



XVII

Congresso Nazionale della
Società Italiana di Neonatologia
per Medici ed Infermieri

Hilton Sorrento Palace
SORRENTO 11 - 14 OTTOBRE 2011



Saverio Frosini

Agostino La Torre, Pina Fortunato, Liliana Pollazzi, Mattia Pasti

AOU Careggi e AOU Meyer, Firenze
Oftalmologia Pediatrica e Neonatale

Terapia anti-VEGF o laser nella ROP grave

Ringraziamenti



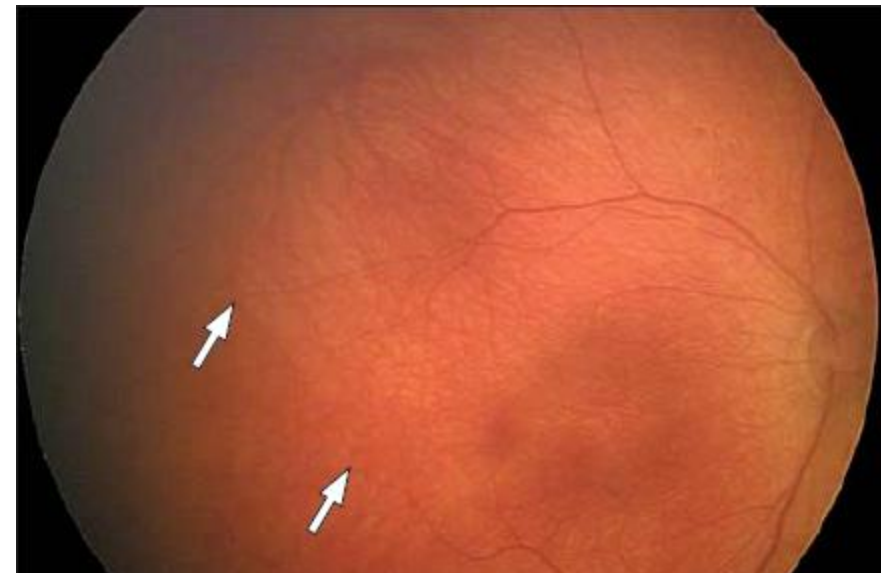
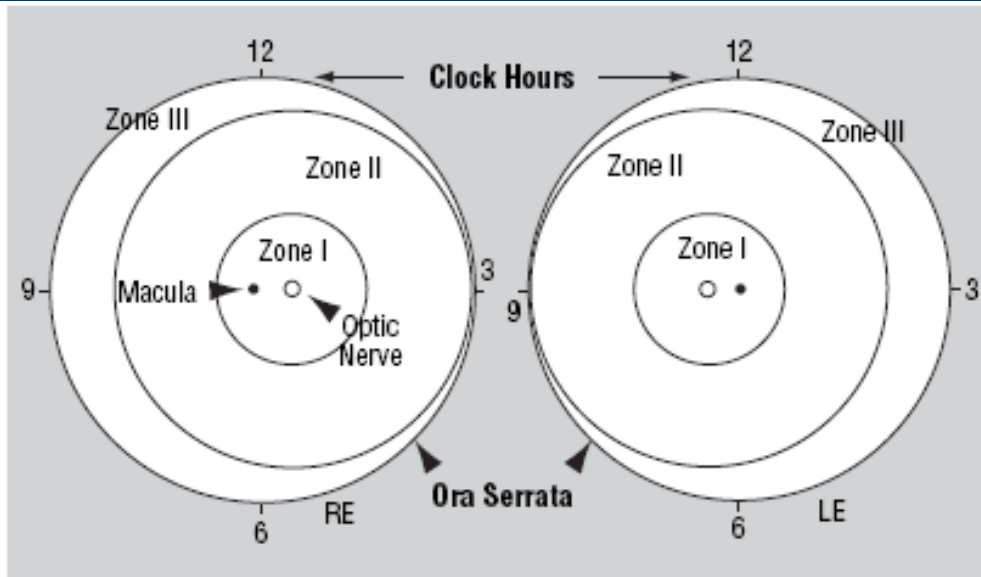
- Carlo Dani & Staff TIN, AOU Careggi, Firenze
- Patrizio Fiorini & Staff TIN, AOU Meyer, Firenze
- Associazione Gruppo di Studio per la Retinopatia del Prematuro

Definizione



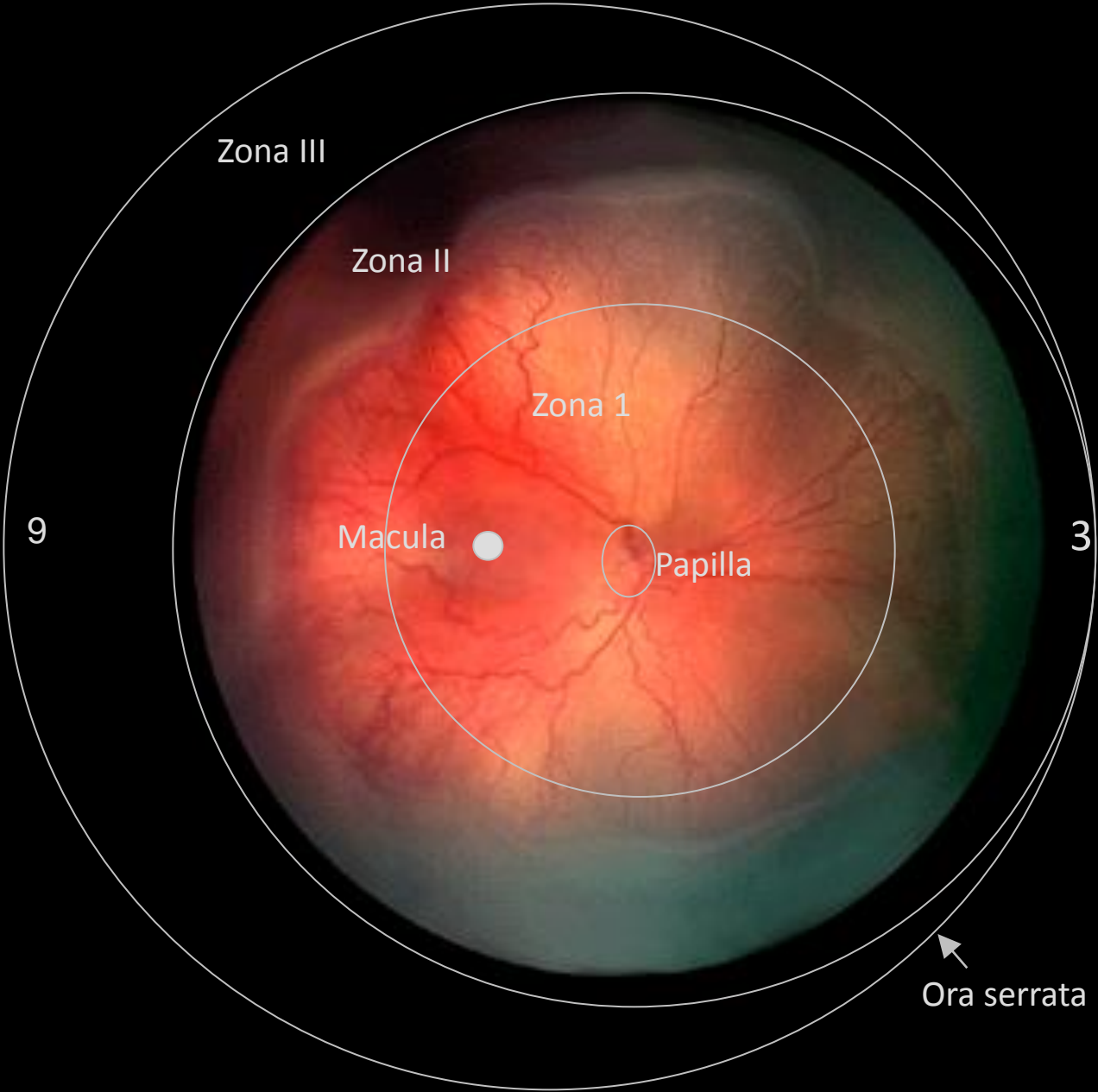
- Grave disordine angioproliferativo retinico esclusivo del nato pretermine, multifattoriale, bifasico, caratterizzato da un arresto (ossigeno-dipendente) del normale sviluppo vascolare retinico associato a **degenerazione microvascolare** (ossigeno-dipendente ed ossigeno-indipendente) e seguito da **neovascolarizzazione retino-vitreal**e patologica (ipossia-indotta)

