

Reija Fagerholm ja Eija Vesti

Keskosen retinopatia – riskitekijöiden tunnistamisesta hoitosuosituksiin

Keskosen retinopatia on proliferatiivinen verkkokalvosairaus, jota todetaan vain ennenaikaisena syntyneillä lapsilla. Keskosen retinopatiassa verkkokalvon verisuonituksen kasvu häiriintyy ja johtaa keskosen retinopatiale ominaisiin, hapenpuutteen käynnistämiin tautimuutoksiin, joista pahimmillaan voi seurata verkkokalvon irtauma. Sairauden patogeneesiä on tutkittu viime vuosina runsaasti, ja tyypillisimpiä sairaudelle altistavia riskitekijöitä ovat hyperoksemia, pienet insuliininkaltaisen kasvutekijän 1 (IGF-1) pitoisuudet sekä pienipainoisuus raskausviikkoihin nähden. Hoitomuodoksi on nykyisin vakiintunut perifeerisen verkkokalvon laserhoito. Viime vuosina on tutkittu lasiaiseen annettavia endoteelikasvutekijän (VEGF) estäjiä, joilla verkkokalvon hapenpuutetta olisi mahdollista hoitaa perifeeristä verkkokalvoa tuhoamatta. Seulonnalla pyritään tunnistamaan keskosen retinopatian tautimuutokset riittävän varhain, jotta hoidolla voidaan ehkäistä näkökyvyn menetys. Vastasyntyneisyyskauden jälkeen suurimmalla osalla keskosen retinopatiaa sairastaneista lapsista näkökyky onkin hyvä, joskin erityisesti vaikeasteiseen keskosen retinopatiaan liittyy edelleen näköongelmien kohonnut riski.

Keskosen retinopatia (retinopathy of prematurity, ROP) on verkkokalvon verisuonituksen kehittymisen keskeytymisestä johtuva monitekijäinen sairaus, jonka syntymekanismia ja riskitekijöitä on vasta viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana alettu ymmärtää paremmin. Keskosen retinopatiaa tavataan vain ennenaikaisena syntyneillä lapsilla, ja sairauden esiintyvyyden on todettu vaihtelevan keskosten tehohoidon laadun ja valtioiden sosioekonomisen tilanteen mukaan (1). Esiintyvyyden on todettu lisääntyneen maissa, joissa erittäin ennenaikaisena syntyneiden keskosten selviytyminen on parantunut nykyaikaisen tehohoidon ansiosta (2). Ennen raskausviikkoa 28 syntyneillä keskosilla on erityisen suuri riski sairastua vaikeasteiseen keskosen retinopatiaan (3).

Suomessa keskosen retinopatian esiintyvyyttä on yleisimmin kartoitettu keskostutkimusten yhteydessä. Vuosina 1996–1997 alle 1 000 gramman painoisena ja raskausviikon 22 jälkeen syntyneistä 211 keskosesta vaikeasteinen keskosen retinopatia todettiin 9 %:lla ja vuosina 1999–2000 syntyneistä 219 keskosesta 5 %:lla (4). Vuosina 2000–2004 keskuksija yliopistosairaaloissamme ennen raskausviikkoa 32 syntyneistä tai enintään 1 500 grammaa painaneista keskosista 220:llä todettiin verkkokalvomuutoksia, ja heistä 98 %:lla diagnosoitiin keskosen retinopatia (5). Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen näkövammarekisteriin oli vuoden 2014 lopussa kirjattu yhteensä 201 keskosen retinopatian vuoksi näkövammaista potilasta.

asteinen keskosen retinopatia todettiin 9 %:lla ja vuosina 1999–2000 syntyneistä 219 keskosesta 5 %:lla (4). Vuosina 2000–2004 keskuksija yliopistosairaaloissamme ennen raskausviikkoa 32 syntyneistä tai enintään 1 500 grammaa painaneista keskosista 220:llä todettiin verkkokalvomuutoksia, ja heistä 98 %:lla diagnosoitiin keskosen retinopatia (5). Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen näkövammarekisteriin oli vuoden 2014 lopussa kirjattu yhteensä 201 keskosen retinopatian vuoksi näkövammaista potilasta.

TIETOLAATIKKO. Ennenaikaisuuteen liittyviä määritelmiä.

