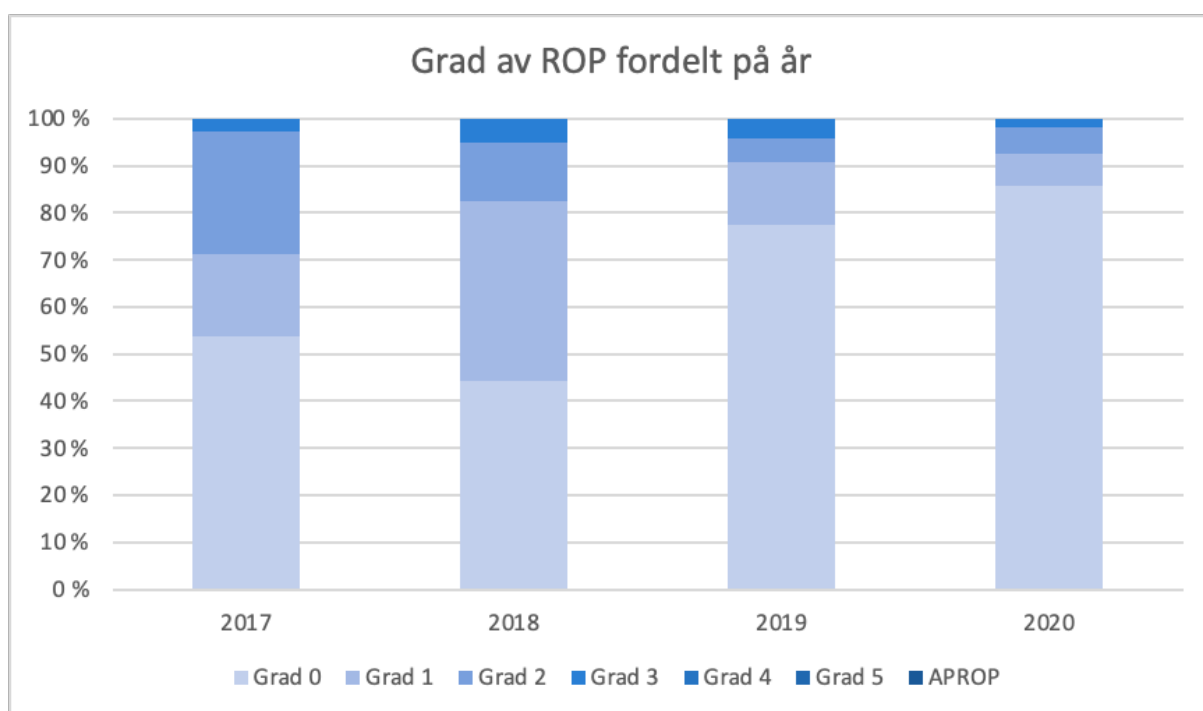


3.2.6 Forekomst av ROP fordelt på grad

Totalt har 223 barn blitt undersøkt, hvorav 87 (39,1%) av disse hadde en eller annen grad av ROP. Ingen av deltagerne utviklet ROP grad 4, 5 eller AP-ROP i løpet av studieperioden. I første studieår hadde 53,7% av de undersøkte barna ROP versus 18,3% i siste studieår. Det ble altså registrert en økning i andel barn uten ROP (ROP grad 0) fra 46,3% i 2017 til 81,7% i 2020 (se vedleggstabell 7).

Ser man på andel øyne med ulike grader av ROP i hele studieperioden, var det totalt 19,3% som hadde ROP grad 1, 12,3% med ROP grad 2 og 3,4% med ROP grad 3. 290 av øynene (65%) utviklet aldri ROP (se vedleggstabell 8). Diagram 7 viser en grafisk framstilling av ROP-gradene i alle øyne som ble undersøkt, fordelt på år. Der kan man se at det fra 2017 til 2020 var en økt forekomst av ROP grad 0 og en reduksjon i forekomst av grad 1 og 2. Man kan også se en reduksjon i forekomst av ROP grad 3 fra 2018 (5,0%) til 2020 (1,7%).

Diagram 7: Grad av ROP i totalt antall øyne fordelt på år



3.2.7 Forekomst av ROP fordelt på sone og forekomst av pluss-sykdom

I løpet av studieperioden har man sett en reduksjon i andelen øyne med debut av ROP i sone 1 og en økning i andelen med debut i sone 2. Totalt sett var det i løpet av perioden 6,4% av øynene med ROP hvor sykdommen debuterte i sone 1, mens 87,2% debuterte i sone 2 og 6,4% i sone 3 (se tabell 7). I 2017 var det 3 (6%) av øynene med ROP som hadde pluss-sykdom, mens det i 2020 var 2 øyne (11,8%). Totalt utviklet 10 (6,3%) av øynene pluss-sykdom (se tabell 7).

Tabell 7: Totalt antall øyne med ROP fordelt på sone og pluss-sykdom. Andeler angitt i parentes, som prosenter. Verdier for hvert enkelt år fra 2017–2020, og alle årene samlet.

	2017	2018	2019	2020	2017-2020
Sone 1	8 (16%)	2 (3,0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (6,4%)
Sone 2	41 (82%)	64 (95,5%)	15 (68,2%)	16 (94,1%)	136 (87,2%)
Sone 3	1 (2,0%)	1 (1,5%)	7 (31,3%)	1 (5,9%)	10 (6,4%)
Pluss-sykdom	3 (6%)	5 (7%)	0 (0%)	2 (11,8%)	10 (6,3%)

3.2.8 Forekomst av ROP fordelt på type

Totalt sett var det mellom 2017-2020 12 (5,4%) av deltagerne i studien som utviklet type 1 og/eller type 2 ROP, der 11 av dem var gutter. Blant de med ROP var det 13,8% som hadde type 1 og/eller type 2 ROP. I løpet av studieperioden så man en redusert andel med type 1 ROP, mens insidensen av type 2 var varierende (se tabell 8). 10 av pasientene utviklet type 1 og/eller type 2 ROP på begge øyne. Blant de med type 1 og/eller type 2 var median GA 24+4,5 uker (23+4 til 27+4) og median FV 625 g (436 g til 1130 g). Av disse pasientene var det totalt fire tvillinger, resten var singelfødte. Syv av tolv pasienter fikk behandling, hvorav fire av de syv barna hadde type 1 ROP (se tabell 9).

Tabell 8: Antall og andel av pasienter med ROP som tilfredsstilte kriteriene for type 1 og type 2 ROP. Andeler angitt i parentes, som prosenter. Verdier for hvert enkelt år fra 2017–2020, og alle årene samlet.

Type ROP	2017	2018	2019	2020	Totalt
Type 1 ROP	2 (6,9%)	2 (5,7%)	0 (0%)	1 (0,9%)	5 (5,7%)
Type 2 ROP	3 (10,3%)	0 (0%)	3 (25%)	0 (0%)	6 (6,9%)
Type 1 og type 2 ROP	0 (0%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)
Totalt	5 (17,2%)	3 (8,6%)	3 (25%)	1 (0,9%)	12 (13,8%)

Tabell 9: Forekomst av type 1 og 2 ROP fordelt på pasienter, inkludert mulige risikofaktorer og behandling

Type	Kjønn	Median GA	Median FV	Behandling
ROP type 1	Gutt: 5 Jente: 0	24 + 4	650 g	4
ROP type 2	Gutt: 5 Jente: 1	24 + 3,5	517 g	2
ROP type 1 og 2	Gutt: 1 Jente: 0	27 + 4	1130 g	1
Totalt	Gutt: 11 Jente: 1	24 + 4,5	625 g	7

3.3 Debutsted av ROP

I løpet av studieperioden var det totalt syv (4,5%) av øynene med ROP hvor sykdommen debuterte nasalt, 120 (76,9%) av øynene hvor den debuterte temporalt og 29 øyne (18,6%) med debut både nasalt og temporalt. I 2019 debuterte alle med ROP temporalt (se tabell 10).