Classificazione ICROP Localizzazione - Stadiazione

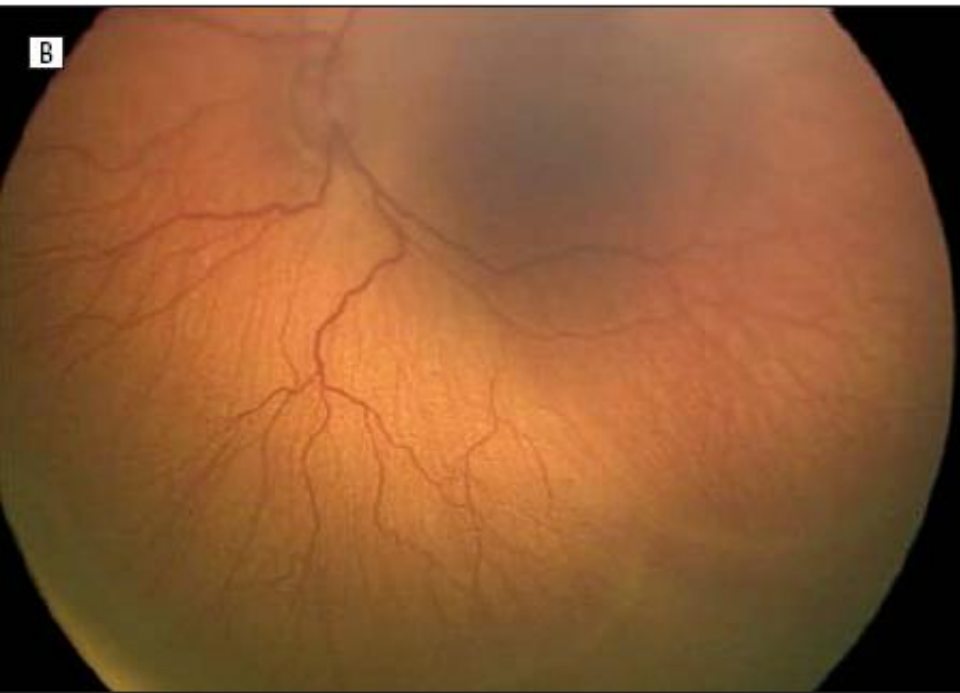


- 1: *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1130-1134
- 2: *Arch Ophthalmol.* 1987;105:906-912
- 3: *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-999

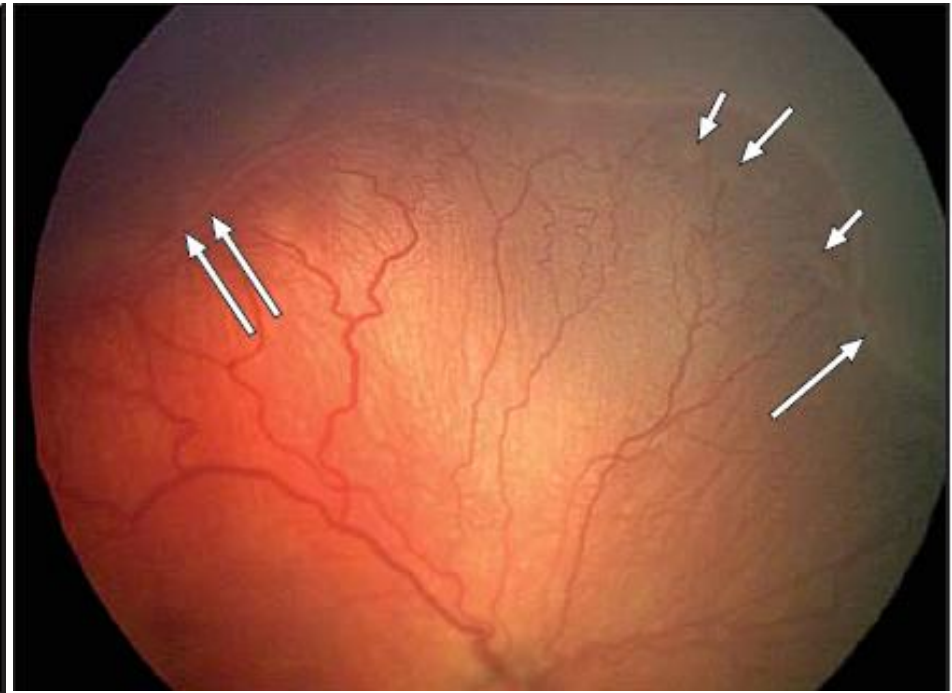
ROP 3 plus su 12 ore in zona II posteriore – Tipo 1