Keskonen	Ennen raskausviikkoa 37 + 0 syntynyt lapsi
Erittäin ennenaikainen keskonen	Ennen raskausviikkoa 28 + 0 syntynyt lapsi
Erittäin pienipainoinen keskonen (ELBW)	Syntyessään alle 1 000 g painava keskonen
Small for gestational age	Raskauden keston nähden pienipainoinen keskonen (SGA)

Verkkokalvon verisuonituksen normaali kehitys

Verkkokalvon verisuonituksen kehittyminen alkaa raskausviikoilla 14–15, jolloin verisuonet kasvavat näköhermon nystystä kohti perifeeristä verkkokalvoa. Verisuonituksen kehittyminen jatkuu aina syntymään asti. Verisuonten kasvu on tarkasti säädeltyä, ja siihen vaikuttavat verkkokalvon hermosolujen kehitys sekä niiden metabolinen aktiivisuus ja hapenkulutus. Hermosolujen metabolisen aktiivisuuden lisääntyessä niiden ympärille muodostuu hapenpuutteesta kärsivä alue, jolloin astrocytytit alkavat erittää endoteelikasvutekijää (VEGF), joka kiihdyttää endoteelisolujen kasvua sekä verisuonten muodostumista alueelle. Verisuonten muodostuminen lievittää alueen hapenpuutetta, minkä seurauksena endoteelikasvutekijän pitoisuus pienenee. Fovean alueelle verisuonitusta ei kuitenkaan kehity, ja sen verisuonet on täysin rajautunut raskausviikkoon 28 mennessä. Raskausviikolla 36 verisuonitus on kehittynyt verkkokalvon nasaaliseen osaan asti, ja raskausviikolla 40 verisuonituksen kehittyminen on päättynyt myös verkkokalvon temporaalisessa osassa.

Keskosen retinopatian synty

Ennenaikainen syntymä pysäyttää verkkokalvon verisuonituksen normaalin kehityksen, mikä altistaa keskosen retinopatialle. Syntymän jälkeen keskonen joutuu sopeutumaan kohdun ulkopuoliseen maailmaan ja happipitoisuuden muutokseen. Happiosapaine voi kohdussa olla raskauden toisen kolmanneksen aikana jopa 6,7 kPa (50 mmHg) alempi kuin huoneilmassa. Tämä johtaa väistämättä hyperoksemiaan keskosen synnyttyä, vaikka lisähappea ei annettaisikaan. Hyperoksemian on todettu pysäyttävän verisuonten kasvun sekä koe-eläimillä että ihmisillä. Tätä verkkokalvon verisuonten kasvun pysäyttämistä kutsutaan keskosen retinopatian ensimmäiseksi vaiheeksi. Hyperoksemian seurauksena erytropoietiiniin ja endoteelikasvutekijän vaikutus verkkokalvon verisuoniin vähenee, mikä johtaa niiden kasvun pysähtymiseen ja jo kehittyneiden verisuonten määrän vähentymiseen verkkokalvolla (6).

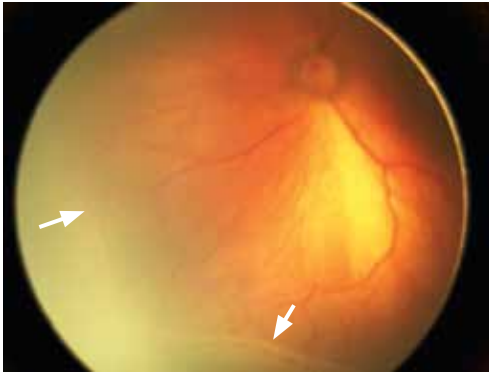
Toisessa vaiheessa metabolisesti aktiivinen verkkokalvo muuttuu hypokseemiseksi, ja etenkin perifeeriset verkkokalvon osat jäävät tällöin huonosti verisuonittuneiksi. Hapenpuutteen seurauksena erytropoietiini- ja VEGF-pitoisuudet lisääntyvät, mikä johtaa verkkokalvon verisuonten uudiskasvuun. Kasvatavat uudisverisuonet vuotavat herkästi, eikä niiden kautta kulje riittävästi verta verkkokalvon soluille. Ilman hoitoa tilanne johtaa keskosen retinopatialle ominaisiin tautimuutoksiin, jotka etenevät verkkokalvon irtaumaksi. Monilla keskosen retinopatiaa sairastavilla vastasyntyneillä tauti voi kuitenkin spontaanisti rauhoittua ja verkkokalvon verisuonitus muodostua lähes normaaliksi. Keskosen retinopatian etenemiseen ensimmäisestä vaiheesta toiseen vaiheeseen näyttää vaikuttavan enemmän raskauden kesto (gestaatioikä) kuin keskosen syntymänjälkeinen ikä. Erittäin ennenaikaiset keskoset muodostavat usein poikkeuksen, ja heillä verisuonituksen kasvu pysähtyy aiemmin kuin myöhemmin syntyneillä keskosilla (6,7).