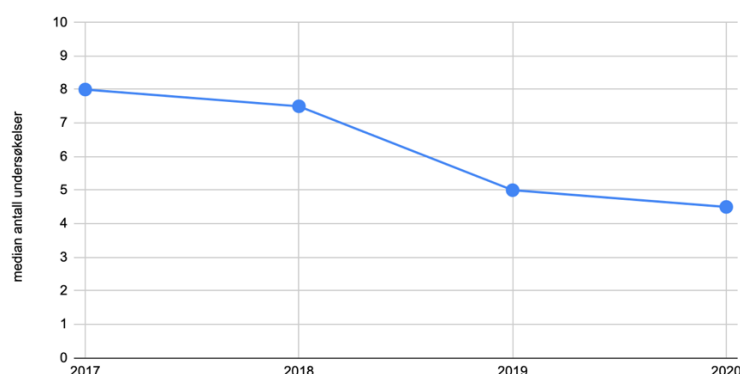
Tabell 10: Debutsted av ROP på retina fordelt på hvert enkelt år fra 2017–2020, og alle årene samlet. Andeler angitt i parentes, som prosenter.

	2017	2018	2019	2020	Totalt
Nasalt	5 (10,0%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (4,5%)
Temporalt	31 (62,0%)	56 (78,9%)	22 (100%)	11 (64,7%)	120 (76,9%)
Nasalt og temporalt	14 (28,0%)	9 (13,4%)	0 (0%)	6 (35,3%)	29 (18,6%)

3.4 Antall undersøkelser

I løpet av studieperioden ble det gjennomført totalt 1647 screeningundersøkelser, hvorav 1478 (89,7%) av dem ble gjort på barn med GA < 31 uker. Antall undersøkelser per år har gradvis blitt redusert fra 536 i 2017 til 319 i 2020 (se vedleggstabell 9). Median antall undersøkelser gjennomført på hvert barn i perioden var seks. Også denne har blitt redusert fra 8 i 2017 til 4,5 i 2020 (se diagram 8).

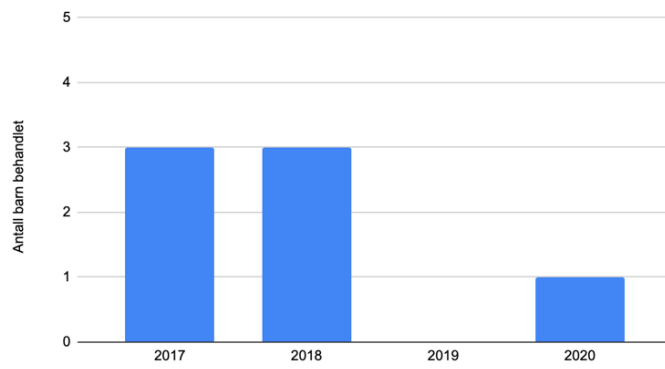
Diagram 8: Median antall undersøkelser gjennomført på hvert barn i perioden 2017-2020



3.5 Behandling

Blant de som ble screenet i studieperioden, var det kun syv (3,1%) pasienter som hadde behov for behandling (se diagram 9). De barna som fikk behandling, hadde median FV på 650 g, der den letteste veide 436 g og den tyngste veide 1130 g. Median GA blant de behandlede var 24+4 uker, der den yngste av dem hadde GA 23+4 uker og den eldste GA 27+4 uker. Fem av barna var singelfødte og to av barna var tvillinger. Alle som fikk behandling, var gutter. Seks av pasientene (85,7%) hadde ROP grad 3, mens den siste (14,3%) hadde ROP grad 2. Av de behandlede fikk seks behandling i perioden 2017-2018 og én av dem i perioden 2019-2020. Seks av de syv pasientene ble behandlet på begge øynene, hvorav én av dem fikk behandling to ganger på samme øye. De fem andre ble kun behandlet én gang. Den siste av de syv ble kun behandlet på ett øye.

Diagram 9: Antall barn behandlet for ROP mellom 2017-2021



4 Diskusjon

4.1 Deltagere

I denne studien så vi at det var en større andel gutter (59,6%) enn jenter (40,4%) blant deltagerne, noe som kan tyde på at det i den aktuelle regionen er flest gutter som fødes prematurt. I studien deltok det flere singelfødte enn tvillinger og trillinger, noe som var forventet da single fødsler er mye vanligere enn flerlingfødsler. Vi observerte likevel en betydelig høyere andel av tvillinger (24,7%) blant deltagerne i studien sammenlignet med andelen i befolkningen forøvrig, der tvillingfødsler utgjør 1,7% (28). Dette kan forklares av at prematuritet forekommer hyppigere blant tvillinger (50% av tvillingfødsler) enn blant singelfødte (4,9% av singelfødsler) (28).

4.2 Forekomst av ROP i minst ett øye og i totalt antall øyne

I studieperioden ble det sett en synkende insidens av ROP, hvor det i 2017 var 46,3% av pasientene som utviklet ROP, mens det i 2020 bare var 18,3%. Dersom man sammenligner forekomsten av ROP i minst ett øye og ROP i totalt antall øyne, ser man at disse to insidensene er omtrent like. Dette tyder på at de barna som utvikler ROP som regel utvikler sykdommen på begge øyne.

Årsaken til at man ser et fall i insidens kan ha flere forklaringer. På den ene siden kan det tenkes at behandling og oppfølging av pasientene på nyfødtintensivavdelingen har blitt bedre, med mer nøyaktig monitorering av oksygen, bedre medikamentell og/eller kirurgisk behandling, samt mer fokus på ernæring og vektoppgang. En svensk studie har blant annet vist at tilskudd av ulike fettsyrer kan redusere risikoen for alvorlig ROP (29). At stadig flere av de ekstremt premature (GA < 27 uker) overlever, kan tale for en økning i ROP, men hvis den postnatale behandlingen forbedres tilsvarende mer, kan det totalt sett ha ført til lavere forekomst av ROP.

På den andre siden var både median GA og FV blant deltagerne lavere i 2017 enn i 2020 (se tabell 4 og 6). Vi vet at begge disse parameterne er viktige risikofaktorer for ROP-utvikling. Man må derfor se resultatene våre i sammenheng med at barna som ble undersøkt i 2020,

både var tyngre og eldre ved fødsel enn det de var i 2017. Deltagerne i 2017 hadde med andre ord større risiko for ROP-utvikling enn det deltagerne i 2020 hadde. Dette kan tenkes å ha bidratt noe til reduksjonen i forekomst av ROP i denne tidsperioden. Det var høyest insidens av ROP i 2018 (59,2%) og en ville ut ifra dette kanskje forventet at deltagergruppen hadde lav GA og FV dette året. Til tross for dette var 2018 det året der deltagerne hadde høyest median GA (28+1 uker) og FV (1095 g) gjennom hele studieperioden. Dette taler for at det har vært en reell reduksjon i ROP-insidensen. Det er også andre faktorer som kan ha påvirket insidensen av ROP. En av disse er at ulike leger har undersøkt barna. Gradering av ROP vil til en viss grad være en subjektiv vurdering, som vil variere med legens erfaring og kliniske skjønn. Videre har vi en forholdsvis liten studiegruppe, som fører til at bare et lite antall undersøkelser kan ha utgjort en merkbar forskjell i resultatene.

I den norske registerstudien fra 2009-2017 ble det vist en stabil insidens av ROP, men regionale forskjeller i forekomst av alvorlig ROP (grad 3 eller mer). Studien er gjort på norske barn med GA < 28 uker og basert på data nyfødtelegene har lagt inn i NNK (21). Resultatene i denne studien skiller seg fra våre funn, der vi har sett en nedgang i den totale forekomsten av ROP og en redusert forekomst av alvorlig ROP fra 2018-2020. Det skal dog nevnes at studiene er gjort på ulike populasjoner, hvorav vår studiegruppe inkluderer barn med en høyere median GA og fra bare én region. Regionale ulikheter i insidens har blitt påvist i Sverige (4). Disse forskjellene har blant annet blitt knyttet til variasjoner i neonatal omsorg, spesielt i form av ulik oksygenbehandling (21). Lokale forskjeller i de ulike helsesektorene i Norge har enda ikke blitt kartlagt fullstendig og ville vært interessant å undersøke i en senere studie.