ROP 1-2

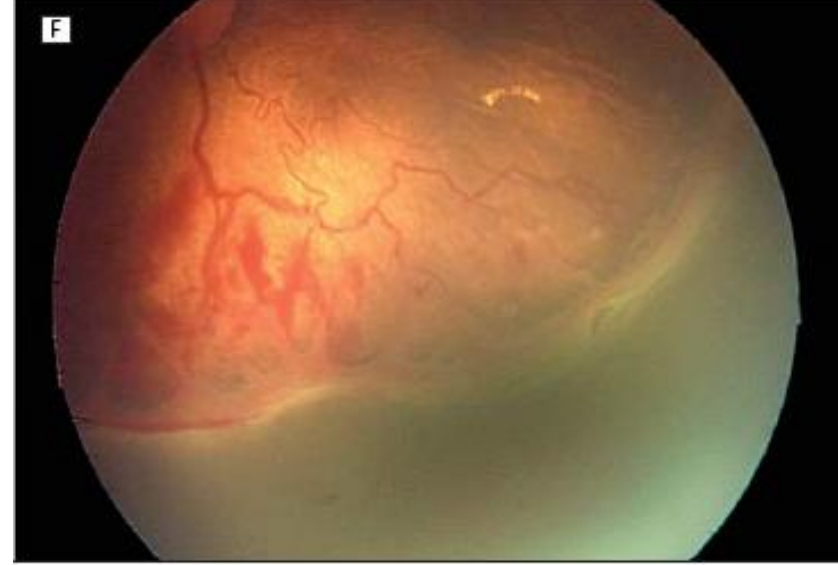
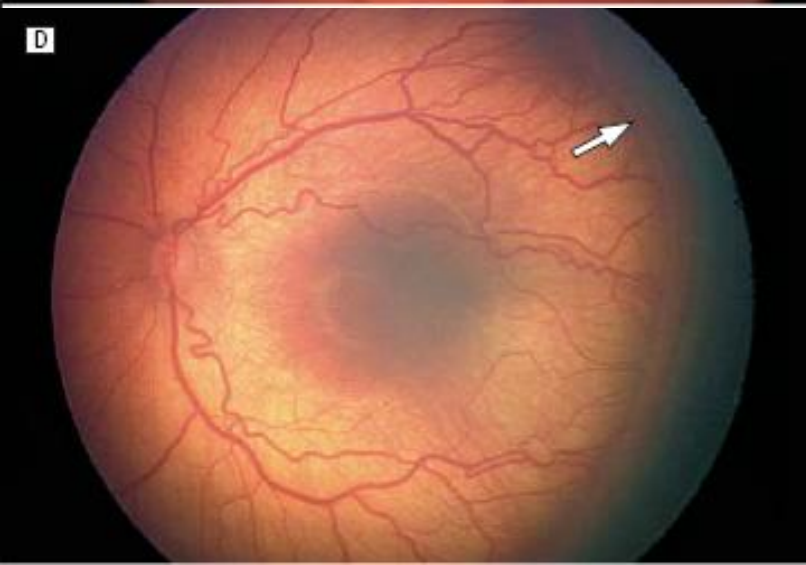
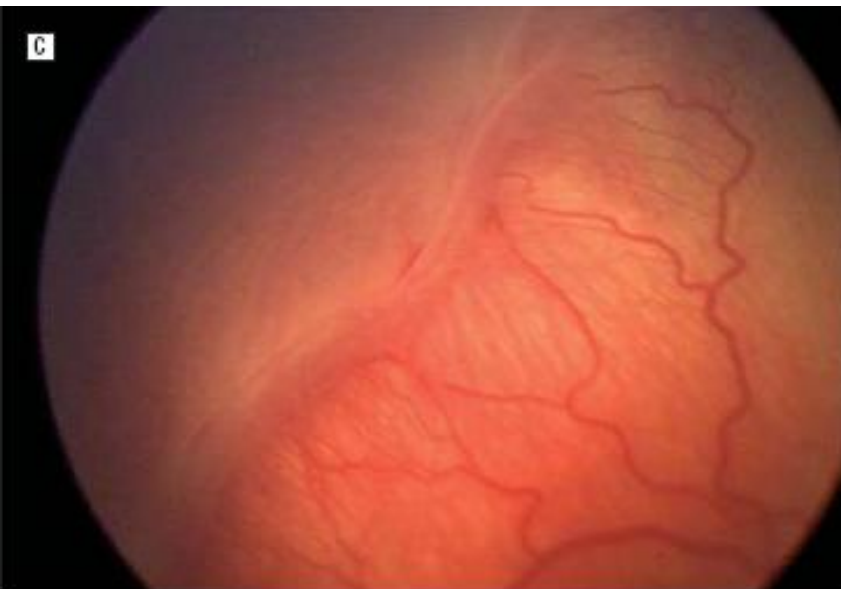