Vaikeusasteen luokittelu

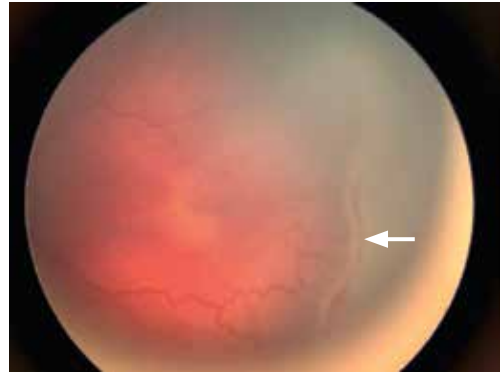
Keskosen retinopatian vaikeusasteen luokittelu perustuu uudisverisuonituksen kehittymiseen verkkokalvolle. Sairaus luokitellaan viiteen vaikeusasteeseen, lievimmästä vaikeimpaan tautimuotoon, ja tyypillisesti keskosen retinopatia

TAULUKKO 1. Keskosen retinopatian vaikeusasteen luokittelu (8).

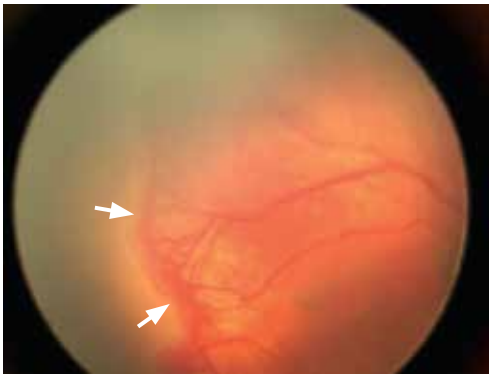
Vaikeusaste	Kuvaus
1	Verisuonittuneen ja verisuonettoman verkkokalvon rajalle muodostunut demarkaatiolinja
2	Kohottavaksi reunukseksi edennyt demarkaatiolinja, joka kohoaa verkkokalvon pinnasta. Lisäksi pieniä, rajautuneita uudisverisuonten alkuja verkkokalvon pinnalla
3	Verkkokalvosta kohoava fibrovaskulaarinen juoste ja uudisverisuonitus kasvavat reunuksesta lasiaiseen
4 A	Fovean ulkopuolinen osittainen verkkokalvon irtauma
4 B	Foveaan ulottuva osittainen verkkokalvon irtauma
5	Täydellinen verkkokalvon irtauma



KUVA 1. Vasemmalla laidalla vaikeusasteen 1 keskosen retinopatia, jossa demarkaatiolinja on muodostunut verisuonittuneen ja verisuonettoman verkkokalvon rajalle. Alareunassa paikoitellen myös vaikeusasteen 2 retinopatiaa.



KUVA 2. Vaikeusasteen 2 keskosen retinopatia. Demarkaatiolinja oikealla on edennyt kohottavaksi reunukseksi, joka kohoaa verkkokalvon pinnasta. Lisäksi havaitaan pieniä, rajautuneita uudisverisuonten alkua verkkokalvon pinnalla. Huomaa plus-tautia ennakoivat mutkittelevat verisuonet reunuksen lähellä.



KUVA 3. Vaikeusasteen 3 keskosen retinopatia, jossa verkkokalvosta kohoaa fibrovaskulaarinen juoste ja uudisverisuonitus kasvaa reunuksesta lasiaiseen.



KUVA 4. Vaikeusasteen 3 keskosen retinopatia ja plus-tautimuutoksia. Nuoli osoittaa pientä lasiaisverenvuotoa. Kuvassa plus-taudille tyypillisiä muutoksia silmän takaosassa ja kuvan alaosassa ja pigmentoitunutta, laserilla hoidettua verisuonetonta aluetta. Tilanne vaatii uuden laserhoidon.

etenee järjestelmällisesti näiden vaikeusasteiden kautta lievimmästä vaikeimpaan muotoon (**TAULUKKO 1**) (8). **KUVISSA 1-4** esitämme keskosen retinopatian eri vaikeusasteiden ilmenevän silmänpohjakuivissa. Vaikea-asteisen ja aktiivisen keskosan retinopatian kehittymisen merkinä pidetään plus-tautia, jolle tyypillisiä ovat laajentuneet laskimot ja mutkittelevat valtimot silmän takaosassa (**KUVA 4**). Plus-tauti voi edetessään johtaa värikkään verisuonituksen korostumiseen, mustuaiseen jäykistymiseen tai lasiaisen samentumiseen (8).

Aggressiivinen posteriorinen keskosan retinopatia on harvinainen mutta nopeasti etenevä tau-

timuoto. Se ei noudata keskosan retinopatialle tyypillistä asteittaista vaikeutumista ja johtaa hoitamattomana täydelliseen verkkokalvon irtaumaan. Tälle tautimuodolle on ominaista huomattava plus-tauti ja epätarkasti rajautuva retinopatian alue. Tautimuoto saattaa olla vaikeasti havaittavissa, sillä se voi ilmetä vain tasaisena uudisverisuonituksen verkkona verisuonittuneen ja verisuonettoman verkkokalvon rajalla (8).