Også i SWEDROP-studien konkluderes det med at insidensen av ROP var lik gjennom studieperioden, men at de som utviklet sykdommen, hadde lavere GA og FV (4). Årsaken til at vi finner en synkende insidens av ROP i vår studie, kan ha bakgrunn i at vi ser på en mindre gruppe deltagere (223 vs 7249) og over færre år (4 vs 10) enn de har gjort i SWEDROP-studien. Enkelttilfeller og tilfeldigheter i en mindre studiepopulasjon vil i større grad innvirke på resultatene enn om man ser på en større gruppe. I tillegg har SWEDROP-studien samlet data fra ulike sentre i Sverige. Det er mulig å tenke at det også har vært variasjoner i ROP-insidens mellom disse sentrene. På den andre siden kan det tenkes at

forskjell i pre- og neonatal omsorg og/eller screening av ROP i Norge og Sverige kan ha ført til ulike insidenser.

4.3 GA og FV

Ser man på median GA hos barna med ROP, har denne blitt redusert fra 2018 til 2020 (se tabell 4). Til tross for en synkende trend fra 2018, var det i 2017 at man fant lavest median GA (25+6 uker) hos de med ROP. Mye av forskjellene mellom disse årene kan nok forklares av at det totale antallet deltagere i 2017 hadde median GA som var over én uke lavere enn det deltakerne hadde i 2020. Til tross for at median GA hos de med ROP var synkende fra 2018, ser man at median GA blant deltagerne økte i samme tidsperiode. Dette kan tyde på at det i de senere årene er stadig yngre premature som utvikler ROP. Tallene kan derfor indikere at den postnatale behandlingen av premature er bedre nå enn tidligere. Man kan likevel ikke utelukke at funnene er tilfeldige, ettersom studien har foregått over en kort periode med en relativt liten studiepopulasjon.

Median GA for barna med ROP var gjennom hele studieperioden 27+2 uker, noe som er langt under dagens alderskriterium for screening. Av deltagerne uten ROP så man at median GA var betydelig høyere (29+3,5 uker). I diagram 4 kommer det tydelig frem at forekomsten av ROP er sterkt avhengig av GA; jo høyere GA, jo lavere blir forekomsten. Det er påfallende at nesten 90% av alle med GA 23-24 uker hadde ROP, mens ingen barn > 32 uker hadde det. Dette tydeliggjør hvor viktig screening av barn med lav GA er, og viser samtidig at veldig få barn med høyere GA utvikler ROP.

Median FV var på samme måte som median GA, lavere hos de med ROP i 2017 enn i 2020. Dette kunne tyde på at stadig tyngre barn utvikler ROP. Funnene må likevel ses i sammenheng med at median FV hos deltagerne i 2017 nesten var 100 g lavere enn den var i 2020. Det vil derfor være mer hensiktsmessig å sammenligne FV hos de *med* ROP med FV hos de *uten* ROP. Når en gjør dette ser man at de uten ROP mellom 2017-2020 hadde en median FV på nesten 400 g mer enn det de med ROP hadde. Det var gjennomgående for alle årene at barna med ROP hadde lavere FV enn de uten ROP. Dette peker i retning av at lav FV, på samme måte som lav GA, er en viktig risikofaktor for utvikling av ROP. Disse

funnene samsvarer også med resultatene i SWEDROP-studien (4). Samlet sett forsterker dette teorien om at lav GA og FV er viktige risikofaktorer for utvikling av ROP også hos norske barn.

I den norske registerstudien fra 2009-2017 ble det konkludert med at GA var den risikofaktoren som hadde sterkest assosiasjon til utvikling av alvorlig ROP (21). Dette samstemmer godt med våre resultater, da man ser en tydelig reduksjon i forekomst av ROP ved økende GA (se diagram 4). Noe økende median GA blant deltagerne i løpet av studieperioden kan kanskje ha bidratt til lavere insidens av alvorlig ROP.

4.4 Kjønn

Det var flere gutter enn jenter med i studien vår, noe som er forventet ettersom studier indikerer at det å være gutt i seg selv er en risikofaktor for prematur fødsel (30). To tredeler av barna som utviklet ROP i studien, var gutter. Man så også at forekomsten av ROP var høyere blant guttene enn jentene. Samlet sett tyder dette på at gutter har en økt sannsynlighet for å utvikle ROP. Ettersom lav GA og FV er kjente risikofaktorer for ROP, er det viktig å ta hensyn til om median GA og FV hos de to kjønnene avviker betydelig fra hverandre. Dersom guttene som var med i studien, generelt sett var lettere og yngre, kan det være vanskeligere å avgjøre hvilke av faktorene som faktisk gir økt risiko for utvikling av sykdommen. I en senere studie kunne det vært interessant å gjøre statistiske beregninger av de ulike risikofaktorene for å få et klarere svar på dette.

4.5 Singel versus flerlingfødsel

Som nevnt over er risikoen for prematur fødsel betydelig større hos flerlinger enn singelfødte. Ettersom en prematur fødsel resulterer i lavere GA og FV, øker også risikoen for utvikling av ROP hos flerlinger. Resultatene våre viser at tvillinger har økt forekomst av ROP sammenlignet med singelfødte (se diagram 6). At vi ikke påviste større forskjell i forekomst mellom disse to gruppene, kan muligens forklares av relativt få deltagere i studien vår. En annen årsak kan være at den intrauterine veksten av fosteret vil være nokså lik hos singelfødte og flerlinger fram til og med 28. gestasjonsuke (15). Pluralitet hos de mest premature barna vil derfor ha mindre påvirkning på FV, og sekundært på forekomsten av ROP, sammenlignet med de som er født nærmere termin.

Ettersom median FV og GA blir lavere med høyere pluralitet (15), ville man forventet at forekomsten av ROP var enda høyere hos trillinger enn den var hos tvillinger. Overraskende nok var det ingen av trillingene som ble undersøkt i denne studien som utviklet ROP. Årsaken til dette er sannsynligvis at kun syv av deltagerne var trillinger. Det vil dermed kunne være en ren tilfeldighet at ingen av dem utviklet ROP. Dersom en hadde studert en større deltagergruppe, med et høyere antall trillinger, vil man anta at forekomsten hadde vært annerledes. Vi ville i et slikt tilfelle forvente at det blant trillinger var minst like høy, eller enda høyere forekomst av ROP som hos tvillinger.

I denne studien har vi ikke undersøkt om det å være flerling er en risikofaktor i seg selv for utvikling av ROP, eller om man ser en økt forekomst av ROP i disse gruppene på grunn av at de oftere har lavere GA og FV enn singelfødte. Dette kunne vært interessant å se nærmere på i en senere studie, som trolig vil kreve et langt høyere antall deltakere enn i vår studie.

4.6 Grad av ROP

I løpet av studieperioden så man en økende forekomst av ROP grad 0 blant deltagerne og derfor også en synkende forekomst av de øvrige ROP-gradene. Særlig nedgang var det i ROP grad 2 (se vedleggstabell 8 og diagram 7). Fra 2017 til 2018 var det en økning i andel øyne med ROP grad 1, men en reduksjon i andel med ROP grad 2. Dette kan skyldes en utvikling i retning av lavere forekomst av mer alvorlig grad av ROP. På den annen side kan det også tenkes at endringen skyldes ulik gradering blant leger med forskjellig erfaring.

I den norske registerstudien fra 2009-2017 ble det vist regionale forskjeller i insidens av alvorlig ROP (grad 3 eller mer) i Norge, med opptil fem ganger forskjell i odds for utvikling av alvorlig ROP mellom helseregionene (21). Dette samstemmer godt med våre resultater som viser en betydelig lavere insidens av alvorlig ROP blant deltagerne (4,0%), sammenliknet med det de fant i den nasjonale studien (13,1%) (21). Det må likevel tas i betraktning at studiepopulasjonene inkluderte barn med ulik GA. Dersom man i vår studie kun ser på barn med tilsvarende GA (< 28 uker), øker insidensen av alvorlig ROP til 10,6%. Etter at man har tatt høyde for GA kan det altså se ut til at det er en viss forskjell i insidensen av alvorlig ROP ved Ullevål sykehus sammenliknet med resten av landet. Ettersom resultatene ikke avviker så

mye fra hverandre, ville det i en senere studie vært nyttig å inkludere flere deltagere over en lengre periode for å få et mer presist svar.