ROP 1 zona II

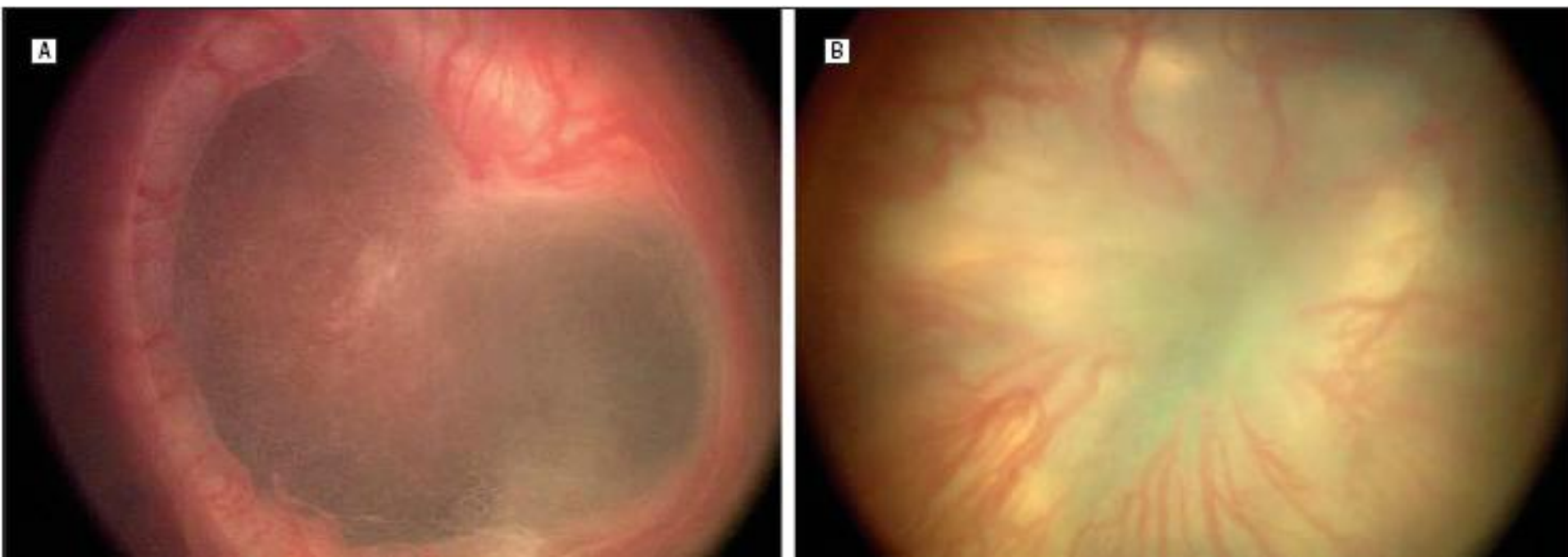


ROP 2 zona II

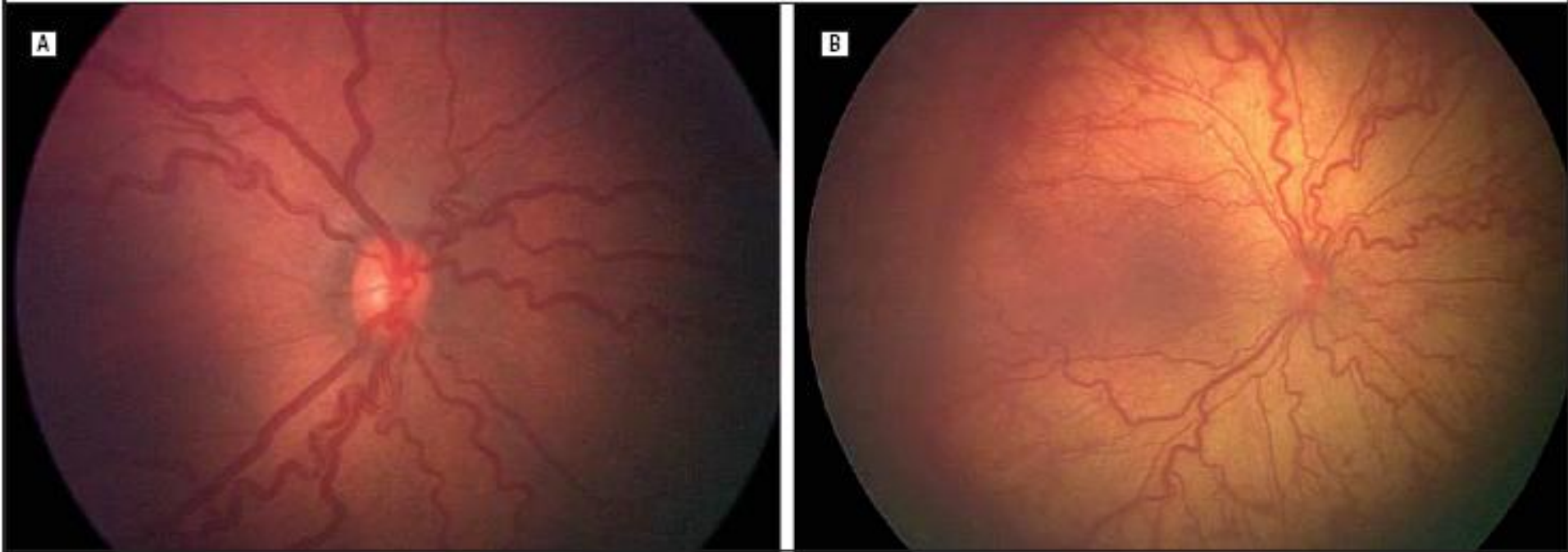
ROP 3



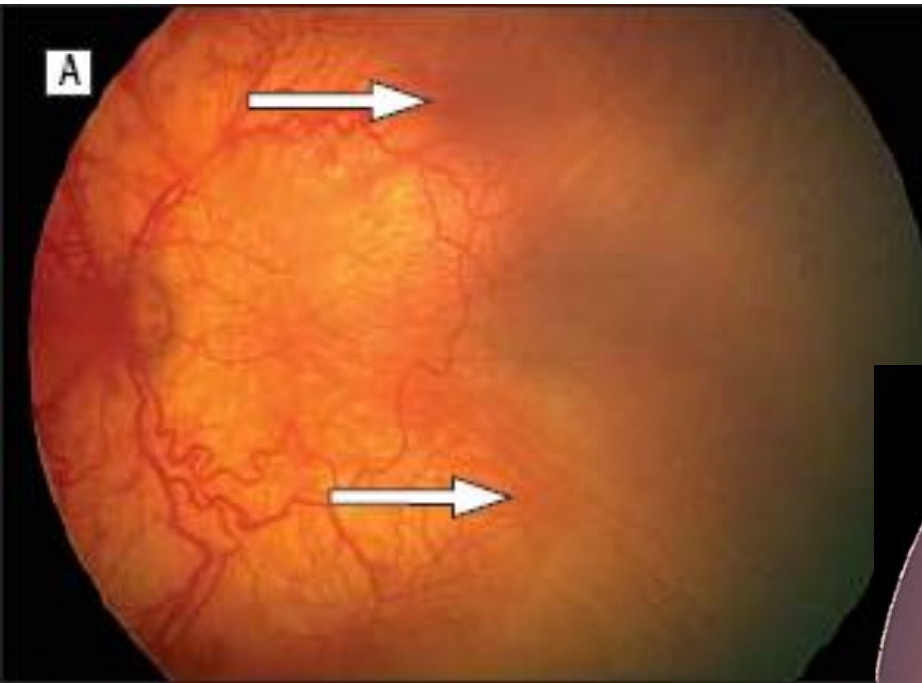
ROP 4-5



Plus disease



AP-ROP



Localizzazione posteriore
Prevalenza di plus
Progressione a 5 se non trattata
Assenza di PVR

Sinonimi:
Flat Form
Rush Disease



Epidemiologia

Profilo di rischio



- Mutevole
 - Fattori:
 - EG alla nascita
 - Peso alla nascita
 - Incremento ponderale
 - Co-morbidità (BPD, sepsi, lesioni SNC)
 - Fattori etno-razziali

Epidemiologia Impatto neuro-evolutivo



- 0,17% dei nati vivi (58.722 su 34 mio)¹
- 6-20% dei casi di deficit visivo infantile grave
 - Rappresenta la seconda causa di deficit visivo infantile grave nei Paesi industrializzati dopo il CVI (Cortical Visual Impairment)²

1: Incidence of ROP in the United States: 1997 -2005. *Am J Ophthalmol* 2009;148:451-8

2: Childhood blindness. *Acta Ophthalmol* 1993;210:9-11

Impatto neuroevolutivo delle co-morbidità maggiori



- BPD
- Severe brain injury
- Severe ROP

Impatto neuroevolutivo delle co-morbidità maggiori



(...) For infants born extremely preterm who survive to a postmenstrual age of 36 weeks, **severe ROP and brain injury** separately predict the risk of death or major disability at 11 years of age¹.

1. Impact at Age 11 Years of Major Neonatal Morbidities in Children Born Extremely Preterm. *Pediatrics* 2011;127:1247-1257

Incidenza ROP su tot. pretermine



	Anni	PRET.	ROP TOTALI		≥ TIPO I	
		<i>n</i>	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
MEEI	75-90	3418	508	15,0	24*	4,7*
ETROP	98-00	6998	2320	33,2	856	12,3
GSI ROP	01-04	322	191	59,3	65	20,2
TIN AOUC	94-98	200	43	21,5	2*	4,6*
	06-09	176	24	13,7	12	6,8

*: soli outcome strutturali sfavorevoli: DR e pieghe maculari

Incidenza ETROP, 2000 (n=6998)



Peso alla nascita (g)	ROP TOTALI (%)	≥ TIPO I (%)
<750	938 (40,4)	487 (51,9)
750-999	959 (41,3)	304 (31,7)
1000-1250	423 (18,2)	65 (15,4)
<1250	2320 (100)	856 (36,9)
	33,2%	36,9%



Incidenza GSI ROP, 2005 (n=322)

Peso alla nascita (g)	ROP TOTALI (%)	≥ TIPO I (%)
<750	69 (36,1)	31 (45,6)
750-999	67 (35,1)	22 (33,5)
1000-1250	55 (28,8)	11 (20,0)
<1250	191 (100)	65 (34,0)
	59,3%	35,1%

Incidenza TIN AOU Careggi, 2006-2009 (n=176)



Peso alla nascita (g)	ROP TOTALI (%)	≥ TIPO I (%)
<750	12 (50,0)	6 (50,0)
750-999	8 (33,3)	4 (50,0)
1000-1250	4 (16,7)	2 (50,0)
<1250	24 (100)	12 (50,0)
	13,7%	50,0%