Riskitekijät

Hyperoksemia on yksi merkittävimmistä keskosan retinopatian riskitekijöistä, mutta aktii-

Ydinasiat

- ▶ Keskosen retinopatian syntyyn vaikuttavat erityisesti hyperoksemia, pienet IGF-I-pitoisuudet sekä pienipainoisuus raskausviikkoihin nähden.
- ▶ Keskosen retinopatiaa hoidetaan oikea-aikaisella verkkokalvon laseroinnilla.
- ▶ Lääkehoito lasiaiseen annettavilla VEGF:n estäjillä on edelleen kokeellista.
- ▶ Näkökyvyn ennuste on varsin hyvä, mikäli verkkokalvon irtoaminen pystytään välttämään.

visesta tutkimuksesta huolimatta on edelleen selvittämättä, millaisella hapen antamistavalla voidaan ehkäistä sekä retinopatian syntyä että keskosten kuolemia. Pienten happisaturaatio-tavoitteiden on todettu vähentävän keskosien retinopatiaa, mutta samalla lisäävän kuolleisuutta (9,10). Yksittäisiä happisaturaatio-tavoitteita eri raskausviikoilla syntyneille tai taudin eri vaiheessa oleville keskosille ei ole voitu asettaa, sillä hapentarve on erilainen eri kehityskausina ja keskosien retinopatian eri vaiheissa (6).

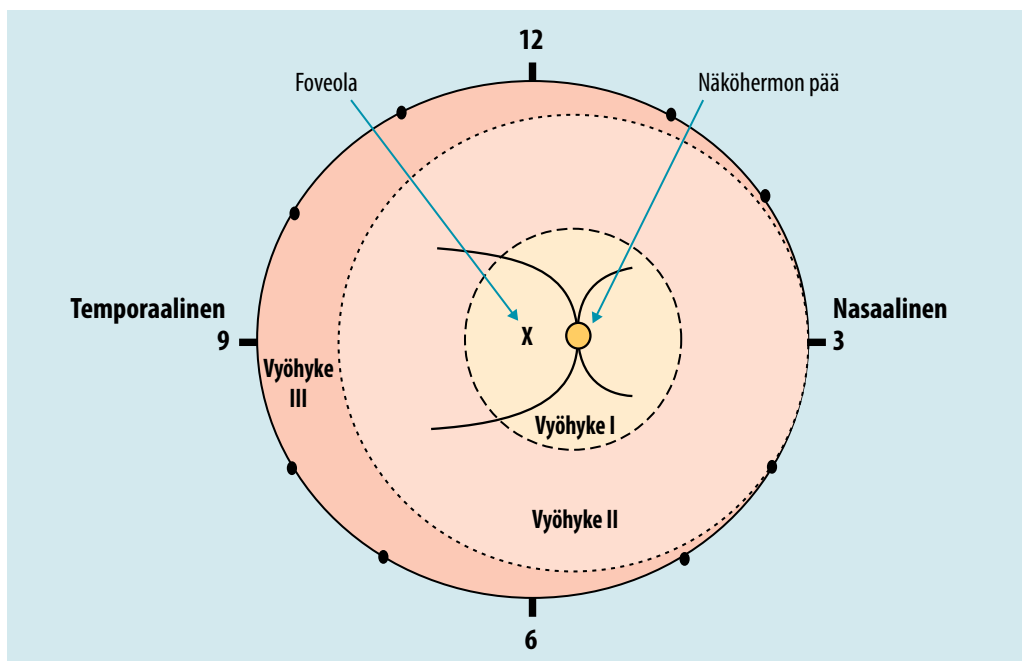
Toinen keskosien retinopatian syntyyn vaikuttava tekijä on IGF-I, joka on välttämätön monien kudoksien, kuten aivojen ja verisuonien, normaalille kehitykselle. Sikiökaudella IGF-I-pitoisuus lisääntyy raskauden edetessä ja on suurimmillaan kolmannella raskauskolmanneksella, mutta ennenaikaisen syntymän yhteydessä vastasyntyneen IGF-I-pitoisuus vähenee, kun yhteys äidin verenkiertoon päättyy. Myös lisääntyneen aineenvaihdunnan, riittämättömän ravinnonsaannin, muiden sairauksien, infektioiden ja stressin on todettu vaikuttavan IGF-I-pitoisuuksien pienenemiseen. Pienen IGF-I-pitoisuuden on todettu hidastavan keskosien verkkokalvon verisuonituksen muodostumista, jolloin pienet IGF-I-pitoisuudet voivat siten hyperoksemian ohella myötävaikuttaa verisuonituksen kasvun pysähtymiseen. IGF-I vaikuttaa myös keskosten syntymänjälkeiseen painonkehitykseen, jonka on myös osoitettu