Det kan være ulike årsaker til synkende forekomst av ROP i vårt materiale. På den ene siden kan det tenkes at reduksjonen har sammenheng med bedre pre- og neonatal omsorg i den aktuelle perioden. På den andre siden kan tenkes at resultatene fra de ulike årene varierer på grunn av forskjeller i screeningen. For eksempel kan det i noen tilfeller være vanskelig å bedømme de ulike gradene av sykdommen. Denne utfordringen kom til syne ved at leger i journalnotater i noen tilfeller hadde angitt graderingen i intervaller, f.eks. grad 1-2. I og med at vi i vår studie registrerte den høyeste graden i intervallet, vil våre tall kunne vise en mer alvorlig grad av ROP enn det reelt sett var. Det bør dog nevnes at det ved de mer alvorlige formene for ROP er funnene ved oftalmoskopi tydeligere. Det blir dermed mindre mulighet for feilvurderinger, noe som øker troverdigheten av resultatet. Muligheten for en subjektiv vurdering av sykdomsgrad belyser viktigheten av god opplæring og tydelige retningslinjer for screening av ROP. Dette er særlig viktig for å kunne sammenligne tall fra ulike helseforetak.

Ettersom AP-ROP og ROP grad 4 og 5 er de mest alvorlige formene av sykdommen, kan forekomsten av disse være et mål på kvaliteten av screening og behandling av ROP i en populasjon. I vårt materiale var det ingen av barna som ble undersøkt som hadde ROP grad 4, 5 eller AP-ROP i løpet av studieperioden. Dette kan indikere at screeningen som ble gjort påviste behandlingstrengende ROP i tide, slik at ingen rakk å utvikle de mest alvorlige formene. Det kan også tyde på at behandlingen av ROP var adekvat og ble gitt på riktig tidspunkt. Selv om antallet behandlede pasienter var lavt i vår gruppe, gir resultatene våre likevel grunn til å tro at både screeningen og behandlingen av ROP ved Ullevål sykehus er av god kvalitet.

4.7 Type

Når man ser på forekomst av ROP-typene, som er viktig diagnostisk faktor for videre screening og behandling, så man at andelen premature som oppfylte kriteriene for type 1 og/eller type 2 ROP var lav (5,4%). Insidensen av type 1 ROP ble gradvis redusert fra 2017-2019, men økte litt i 2020. Blant de som fylte kriteriene for type 1 og/eller type 2 var median GA 24+4 uker og median FV 650 g, noe som er langt under median GA og FV blant de som

ble screenet i løpet av studieperioden (se tabell 4 og 6). Den lave insidensen av type 1 og type 2 ROP forteller oss noe om hvor få pasienter som trenger behandling eller tettere oppfølging. Vi mener dette, sammen med lav median GA og FV hos de med type 1 og/eller type 2 ROP, er noe som bør tas i betraktning når man vurderer retningslinjer for screening. Som nevnt var 11 av 12 med type 1 og/eller type 2 ROP gutter, noe som peker i retning av at det å være gutt i seg selv øker risikoen for utvikling av mer alvorlig ROP.

4.8 Debutsted, sone og pluss-sykdom

Vi fant at ROP i de aller fleste tilfellene debuterte temporalt i retina (tabell 10). At ROP oftest debuterer temporalt, kan forventes ettersom de nasale karene utvikler seg før de temporale. Når det kommer til sone hadde flest øyne debut av ROP i sone 2 (87,2%), noe som tyder på at de fleste barna har en viss modning av retina ved debut av sykdommen. Det var få barn som hadde utvikling av pluss-sykdom i screeningen. Debut i en perifer sone og fravær av pluss-sykdom er begge positive prognostiske faktorer, og underbygger påstanden om at de færreste av barna som blir screenet ved Ullevål sykehus har et alvorlig sykdomsforløp.

4.9 Screeningundersøkelser

Antall screeningundersøkelser gikk gradvis ned fra 2017–2020. En nærliggende forklaring kan være at forekomsten av ROP sank i den samme perioden og at behovet for kontroller derfor ble mindre. På en annen side kan det også være at rutinene for hvor hyppig kontroller skal gjøres har endret seg i den samme perioden. Retningslinjer for hvor ofte kontrollene skal gjennomføres og når de skal avsluttes har ikke vært helt entydige. Noen leger vil for eksempel følge barnet hver uke hvis det er noen grad av ROP (eller oftere ved type 2 ROP), mens andre vil følge hver andre uke ved ROP grad 1. Noen avslutter kontrollene før terminalder er nådd (hvis det ikke er ROP), mens andre alltid følger barnet minst til terminalder. Hvor lenge og ofte kontrollene bør gjøres, avhenger også av hva GA og FV er, og hvor gammelt barnet er på det aktuelle tidspunktet. Det kan derfor diskuteres om man bør ha mer entydige retningslinjer for screeningintervall og -avslutning. Det har også blitt foreslått at å inkorporere risikofaktorer vil bedre screeningmetodene og forståelsen av patofysiologien. Noen forskere har utviklet algoritmer for beregning av risiko for å bedre forutse ROP (10). Ut ifra en slik algoritme kunne man videre funnet ut 1) hvem som bør inkluderes i screeningen, 2) når første screeningundersøkelse bør være, 3) hvor hyppig man bør utføre øyeundersøkelsene og 4) når

man kan og bør avslutte screeningen. Med en velutviklet algoritme, som helst har en sensitivitet på 100%, kunne man spare barnet for mange undersøkelser uten at det økte risikoen for å overse barn som ville utviklet sykdommen (10).

4.10 Behandling

I løpet av studieperioden var det kun syv barn som hadde behov for behandling av sin ROP, hvorav alle var gutter. Median GA for disse var 24+4 uker. Den eldste som mottok behandling hadde GA 27+4 uker, altså godt under dagens alderskriterium for screening. Det er også god klaring til et eventuelt nytt alderskriterium med $GA < 31$ uker. Ettersom forekomsten av ROP hos de med $GA > 31$ uker er lav, samt at det i løpet av fire år ikke har vært noen barn med $GA > 28$ uker som har fått behandling, mener vi at dagens screeningkriterier inkluderer for mange. Sannsynligheten for at barna som faktisk trenger behandling ikke fanges opp av screeningprogrammet er trolig svært liten, da de behandlede hadde en GA langt under det som kreves for å bli inkludert i screeningen. Dessuten så man at antall behandlede pasienter gikk ned til ingen i 2019 og til bare én i 2020. Dette kan ses på som et indirekte mål på forekomsten av alvorlig ROP, og at den har blitt redusert de senere årene. På bakgrunn av dette mener vi det er grunn til å vurdere om alderskriteriet for screening kan reduseres til $GA < 31$ uker.

At bare ett av barna som mottok behandling måtte behandles på nytt, kan tyde på at behandlingen av ROP er effektiv. Det gir også uttrykk for at vi i Norge er flinke til å fange opp de behandlingstrengende barna tidlig nok, slik at sykdommen ikke er kommet så langt og dermed er lettere å håndtere. Det ville vært interessant å se på hvilken behandling de syv barna har fått, og da særlig om det var forskjell i behandlingsvalg mellom det barnet som måtte behandles på nytt og de som ikke måtte det. I SWEDROP-studien fant de at tilbakefall etter behandling med laser var 25,7%, mens den med anti-VEGF var 66,7% (4). I den norske registerstudien fra 2009-2017 så man at det var et skifte fra rutinemessig bruk av laser som behandling, til mer bruk av anti-VEGF i løpet av studieperioden (21).

Ettersom en tredel av de med ROP i vår studie var jenter, var det noe overraskende at alle de som mottok behandling for ROP var gutter. I SWEDROP-studien var 57% av de nyfødte som fikk behandling, gutter og 43% jenter (4). Ut fra den svenske studien var det å forvente at

flere gutter enn jenter trengte behandling. Vi hadde likevel sett for oss at fordelingen mellom kjønnene i større grad skulle samsvare med forekomsten av ROP. Det at behandlingstrengende ROP bare forekom hos gutter, forsterker vår tidligere påstand om at det å være gutt ikke bare ser ut til å øke risikoen for prematuritet og ROP, men også risikoen for å utvikle en mer alvorlig form av sykdommen. Da tilfeldigheter vil kunne påvirke resultatene, bør man se på en større populasjon for å kunne si sikrere om det å være gutt er en reell risikofaktor for utvikling av behandlingstrengende ROP.