Patogenesi



Fase I: Arresto angiogenesi e degenerazione microvascolare



- **Fattori ossigeno-dipendenti**
 - Generazione di specie reattive dell'O₂
 - Soppressione di fattori proangiogenici
 - VEGF
 - Eritropoietina
- **Fattori ossigeno-indipendenti**
 - Deficit IGF-1 e IGFBP3

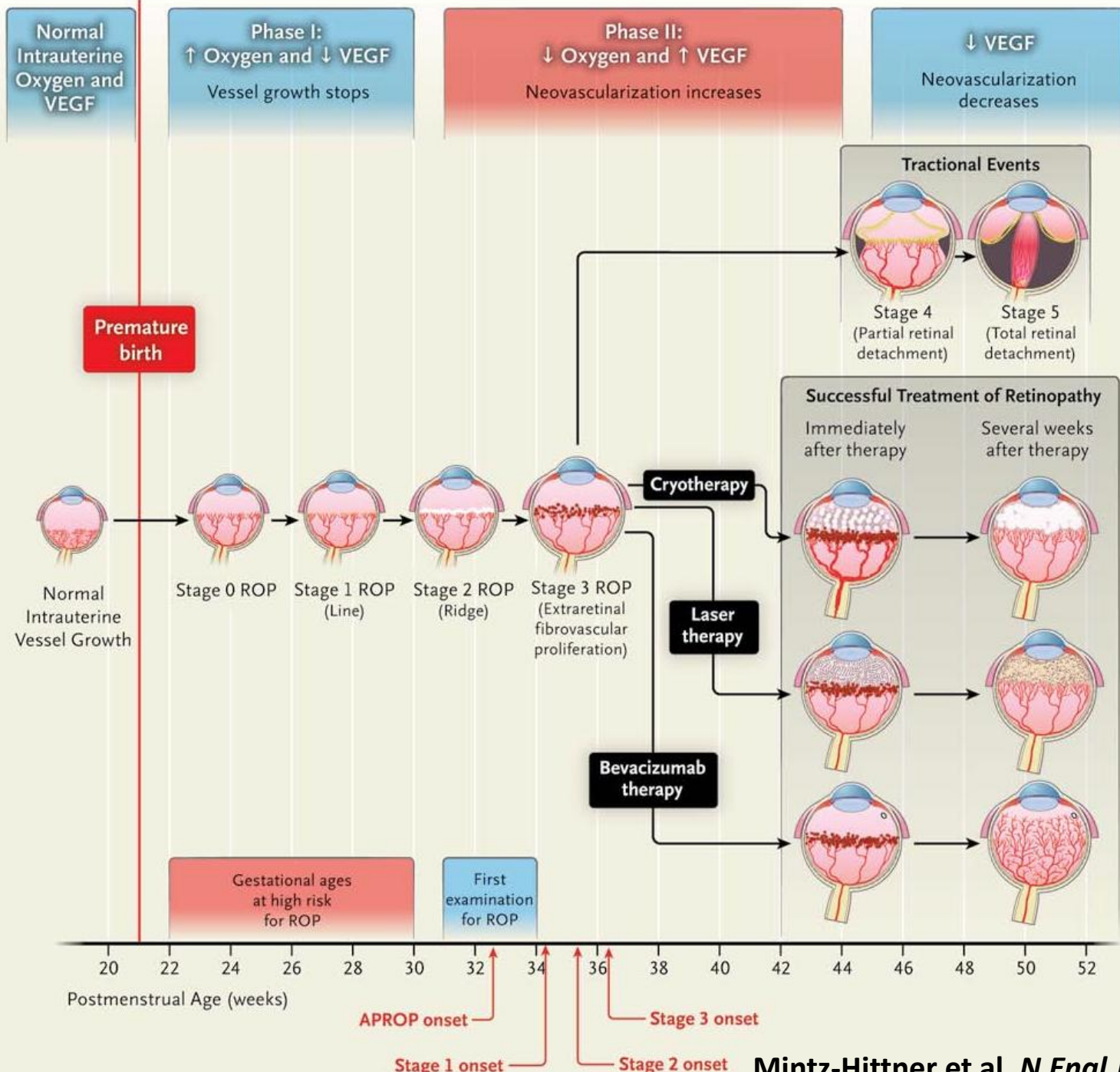
Fase II: Neovascolarizzazione patologica



- Ipossia-indotta
 - Incremento attività VEGF retino-vitreal

Teoria bifasica Modello OIR





Razionale del trattamento Fase II



- **Codificato** (*ETROP Revised Indications, 2003*)
 - Ablazione del tessuto retinico ischemico
 - Riduzione dello stimolo angiogenico ischemia-indotto
- **Nuovi approcci** (*dal 2008*)
 - Blocco della neoangiogenesi patologica VEGF-mediata

La ROP “grave” Trattamento codificato

ETROP Revised Indications. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:1684-1696

- **ROP di tipo 1 (pre-threshold)**
 - Zona I, qualsiasi ROP con plus
 - Zona I, ROP 3 senza plus; ovvero
 - Zona II, ROP 2 o 3 con plus
- **Trattamento secondo ETROP revised**
- **ROP di tipo 2**
 - Zona I, ROP 1 o 2 senza plus
 - Zona II, ROP 3 senza plus
- **Wait and watch**
 - Salvo progressione a ROP di tipo 1 o a ROP soglia

ETROP Study Outcomes



- Trattamento pre-soglia ¹ (n=201) vs soglia (n=200), %
- Outcome primario (AV di griglia)
 - a 9 mesi ² : ipovedenti o ciechi 14.3% vs 19.8%
 - a 6 anni ³ : ipovedenti o ciechi **16.4%** vs **25.2%**
- Outcome secondario (strutturale)
 - a 9 mesi ² : 9% vs 15.6%
 - a 6 anni ⁴ : 2/3 con DR, PL in “alcuni”

1: ETROP Revised Indications. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:1684-1696

2: Final results of ETROP study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004; 102:233-250

3: Grating Visual Acuity Results in the ETROP Study. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129(7):840-846

4: Outcome of eyes developing RD during the ETROP Study. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129:1175-9

ETROP-like Outcomes



- Trattamento pre-soglia¹(n=37)
- Outcome primario (BSCDAV, ETDRS)
 - a 11 anni ² : ipovedenti o ciechi **27.0%**
- Outcome secondario (strutturale)
 - a 11 anni ² : DR **8.01%**

1: ETROP Revised Indications. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:1684-1696

2: Final results of ETROP study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004; 102:233-250