vaikuttavan keskosien retinopatian kehittymiseen niin hiirillä kuin ihmisilläkin (6). Ennen-aikainen syntymä altistaa keskosien useiden istukan kautta saatavien kasvutekijöiden puutteelle ja siten pysäyttää myös verkkokalvon kehityksen. Erityinen keskosien retinopatian riski on niillä vastasyntyneillä, jotka syntyvät pienikokoisina raskausviikkoihin nähden (SGA). Syntymänjälkeinen painonkehitys ja riittävä ravinnonsaanti ovat välillisesti yhteydessä keskosien retinopatian riskitekijöihin. Yksinomaan ravinnonsaannin ei ole kuitenkaan osoitettu vaikuttavan myönteisesti erittäin pienipainoisina syntyneiden keskosten (ELBW) painonkehitykseen tai IGF-I-pitoisuuksiin. Näillä lapsilla on todettu olevan vaikeuksia hyödyntää runsaskalorista ravintoa ja sitä kautta lisätä seerumin IGF-I-pitoisuutta. Keskosien retinopatialle altistavat myös hyperglykemia, pitkäketjuisten monityydyttymättömien omega-3-rasvahappojen puute sekä vastasyntyneisyyskauden infektiot, erityisesti sieni-infektiot. Samoin myöhäsyntyinen sepsis altistaa erittäin pienipainoisena syntyneen keskosien vaikeasteiselle retinopatialle (6).

Hoitovaihtoehdot

Laserhoito. Keskosien retinopatian vakiintunut hoitomuoto on perifeerisen verkkokalvon laserhoito. Laserhoito kohdistetaan verisuonettomaan verkkokalvoon, jolloin sen hapenpuutetta pahentava vaikutus vähenee. Laserhoito on kehitetty CRYO-ROP-tutkimusten kuvaaman jäädytshoidon pohjalta, ja nykyään laserhoidossa suositaan diodilaseria, koska sen on osoitettu aiheuttavan vähemmän kaihien kehittymiseen johtavia komplikaatioita (11). Laserhoidolla pyritään kattamaan koko verisuonettoman verkkokalvon anterioriset alueet sen reunaan asti. Hoidon jälkeen seuranta suositellaan aluksi viikoittain ja myöhemmin 1–4 viikon välein retinopatian aktiivisuuden mukaan. Seuranta suositellaan jatkettavaksi vähintään kolmen kuukauden ikään asti (12).

Nykyisin laserhoito annetaan ETROP-tutkimijoiden määrittämien kriteerien perusteella (13). Kriteerit perustuvat keskosien retinopatian vaikeusasteeseen ja sijaintiin verkkokal-



KUVA 5. Keskosen retinopatian sijaintia verkkokalvolla kuvataan kolmella ympyrän muotoisella vyöhykkeellä I–III (8).

volla. Keskosen retinopatian sijaintia kuvataan kolmella ympyränmuotoisella vyöhykkeellä I–III, joiden keskipisteenä on näköhermon nysty, josta verkkokalvon normaali verisuonitus lähtee kohti verkkokalvon reunoja. Vyöhyke I kattaa alueen, joka on säteeltään kaksi kertaa foveolan etäisyys näköhermon nystystä. Vyöhyke II puolestaan ympäröi vyöhykkeen I ulkopuolisen verkkokalvon alueen aina nasaaliseen osaan asti. Vyöhyke III käsittää temporaaliosassa anterioriselle verkkokalvolle jäljelle jäävän puolikuun muotoisen alueen. Tautimuutosten laajuutta puolestaan kuvataan useimmiten kello-tunteina tai 30 asteen sektoreina (**KUVA 5**) (8).

ETROP-tutkimuksen perusteella pikainen laserhoito on tarpeen, jos vyöhykkeellä I todetaan plus-tauti tai lasiaiseen kohoavat uudisuonet. Pikaista laserhoitoa suositellaan myös, mikäli tämän alueen ulkopuolella todetaan plus-tauti sekä kohottava reunus tai lasiaiseen kohoavaa uudisverisuonitusta. Muissa tapauksissa tutkijaryhmä suositteli aktiivista seurantaa (**TAULUKKO 2**) (13).

Keskosen retinopatian kirurginen hoito tulee kyseeseen verkkokalvon irtaumien yhteydessä,

jolloin näkökyvyn ennuste kuitenkin vaihtelee huomattavasti (14).

Endoteelikasvutekijöitä estävät lääkkeaineet. Verkkokalvon laserointi ei suoranaisesti hoida keskosen retinopatiaa aiheuttavia syitä, vaan sillä pystytään ainoastaan vähentämään

TAULUKKO 2. ETROP-tutkimukseen pohjautuva keskosen retinopatian laserhoidon nykystandardi. Laserhoitoa suositellaan tyyppi 1 ryhmän potilaille. Tyyppi 2 ryhmän potilaille suositellaan aktiivista seurantaa (13).