I og med at ROP i verste fall kan medføre blindhet, vil det ha store konsekvenser å overse barn med alvorlig ROP. Behandling for ROP gir i dag også meget gode resultater og er godt tilgjengelig i Norge. Vi mener derfor at det er viktig å ha en god buffer hvis man skal endre dagens screeningkriterier. Som nevnt vil det være noe usikkerhet knyttet til resultatene i vår studie og om de vil være representative for hele Norge fremover i tid. Resultatene i SWEDROP-studien forsterker dog funnene våre, da ingen med GA > 30 uker i denne studien ble behandlet for ROP i løpet av de 10 årene den tok for seg. Med unntak av ett barn var det ingen i Sverige med FV over 1250 g som trengte behandling (4). Til sammenligning var det tyngste behandlede barnet i vår studie 1130 g.

4.11 Nye screeningkriterier

I vår oppgave har vi sett på dagens screeningkriterier og vurdert om det er forsvarlig å redusere alderskriteriet med én uke, fra GA < 32 uker til GA < 31 uker. Å kutte ned på antall screeningundersøkelser kan både skåne premature barn for unødvendig belastning, samt være ressursbesparende for helsevesenet. Ulempen er naturligvis risikoen for redusert syn eller blindhet som følge av uoppdaget ROP.

Det er mye man må ta hensyn til ved en eventuell endring av kriteriene, da man optimalt sett ønsker å screene alle som utvikler sykdommen, uten å inkludere mange friske. Av de undersøkte var det totalt sett 42 barn med GA \geq 31 uker, hvorav kun seks utviklet ROP og ingen av dem trengte behandling. Med andre ord inkluderer dagens screeningprogram en stor andel barn som aldri ville utviklet sykdommen og en enda større andel som ikke trenger behandling. Ettersom gruppen med GA 31-32 uker utgjorde den nest største deltagergruppen i vår studie, er det tydelig at det å senke alderskriteriet fra GA < 32 uker til GA < 31 uker

kunne utgjort en forskjell i antall barn som blir undersøkt (se diagram 3). Bare i løpet av de fire årene studien pågikk hadde man med dette redusert antall deltagere fra 215 til 181, noe som tilsvarer en reduksjon på 16%. Ser man på totalt antall screeningundersøkelser ville man ved å senke alderskriteriet spart 169 undersøkelser, noe som utgjør 10,3% av alle undersøkelsene utført i løpet av 2017-2020 (se vedleggstabell 9). Ved første øyekast virker dette kanskje ikke som så mye, men det er viktig å ta i betraktning at disse tallene kun er basert på undersøkelser utført på pasienter ved Ullevål sykehus over en kort periode. På landsbasis vil det over en lengre periode være snakk om et mye høyere antall undersøkelser. Dette vil kunne frigjøre mange ressurser, være mer kostnadseffektivt og hindre unødvendig belastning på mange barn i en sårbar fase av livet.

Alle med ROP i perioden 2017-2020 hadde GA < 32 uker og ble dermed fanget opp med dagens screeningkriterier. Dersom alderskriteriet hadde blitt redusert til GA < 31 uker, ville seks av de 87 med ROP (6,9%) falt utenfor screeningen. Blant disse seks hadde fem ROP grad 1 og det siste barnet hadde ROP grad 2. Ettersom sykdommen spontant gikk i regress, hadde det heller ingen behandlingsmessig konsekvens at disse barna ble inkludert i screeningen. Utover dette bør det også tas i betraktning at fem av de seks barna var tvillinger og dermed allerede hadde en økt risiko for ROP-utvikling. Dette kunne ført til at de, til tross for et nytt alderskriterium, likevel hadde blitt inkludert i screeningprogrammet. Derfor ville det sannsynligvis være en veldig liten andel av de med ROP som faktisk hadde falt utenfor screeningen.

Våre funn samsvarer godt med resultatene i SWEDROP-studien. Ettersom denne studien har foregått over en 10-års periode og med mange flere deltagere enn i vår studie, vil funnene fra Sverige være nyttige i evaluering av den norske ROP-screening. I Sverige har de hatt en trinnvis nedgang fra screening av alle med GA < 33 uker (basert på studie fra 1993), til < 31 uker (i dag). I Sverige vurderer man nå å redusere GA for screening med ytterligere én uke. Resultatene våre samsvarer med de i SWEDROP-studien og vi anser det dermed som hensiktsmessig å vurdere en reduksjon av alderskriteriet med én gestasjonsuke i Norge, slik de har gjort i Sverige (12).

4.12 Svakheter ved vår studie

Ettersom denne studien kun har foregått systematisk i fire år, er det vanskelig å si om resultatene våre er pålitelige eller om det er tilfeldige trender vi har registrert. Hadde studien pågått over en lenger tidsperiode, ville tilfeldigheter i materialet i mindre grad påvirket resultatene og vi kunne med større sikkerhet konkludert med at funnene var reelle. For sikrere å avgjøre om funnene våre er tilfeldige eller ikke, kunne man også gjort statistiske beregninger. Disse ville gitt en mer objektiv tolkning av resultatene og mulighet til å fastslå om funnene var signifikante. I og med at vi ikke har gjennomført statistiske analyser i vår studie, vil det kunne åpne for mer subjektive tolkninger av resultatene. Tidligere forskning underbygger dog resultatene i vår studie.

Deltagerne i studien vår hører alle til det samme geografiske området. Det er på bakgrunn av dette vanskelig å si om tallene ville sett annerledes ut i andre deler av landet. Man bør derfor være noe forsiktig med å trekke generelle slutninger om forekomst og risikofaktorer for ROP i resten av Norge ut fra våre tall. På en annen side er pasienter med en variert etnisk og kulturell bakgrunn innlagt på Ullevål sykehus. Våre tall understøttes også av SWEDROP-studien, som har foregått over en betydelig lenger tidsperiode og med mange flere deltagere. Til tross for dette ble det selv i den svenske studien diskutert om datamengden var for liten.

En annen svakhet ved vår studie er at resultatene er basert på funn fra øyeundersøkelser som er gjort under ulike betingelser og av ulike leger. En del av dataene, særlig fra første del av studieperioden, ble skrevet som vanlige journalnotater i tekstformat. Det ble dermed ikke en systematisert oppsamling av data i denne perioden, noe som kunne åpne for subjektiv tolkning av resultatene. Det bør likevel nevnes at størsteparten av dataen ble organisert i standardiserte tabeller, som sikret en likere rapportering av funnene.

Når det kommer til registrering av dataene og de videre beregningene av disse, ble dette i all hovedsak gjort manuelt. Dette har i større grad åpnet for menneskelige feil enn hvis prosessen hadde vært automatisert. Programvaren for uthenting av data, som vi egentlig skulle hatt tilgjengelig under dette prosjektet, er for øvrig installert nå, noe som vil gjøre det lettere og mer presist å bruke data fra ROP-registeret i fremtidig forskning på temaet.

5 Konklusjon

Vi har i denne oppgaven kartlagt forekomst, karakteristika og risikofaktorer for ROP ved Ullevål sykehus i perioden 01.01.2017 til 31.12.2020. Resultatene viste at forekomsten av ROP har sunket fra 2018-2020, samt at en større andel av de med påvist ROP hadde grad 1 og en lavere andel grad 2 i denne perioden. Ingen av deltagerne hadde ROP grad 4, 5 eller AP-ROP. Det var gjennomgående for alle årene at de med ROP hadde lavere median GA og FV enn de uten ROP. Man så også at forekomsten av ROP var høyere jo lavere GA barna hadde (se diagram 4). Samlet sett peker dette i retning av at lav GA og FV er viktige risikofaktorer for utvikling av ROP. Funnene gjort i studien kan også tyde på at både det å være gutt og det å være tvilling gir økt risiko for prematur fødsel, utvikling av ROP og behov for behandling av sykdommen.