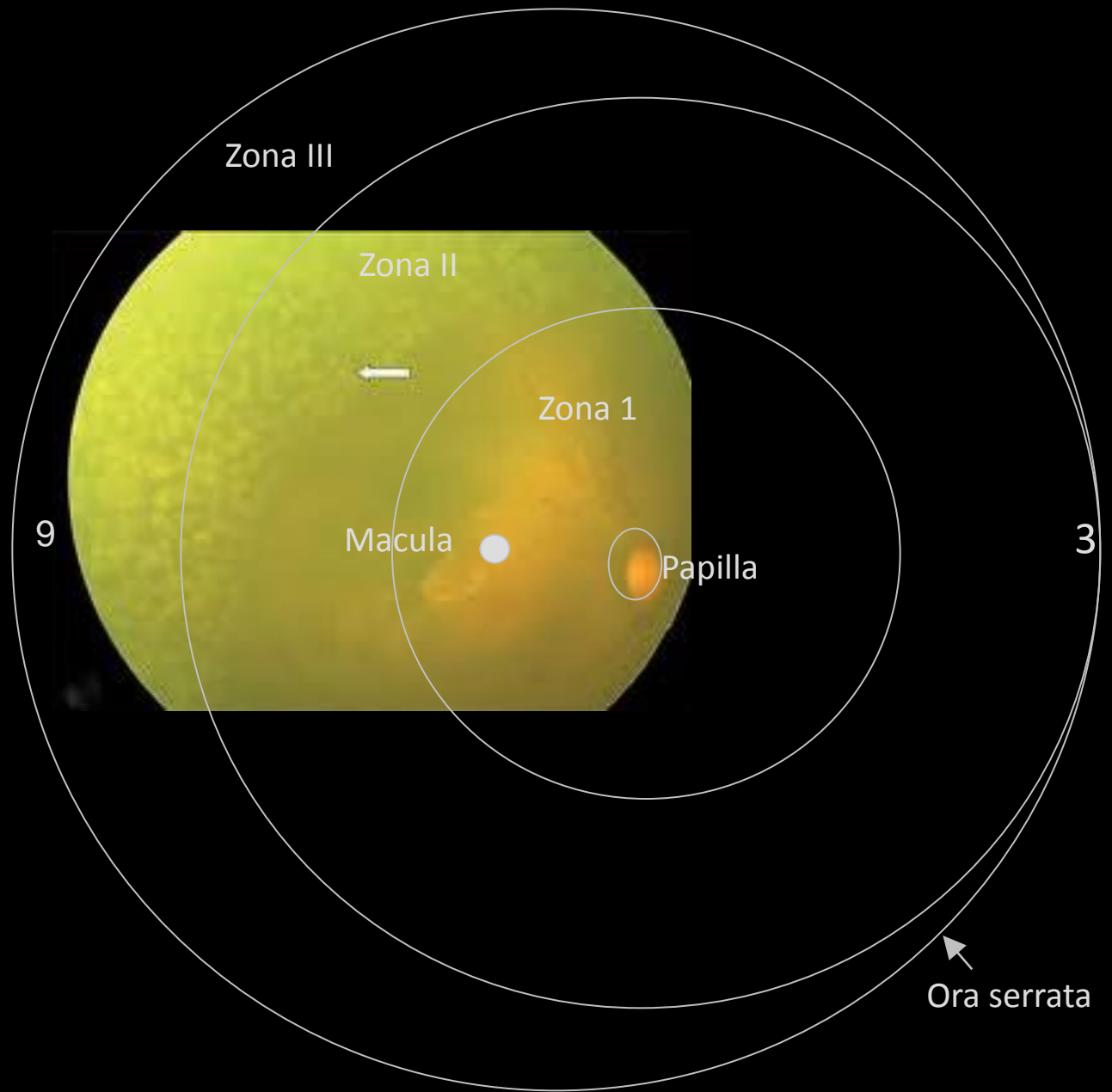
3: Grating Visual Acuity Results in the ETROP Study. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129(7):840-846

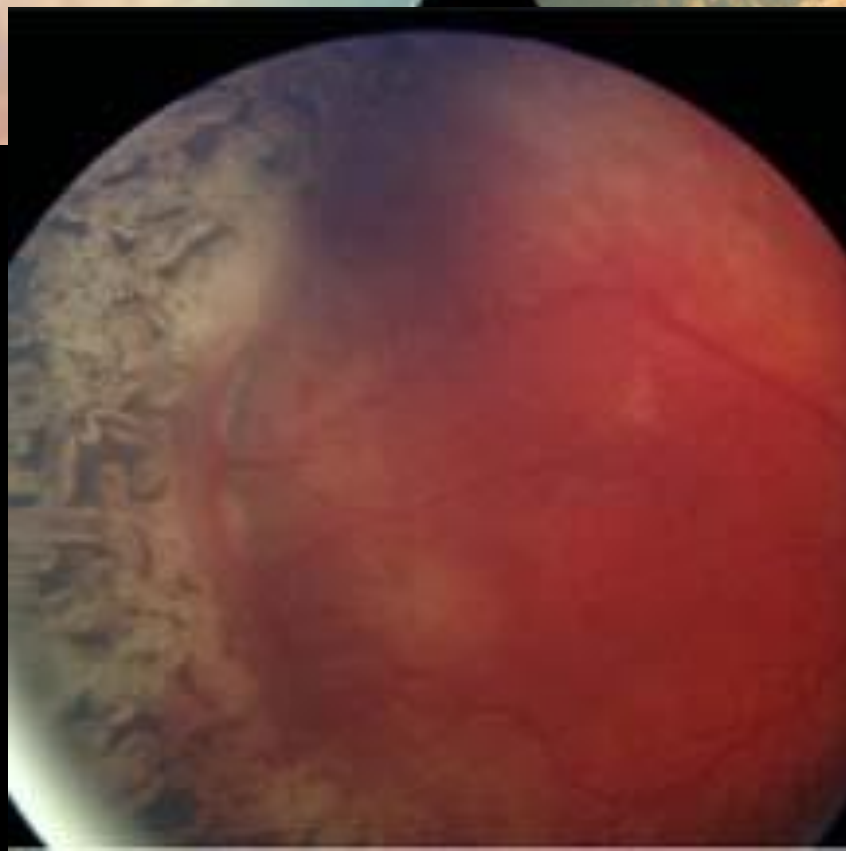
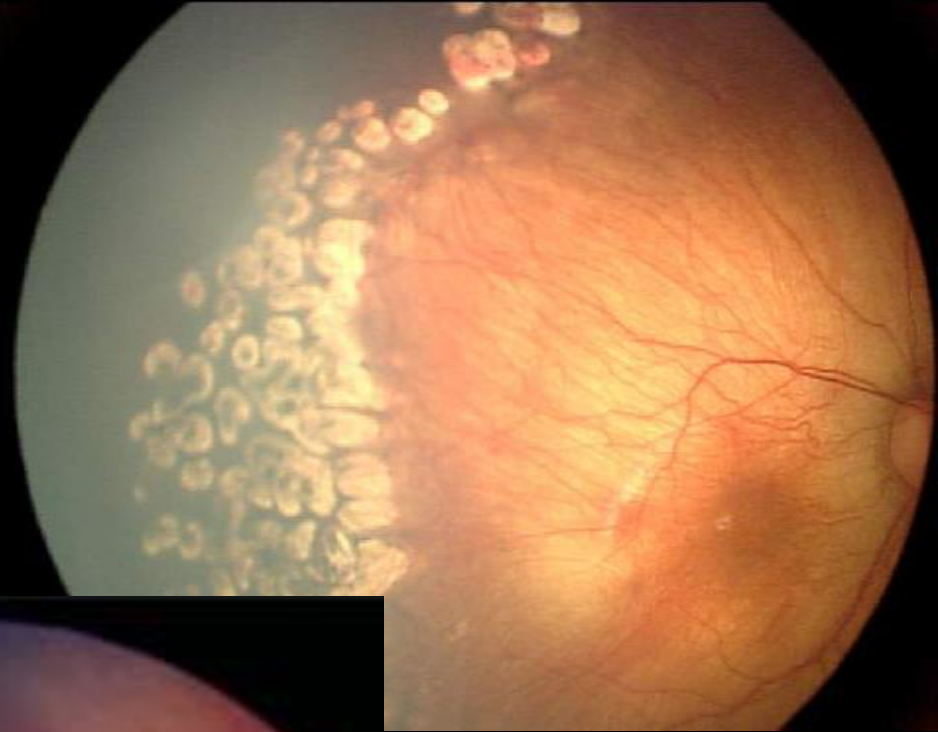
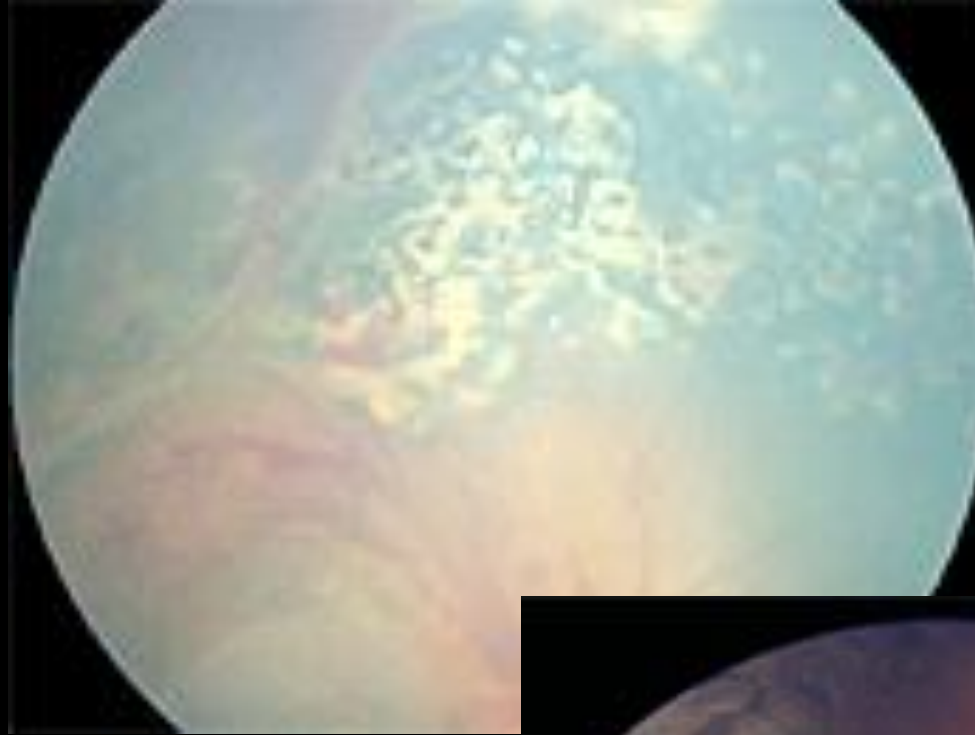
4: Outcome of eyes developing RD during the ETROP Study. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129:1175-9