Tyyppi 1	
Vyöhyke I	Potilaat hyötyvät nopeasti, 48 tunnin kuluttua diagnoosista annettua laserhoidosta
Minkä tahansa vaikeusasteen plus-taudin keskosen retinopatia tai vaikeusasteen 3 keskosen retinopatia tai	
Vyöhyke II	
Vaikeusasteen 2–3 plus-taudin keskosen retinopatia	
Tyyppi 2	
Vyöhyke I	Potilaille suositellaan aktiivista seurantaa
Vaikeusasteen 1–2 keskosen retinopatia ilman plus-tautia tai	
Vyöhyke II	
Vaikeusasteen 3 keskosen retinopatia ilman plus-tautia	

verkkokalvon irtauman riskiä. Lisäksi laserhoidolla tuhotaan verkkokalvon perifeerisiä osia, jotta keskeisen näön alue voidaan säilyttää (6). Tämän vuoksi tutkimus on viime vuosina suuntautunut hoitoihin, joilla verkkokalvon hapenpuutetta olisi mahdollista hoitaa tuhoamatta perifeeristä verkkokalvoa. Erityisesti silmänsisäisesti annettavien VEGF:n estäjien hyödyntäminen keskosen retinopatian hoidossa on herättänyt kiinnostusta (15,16,17). VEGF:n estäjät lukeutuvat biologisiin lääkeaineisiin, jotka vasta-aineina tai VEGF-reseptoria jäljittelevinä estävät kasvutekijän vaikutusta verkkokalvolla ja siten vähentävät uudisverisuonten muodostumista.

Näistä lääkkeistä bevasitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu useisiin VEGF-proteiinin isoformeihin ja näin estää proteiinin sitoutumisen reseptoriin. Ranibitsumabi on johdettu bevasitsumabista ja käsittää ainoastaan vasta-aineen sitoutuvan osan (Fab-fragmentin). Uusin markkinoille tullut VEGF:n estäjä on aflibersepti, joka puolestaan on fuusioproteiini, joka sitoutuu tehokkaasti sekä VEGF-A- että VEGF-B-reseptoriin ja lisäksi estää istukkakasvutekijän toimintaa (18).

VEGF:n estäjistä eniten tutkimusta on kertynyt bevasitsumabista. Vuonna 2011 julkaisiin tulokset BEAT-ROP-tutkimuksesta, jossa havaittiin bevasitsumabi-injektion saaneessa ryhmässä vähemmän keskosen retinopatian uusiutumista kuin laserhoitoa saaneessa ryhmässä. Tutkijat kuitenkin totesivat tutkimusaineiston olevan riittämätön, jotta bevasitsumabi-injektioiden turvallisuutta keskösille oltaisi voitu arvioida (15). Nykyinen tutkimustieto VEGF:n estäjistä onkin vielä riittämätöntä hoitosuosituksen tekemiseen, sillä lääkeaineiden pitkäaikaisvaikutuksia ja systeemisiä vaikutuksia keskösillä ei tunneta eikä optimaalisinta lääkeainetta, sen annosta tai antamishetkeä tiedetä (19). VEGF:n estäjistä bevasitsumabin, ranibitsumabin sekä afliberseptin on havaittu siirtyvän lasiaisesta systeemiseen verenkiertoon (6,20,21). Bevasitsumabin on havaittu säilyvän verenkierrossa kahden kuukauden ajan hoidon jälkeen (21). Samoin seerumin IGF-I-pitoisuudet olivat bevasitsumabia saaneilla pienemmät

kuin laserilla hoidetuilla verrokkiryhmän potilailla. Tutkijoiden mukaan tämä voi osaksi selittää sen, miksi bevasitsumabi-injektion saaneiden keskosten verkkokalvon normaalin verisuonituksen kehittyminen on hidasta (21).

Retinopatian ehkäisy. Nykyinen tutkimus keskittyy keskosen retinopatian hoidon kehittämisen lisäksi myös retinopatian kehittymistä ehkäisevien menetelmien etsimiseen. Tavoitteena on estää keskosen retinopatian kehittyminen vaikuttamalla riskitekijöihin. Näin on ajateltu voitavan vaikuttaa myönteisesti myös keskosen muuhun kehitykseen. Alustavaa tutkimustietoa on kertynyt muun muassa laskimoon annettavasta IGF-I:n (rhIGF-I) ja sen kantajaproteiini 3:n (rhIGFBP-3) annostelusta. Näiden todettiin olevan hyvin siedettyjä ja suurentavan seerumin IGF-I-pitoisuuksia kohdussa mitattujen pitoisuuksien suuruiseksi (6).