Det er viktig at et screeningprogram revideres i takt med endret forekomst og alvorlighetsgrad av en sykdom. For å avgjøre om en endring av de norske screeningkriteriene for ROP vil være hensiktsmessig, må man se på risikoen versus nytten av å endre dagens kriterier. Resultatene våre viste en reduksjon i forekomst, mindre alvorlig ROP og færre behandlede barn fra 2018-2020. Utover dette så vi at de barna som utviklet en behandlingstrengende sykdom hadde GA som var langt under dagens screeningkriterier. Basert på våre tall mener vi derfor at risikoen for at barn med $GA > 31$ uker utvikler behandlingstrengende ROP, må vektlegges mindre enn den potensielle gevinsten av å unnlate å screene disse barna. Nyttan av en slik revidering vil både være å skåne premature barn for unødvendig belastning, samt frigjøre ressurser i et allerede presset helsevesen. I et samfunnsøkonomisk perspektiv vil det også være fordelaktig å endre dagens screeningprogram. Sverige har justert sine screeningkriterier i takt med forskning gjort på ROP og går stadig mot et mer restriktivt screeningprogram med lavere alderskriterium. Ettersom SWEDROP-studien omfatter en pasientpopulasjon som er relativt lik den vi har studert, mener vi at det bør være forsvarlig og hensiktsmessig at Norge også følger trenden mot et mer restriktivt screeningprogram. På bakgrunn av dette mener vi at det kan være nyttig å senke alderskriteriet fra $GA < 32$ uker til $GA < 31$ uker, men fortsatt inkludere eldre barn dersom de har andre risikofaktorer. På den måten undersøkes færre barn, samtidig som de med økt risiko for utvikling av sykdommen fortsatt blir inkludert i screeningprogrammet.

Deler av oppgaven vår gikk også ut på å utfylle ROP-modulen i NNK. Selv om vi i denne studien ikke har tall fra hele Norge, vil den likevel være viktig for å kvalitetssikre det norske screeningprogrammet, ettersom det er den første studien basert på tall hentet fra ROP-registeret. Tidligere har screeningkriterier og risikoprofiler først og fremst vært basert på resultater fra andre land med lignende helsevesen og befolkning. Ettersom vår studie er basert på resultater fra en liten pasientpopulasjon over en kort periode, ville det senere vært interessant å se hvordan utviklingen av ROP fortsatte på landsbasis. Ettersom vi nå har et ROP-register tilgjengelig, vil det være lettere å legge resultatene fra øyeundersøkelsene direkte inn i registeret. Dette vil gjøre forskning på feltet mye mindre tidkrevende, ettersom all dataene vil være på samme sted. At dataene fra ROP-undersøkelsene i Norge har blitt mer tilgjengelige, vil potensielt kunne øke interessen for videre forskning på feltet.

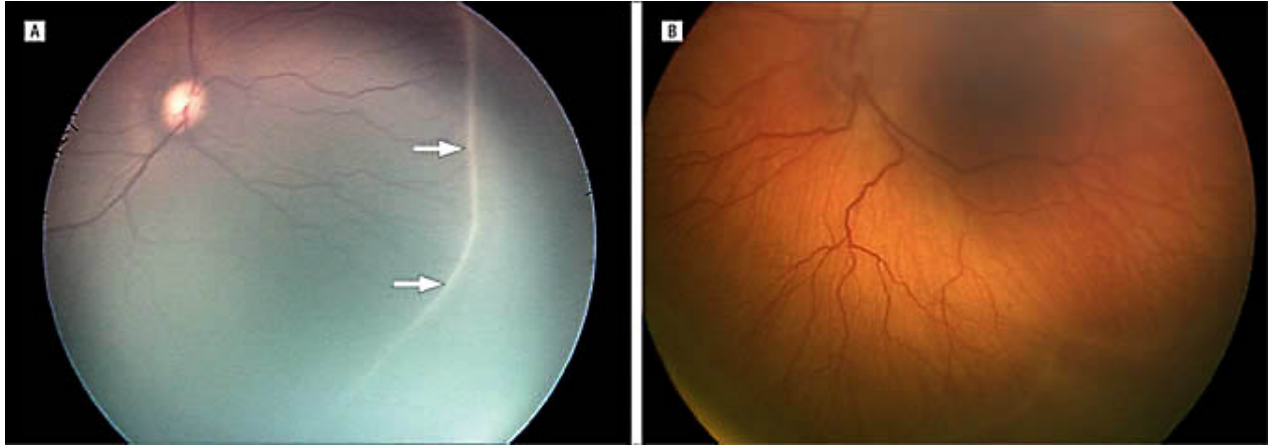
Litteraturliste

1. Trond M, Bjørg H. Faglige retningslinjer for oppfølging av for tidlig fødte barn. Oslo; 2007.
2. barnelegeforening N. Definisjoner og forkortelser innen Nyfødttmedisin [cited 2022 20/1]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=11574&menuitemkeylev2=12799&key=271300>.
3. Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*. 2004;114(5):1362-4.
4. Holmström G, Hellström A, Gränse L, Saric M, Sunnqvist B, Wallin A, et al. New modifications of Swedish ROP guidelines based on 10-year data from the SWEDROP register. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(7):943-9.
5. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. *N C Med J*. 2017;78(2):124-8.
6. Thomas L. Classification of ROP. In: B. AK, S. PD, editors. *Retinopathy of Prematurity*. 1 ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017. p. 13-8.
7. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J aapos*. 2013;17(3):229-34.
8. Forening No. Retningslinjer for screening av retinopathi hos premature: Helsebiblioteket; [cited 2021 22/1]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/smabarnsoftalmologi/retningslinjer-for-screening-av-retinopathi-hos-premature>.
9. Elizabeth HM. Pathophysiology of ROP. In: B. AK, S. PD, editors. *Retinopathy of Prematurity*. 1 ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017. p. 1-11.
10. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):618-37.
11. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1551-9.
12. M. WC, L. EA, R. FA. Retinopathy of Prematurity Screening — Current and Future Considerations. In: B. AK, S. PD, editors. *Retinopathy of Prematurity*. 1 ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017. p. 19-23.
13. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017;84(12):930-6.
14. Lin L, Binenbaum G. Postnatal weight gain and retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol*. 2019;43(6):352-9.
15. Shinwell ES, Haklai T, Eventov-Friedman S. Outcomes of multiples. *Neonatology*. 2009;95(1):6-14.
16. Blumenfeld LC, Siatkowski RM, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. Retinopathy of prematurity in multiple-gestation pregnancies. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(2):197-203.
17. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(12):1538-44.
18. 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 in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1572-6.

19. Yang MB, Rao S, Copenhagen DR, Lang RA. Length of day during early gestation as a predictor of risk for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2706-13.
20. kvalitetsregistre Nsfm. Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister [Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/register/skade-og-intensiv-barn/norsk-nyfodtmedisinsk-kvalitetsregister>].
21. Grottenberg BG, Korseth KM, Follestad T, Stensvold HJ, Støen R, Austeng D. Stable incidence but regional differences in retinopathy of prematurity in Norway from 2009 to 2017. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(3):299-305.
22. Broxterman EC, Hug DA. Retinopathy of Prematurity: A Review of Current Screening Guidelines and Treatment Options. *Mo Med*. 2016;113(3):187-90.
23. Prematurity MoaICoRo. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9.
24. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9.
25. Katoch D, Dogra MR, Aggarwal K, Sanghi G, Samanta R, Handa S, et al. Posterior zone I retinopathy of prematurity: spectrum of disease and outcome after laser treatment. *Can J Ophthalmol*. 2019;54(1):87-93.
26. S. PD, B. AK. Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity. In: B. AK, S. PD, editors. *Retinopathy of Prematurity*. 1 ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017. p. 71-8.
27. Folkehelseinstituttet. Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister [27/1-22]. Available from: <https://helsedata-test02.qa.nhn.no/no/forvaltere/folkehelseinstituttet/norsk-nyfodtmedisinsk-kvalitetsregister2/>.
28. Macsali E, Stagenes, Juliusson, Askeland, Iversen. Tvillingfødsler i Norge gjennom de 10 siste år FHI.no: FHI; 2021 [20/1-22]. Available from: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/mfr/tvillingfodsler-i-norge-gjennom-de-10-siste-ar/>.
29. Hellström A, Nilsson AK, Wackernagel D, Pivodic A, Vanpee M, Sjöbom U, et al. Effect of Enteral Lipid Supplement on Severe Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175(4):359-67.
30. Günther V, Alkatout I, Stein A, Maass N, Strauss A, Voigt M. Impact of smoking and fetal gender on preterm delivery. *J Dev Orig Health Dis*. 2021;12(4):632-7.