Seulontasuositukset

Keskosen retinopatiaa seulotaan, jotta sairaus voidaan todeta niin varhain, että hoidolla kyetään ehkäisemään sairauden vakavia komplikaatioita. Nykyinen American Academy of Pediatrics -yhdistyksen seulontasuositus perustuu ETROP-tutkimuksen havaintoihin. Seulonnan piiriin kuuluvat kaikki keskokset, joiden syntymäpaino on alle 1 500 g tai jotka ovat syntyneet raskausviikolla 30 tai sitä aiemmin. Lisäksi seulontoja suositellaan niille 1 500–2 000 g:n painoisena tai raskausviikon 30 jälkeen syntyneille keskösille, joiden vointi on syntymän jälkeen ollut epävakaa. Seuranta-tutkimukset ja niiden tiheys määräytyvät verkkokalvolöydösten perusteella. Seuranta voidaan lopettaa, kun **TAULUKOSSA 3** todetut ehdot täyttyvät (22). Ruotsissa on todettu, että kansallisen tutkimuksen avulla seulontojen aloittamisikää on mahdollista rajata yhä paremmin. EXPRESS- ja SWEDROP-tutkimuksissa on havaittu, että Ruotsissa syntyneillä keskösillä ei ole todettu hoitoa vaativaa retinopatiaa ennen 32 viikon gestaatioikää (3,6,7,23,24,25).

Myös Tyksissä seulonnat perustuvat ruotsalaisiin tutkimustuloksiin. Seulonnat aloitetaan 32 viikon gestaatioiässä tai viiden viikon iässä sen mukaan, kumpi kriteeri täyttyy myöhem-

min. Tyksissä seulonnat suoritetaan lastenlääkärien ja silmälääkärien yhteistyönä. Seulonta kohdistuu kaikkiin ennen raskausviikkoa 30 syntyneisiin. Lisäksi kasvun hidastuman tai alkuvaiheen epävakaaan happeutumistilanteen vuoksi seulontoihin voidaan ottaa myös hie-man raskausviikon 30 jälkeen syntyneitä keskosa (Liisa Lehtonen, suullinen tiedonanto). Silmälääkäri seuloo viikoittain lastenlääkärien seulontoihin ilmoittamat keskokset. Mikäli laserhoidon aiheet näyttävät piakkoin täytyvän, nämä keskokset tutkitaan uudelleen nopeammin. Ellei keskosen retinopatiaa havaita, lasta seurataan lasketun ajan tuntumaan tai kunnes verisuonitus on täysin kehittynyt. Mikäli keskosen retinopatia on todettu ja tarvittaessa hoidettu, lasta seurataan, kunnes retinopatia on täysin hävinnyt (Mervi Lund, suullinen tiedonanto).

Ennuste

Vastasyntyneisyyskauden jälkeen suurimmalla osalla keskosen retinopatiaa sairastaneista lapsista näkökyky on hyvä, joskin ennuste on huonompi vaikeammissa keskosen retinopatian asteissa. Likitaitoisuus on tavallinen löydös niin ennenaikaisena syntyneillä kuin keskosen retinopatiaa sairastaneilla lapsilla (26,27). Vaikea-asteisen keskosen retinopatian on todettu lisäävän myös taipumusta hajataitaisuudelle (28,29). Hoitoa vaatineen keskosen retinopatian on todettu liittyvän heikkonäköisyyteen (29). Erityisesti ennen raskausviikkoa 27 syntyneiden hoitoa vaatinut keskosen retinopatia lisää merkittävästi heikkonäköisyyden ja karsastuksen ilmaantumista vielä yli kuusi-vuotiaana (30). Verkkokalvon irtaumien yhteydessä näöntarkkuuden ennuste on edelleen varsin huono. Aikaisessa vaiheessa annetun hoidon on todettu vähentävän verkkokalvon irtaumien määrää (6,31). Verkkokalvon rakenteellisen lopputuloksen, etenkin posteriorisen osan lopputuloksen, on todettu ennustavan näöntarkkuutta (32). Alle 500 g syntyessään painaneet keskokset muodostavat kuitenkin erityisryhmän, sillä heillä hyväkään verkkokalvon rakenteellinen lopputulos ei sulje pois myöhempiä näköongelmia (33).

TAULUKKO 3. Keskosen retinopatian seurannan lopettaminen (22).

Seuranta voidaan lopettaa, kun:

1. Verkkokalvon verisuonitus on kehittynyt vyöhykkeelle III asti ilman aiemmin havaittuja keskosen retinopatian muutoksia vyöhykkeellä I tai II.
2. Verisuonitus ulottuu verkkokalvon nasaaliseen osaan asti.
3. Lapsen gestaatioikä ylittää 50 viikkoa eikä vyöhykkeellä I ole havaittu keskosen retinopatian muutoksia tai vyöhykkeellä II ole havaittu vaikeusastetta 3 vaikeampia muutoksia (prethreshold).
4. Keskosen retinopatia todetaan väistyneeksi.

Lopuksi

Keskosen retinopatian tutkimus on viime vuosina ollut aktiivista, ja sairauden mekanismeja ymmärretään yhä paremmin. Erityisesti tieto keskosen retinopatian riskitekijöiden kumuloitumisen vaikutuksesta sairauden syntyyn ja vaikeutumiseen on lisääntynyt. Tarkempi patogeneesin ymmärtäminen on myös mahdollistanut seulontasuositukset sekä tarkan kriteeristön hoidon ajoittamiselle. Riskitekijöiden tutkimukseen perustuu myös nykyinen VEGF:n estohoitojen tutkimus. Keskosen retinopatia on yksi merkittävistä myöhemmällä iällä sairastavuutta aiheuttavista vastasyntyneisyyskauden sairauksista, minkä vuoksi oikea-aikaisella seulonnalla ja hoidolla on vaikutusta lapsen näkökykyyn vielä aikuisenakin. ■

* * *

Kiitämme silmänpohjakuvista silmätautien erikoislääkäri Päivi Lindahlia Hyksin silmätautien klinikasta.

REIJA FAGERHOLM, LL
Turun yliopisto

EIJA VESTI, professori, silmätautien erikoislääkäri
Turun yliopisto ja TYKS, silmätautien klinikka

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, ym. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013;74(Suppl 1):35–49.
2. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40:93–9.
3. Austeng D, Källén KB, Ewald UW, ym. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1315–9.
4. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, ym. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996–1997 and 1999–2000. *Pediatrics* 2007;119:29–36.
5. Rautava L, Eskelinen J, Häkkinen U, ym. 5-year morbidity among very preterm infants in relation to level of hospital care. *JAMA Pediatr* 2013;167:40–6.
6. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013;382:1445–57.
7. Austeng D, Källén KB, Hellström A, ym. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2011;129:167–72.
8. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991–9.
9. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network; Carlo WA, Finer NN, ym. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1959–69.
10. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group, ym. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:2094–104.
11. Tsitsis T, Tasman W, McNamara JA, ym. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:231–6.
12. Houston SK, Wykoff CC, Berrocal AM, ym. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Lasers Med Sci* 2013;28:683–92.
13. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684–94.
14. Singh R, Reddy DM, Barkmeier AJ, ym. Long-term visual outcomes following lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1395–8.
15. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603–15.
16. Mintz-Hittner HA. Intravitreal pegaptanib as adjunctive treatment for stage 3+ ROP shown to be effective in a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:685–6.
17. Castellanos MA, Schwartz S, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2013;97:816–9.
18. Liinamaa J, Hautala N. Verisuonten kasvutekijän estäjät diabeettisen retinopatian hoidossa. *Suom Lääkäril* 2014;69:2280–4.
19. Fleck BW. Management of retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F454–6.
20. Avery RL, Castellari AA, Steinle NC, ym. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1636–41.
21. Kong L, Bhatt AR, Demny AB, ym. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-I in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:956–61.
22. Fierston WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology, ym. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189–95.
23. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, ym. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009;301:2225–33.
24. Austeng D, Källén KB, Ewald UW, ym. Treatment for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks of gestation in Sweden. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1136–9.
25. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, ym. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP – a national quality register. *Acta Ophthalmol* 2015;93:265–8.
26. Fielder AR, Quinn GE. Myopia of prematurity: nature, nurture, or disease? *Br J Ophthalmol* 1997;81:2–3.
27. Quinn GE, Dobson V, Kivlin J, ym. Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1998;105:1292–300.
28. Davitt BV, Quinn GE, Wallace DK, ym. Astigmatism progression in the early treatment for retinopathy of prematurity study to 6 years of age. *Ophthalmology* 2011;118:2326–9.
29. Holmström GE, Källén K, Hellström A, ym. Ophthalmologic outcome at 30 months' corrected age of a prospective Swedish cohort of children born before 27 weeks of gestation: the extremely preterm infants in sweden study. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:182–9.
30. Helligren KM, Tornqvist K, Jakobsson PG, ym. Ophthalmologic outcome of extremely preterm infants at 6.5 years of age: Extremely Preterm Infants in Sweden Study (EXPRESS). *JAMA Ophthalmol*, julkaistu verkossa 24.3.2016. DOI 10.1001/jamaophthalmol.2016.0391.
31. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, ym. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2010;128:663–71.
32. Wallace DK, Bremer DL, Good WV, ym. Correlation of recognition visual acuity with posterior retinal structure in advanced retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1512–6.
33. Wheeler DT, Dobson V, Chiang MF, ym. Retinopathy of prematurity in infants weighing less than 500 grams at birth enrolled in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Ophthalmology* 2011;118:1145–51.

SUMMARY

Retinopathy of prematurity – from recognition of risk factors to treatment recommendations

Retinopathy of prematurity is a proliferative retinal disorder diagnosed exclusively in prematurely born infants. In retinopathy of prematurity, growth of the retinal vasculature is disturbed, leading to hypoxia-induced pathological changes typical of retinopathy of prematurity, in the worst case resulting in retinal detachment. The most typical risk factors predisposing to the disease include hyperoxemia, low levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-I), and low birth weight in relation to weeks of pregnancy. Laser therapy of peripheral retina is the currently established form of treatment. Screening is applied in order to recognize the pathological changes in retinopathy of prematurity early enough.