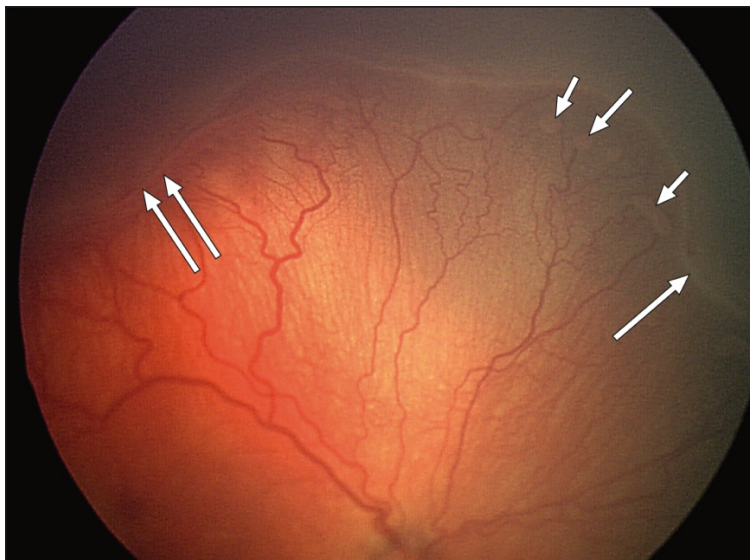
Vedlegg

Vedlegg 1: ROP grad 1.



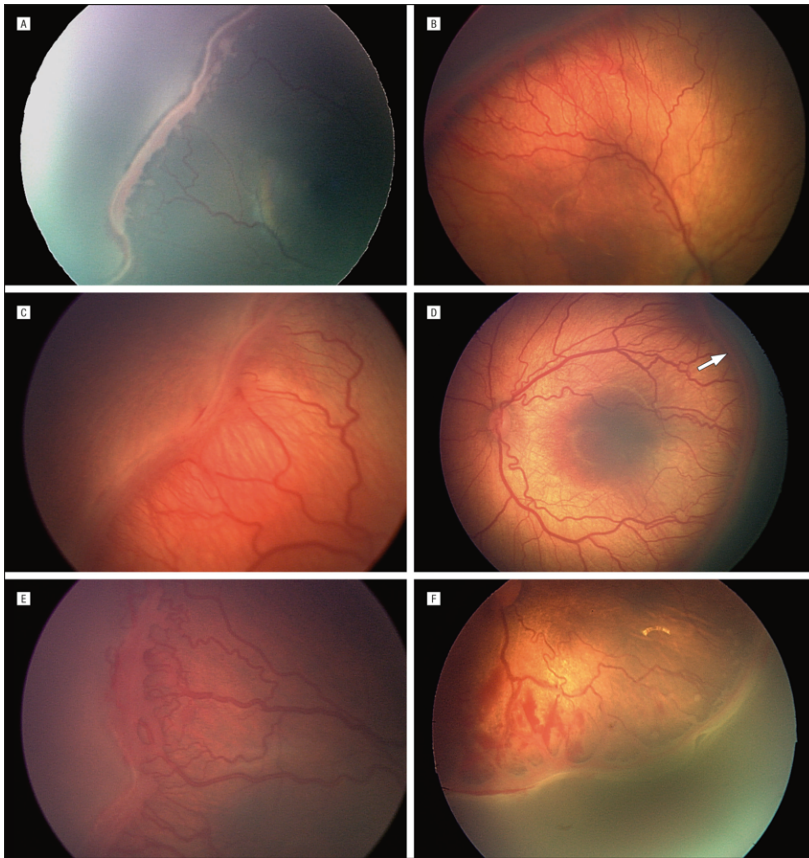
19. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.

Vedlegg 2: ROP grad 2



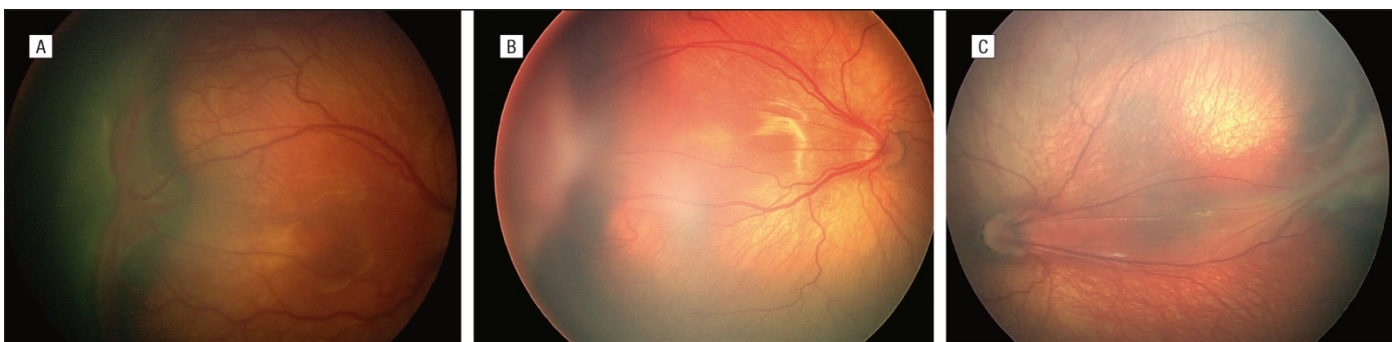
19. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.

Vedlegg 3: ROP grad 3



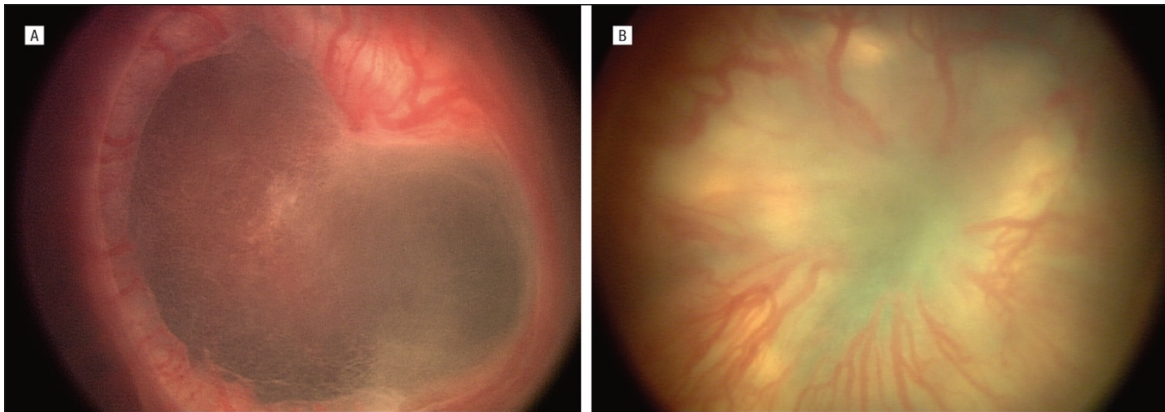
19. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.

Vedlegg 4: ROP grad 4



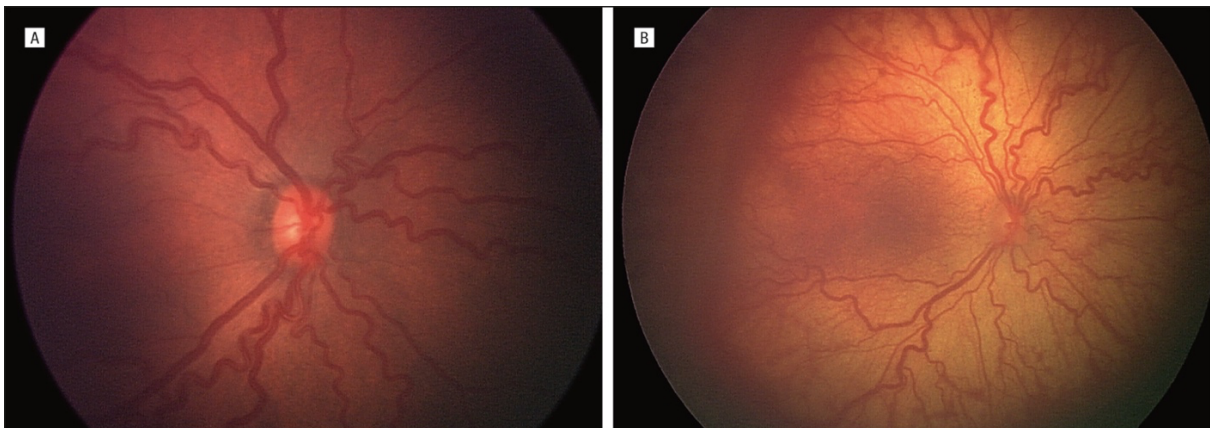
19. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.

Vedlegg 5: ROP grad 5



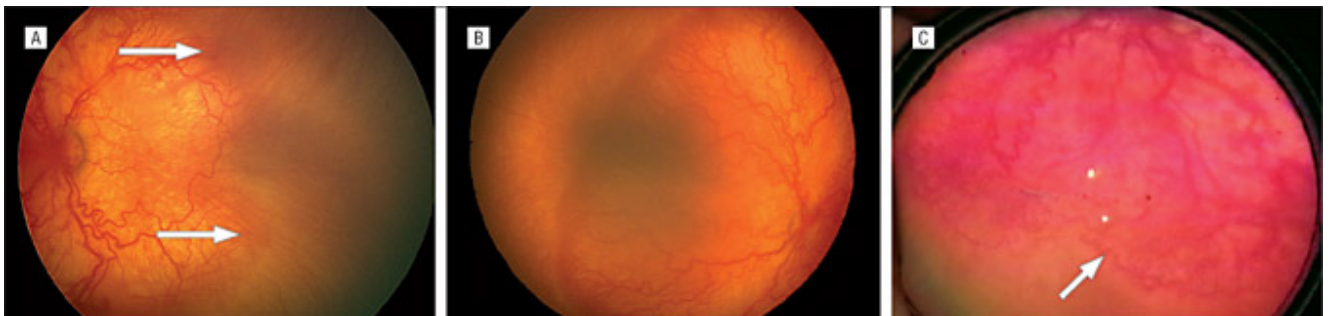
19. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.

Vedlegg 6: pluss-sykdom



19. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.

Vedlegg 7: AP-ROP



19. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.

Vedlegg 9: Screeningprotokollen i ROP-registeret

ROP REGISTER

Kjønn: **Gutt** Pluralitet: **Singel** Mc

Neo pasient

Screeningprotokoll

Totalt ant. øyeundersøkelser Registrering er komplett

Dato for første undersøkelse

Dato for siste undersøkelse

Høyre øye

Høyeste ROP grad 0 1 2 3 4A 4B 5 APROP

Sone I II III

Pluss sykdom Ja Nei

ROP type 1 2

TEMPORALT NASALT OG TEMPORALT

TYPE 1

Sone I, ROP med pluss sykdom

Sone I, ROP 3 uten pluss sykdom

Sone II, ROP 2 eller 3 med pluss sykdom

TYPE 2

Sone I, ROP 1 eller 2 uten pluss sykdom

Sone II, ROP 3 uten pluss sykdom

Merknad

Venstre øye

Høyeste ROP grad 0 1 2 3 4A 4B 5 APROP

Sone I II III

Pluss sykdom Ja Nei

ROP type 1 2

Debutsted NASALT TEMPORALT NASALT OG TEMPORALT

Debutdato ROP 1

Debutdato ROP 2

Debutdato ROP 3

Debutdato ROP 4

Debutdato ROP 5

Debutdato APROP

Merknad

Vedlegg 10: Behandlingsprotokollen i ROP-registeret

Kjønn: **Gutt** Pluralitet: **Singel** Mor:

Neo pasient

Ny behandlingsprotokoll

Behandlingsdato

Registrering er komplett

Høyre øye

Metode LASER CRYO LASER + CRYO anti VEGF LASER + anti VEGF VITREKTOMI ANNET

ROP grad 0 1 2 3 4A 4B 5 APROP

Sone I II III

Pluss sykdom Ja Nei

ROP type 1 2

Merknad

Venstre øye

Metode LASER CRYO LASER + CRYO anti VEGF LASER + anti VEGF VITREKTOMI ANNET

anti-VEGF preparat Ranibizumab Bevacizumab Annet

ROP grad 0 1 2 3 4A 4B 5 APROP

Sone I II III

Pluss sykdom Ja Nei

ROP type 1 2

Merknad

Vedleggstabell 1: Antall og andel deltagere fordelt på kjønn

Kjønn	Antall	Andel (%)
Gutter	133	59,6
Jenter	90	40,4

Vedleggstabell 2: Antall og andel deltagere fordelt på pluralitet

Pluralitet	Antall	Andel (%)
Singelfødt	161	72,2
Tvilling	55	24,7
Trilling	7	3,1

Vedleggstabell 3: Antall og andel deltagere fordelt på gestasjonsalder

Gestasjonsalder (uker)											
GA	<23	23-24	24-25	25-26	26-27	27-28	28-29	29-30	30-31	31-32	>32
Antall	0	8	15	18	17	27	30	30	36	34	8
Andel (%)	0	3,6	6,7	8,1	7,6	12,1	13,5	13,5	16,1	15,5	3,6

Vedleggstabell 4: Forekomst av ROP i ulike gestasjonsaldre

Gestasjonsalder (uker)											
	<23	23-24	24-25	25-26	26-27	27-28	28-29	29-30	30-31	31-32	>32
Antall	0	7	12	11	9	12	11	9	10	6	0
Andel (%)*	0	87,5	80,0	61,1	52,9	44,4	36,7	30,0	27,8	17,6	0

*Andel av de i den gitte aldersgruppa som utviklet ROP

Vedleggstabell 5: Forekomst av ROP fordelt på kjønn

	Antall	Andel av barna med ROP
Jenter m/ROP	32	36,8%
Gutter m/ROP	55	63,2%

Vedleggstabell 6: Forekomst av ROP fordelt på pluralitet

Deltagere med ROP	Antall	Andel av de med ROP
Singelfødt	63	72,4%
Tvillinger	24	27,6%
Trillinger	0	0%

Vedleggstabell 7: Totalt antall pasienter med fordelt på ROP-grad.

Høyeste grad av ROP	2017	2018	2019	2020	Totalt
ROP grad 0	25 (46,3%)	25 (41,7%)	37 (75,5%)	49 (81,7%)	136 (61,0%)
ROP grad 1	11 (20,4%)	22 (36,7%)	7 (14,3%)	5 (8,3%)	45 (20,2%)
ROP grad 2	16 (30,0%)	10 (16,7%)	2 (4,1%)	5 (8,3%)	33 (14,2%)
ROP grad 3	2 (4,0%)	3 (5,0%)	3 (6,1%)	1 (1,7%)	9 (4,0%)
ROP grad 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ROP grad 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AP-ROP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Vedleggstabell 8: Totalt antall øyne fordelt på ROP-grad

	2017	2018	2019	2020	Totalt
ROP grad 0	58 (53,7%)	53 (44,2%)	76 (77,6%)	103 (85,8%)	290 (65%)
ROP grad 1	19 (17,6%)	46 (38,3%)	13 (13,3%)	8 (6,7%)	86 (19,3%)
ROP grad 2	28 (25,9%)	15 (12,5%)	5 (5,1%)	7 (5,8%)	55 (12,3%)
ROP grad 3	3 (2,8%)	6 (5,0%)	4 (4,1%)	2 (1,7%)	15 (3,4%)
ROP grad 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ROP grad 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AP-ROP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Vedleggstabell 9: Undersøkelser

	2017	2018	2019	2020	Totalt
Antall undersøkelser gjennomført	536	478	314	319	1647
Median antall undersøkelser per pasient	8	7,5	5	4,5	6
Antall undersøkelser på barn med GA <31	502	402	291	283	1478