Limiti laser-ablazione Secondo standard ETROP



- Indicazioni 2003, classificazione 2005
- Solo forme “classiche”
 - Forme posteriori, aggressive, ibride: non codificate
- Sull’intera periferia retinica **anteriore** alla cresta
 - Anestesia generale
 - Invasivo, distruttore (2-3000 spots per occhio)
 - Degenerazione walleriana delle cellule ganglionari
 - Atrofia ottica
 - Elevato rischio di lesioni iridee
 - Non eseguibile in presenza di tunica vascolosa lentis
- Il VEGF vitreale **NON** viene inattivato
- La vascolarizzazione periferica viene permanentemente bloccata

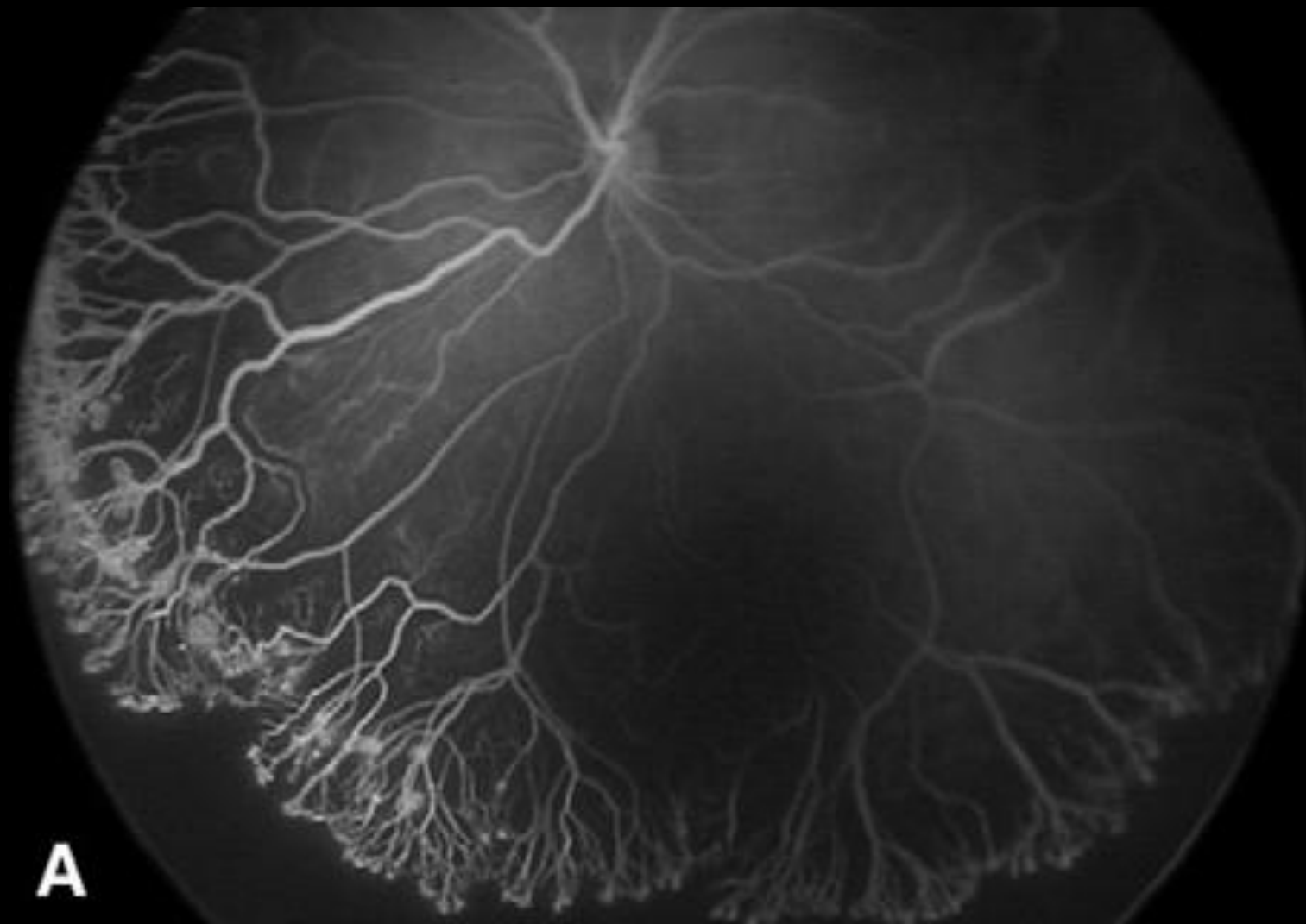




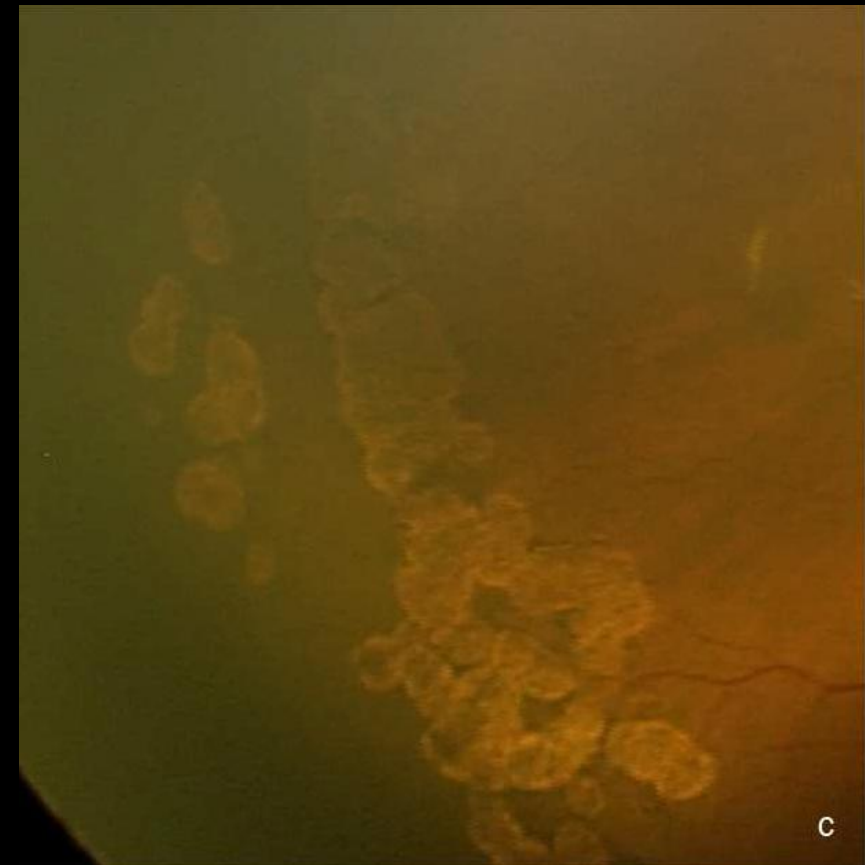
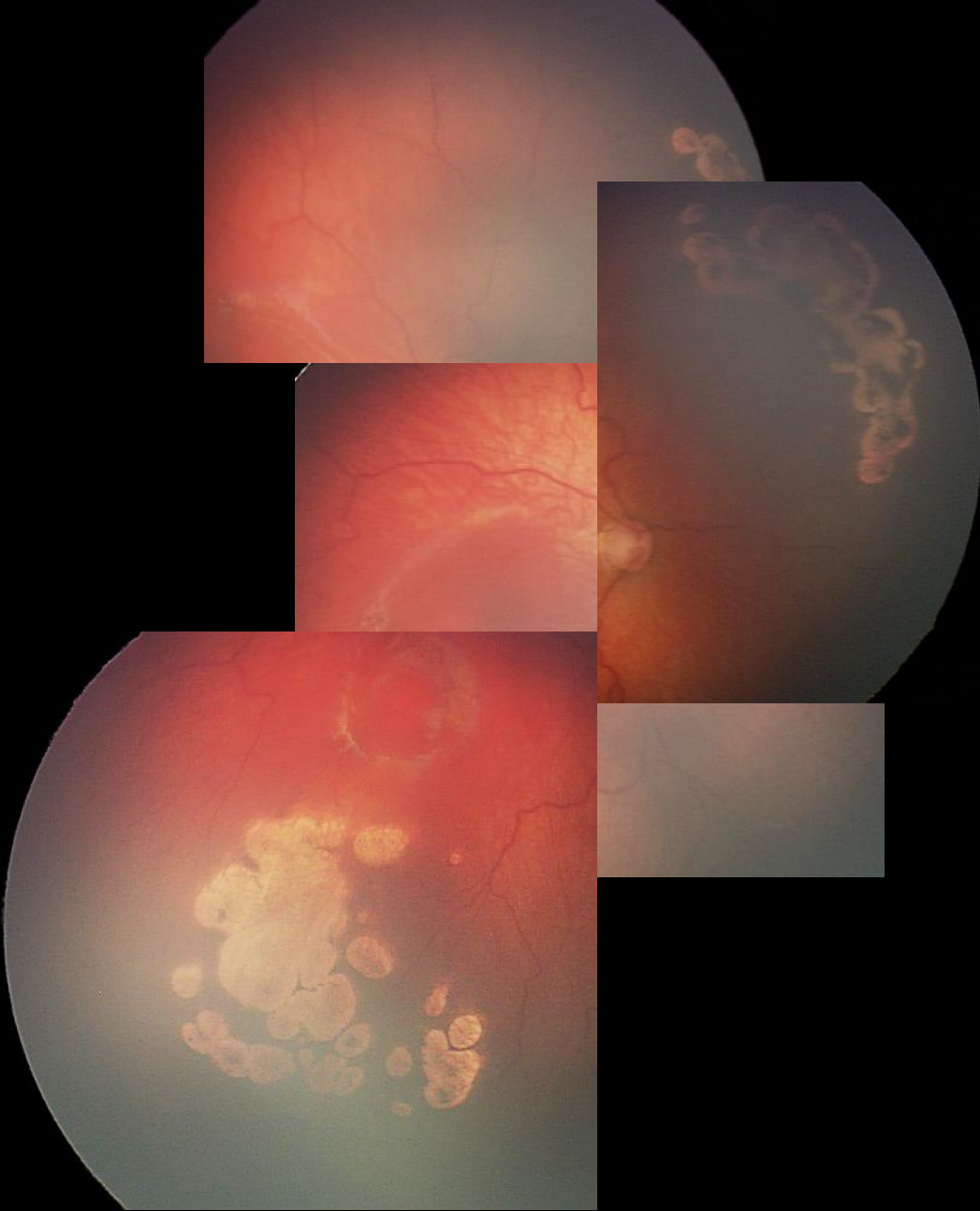
Laser segmentale (focale)



- Trattamento delle sole aree ischemiche **posteriori** alla cresta
- Solo forme “classiche”, zona II (posteriore)
- Meglio se FAG-guidato



A



Frosini , La Torre et al, 2008

Laser segmentale (focale)



- Vantaggi
 - Ridotta invasività
 - Trattamento mirato, anche zona II posteriore
 - Eseguibile in sedo-analgesia
 - Ridotto rischio di lesioni iridee
 - La vascolarizzazione periferica NON viene inibita
- Limiti
 - Non eseguibile in presenza di tunica vasculosa lentis
 - Non eseguibile in zona I

Trattamento off-label Bevacizumab intravitreale



- Anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante completo, 149 kD
 - Ipotesi: ridotta biodisponibilità sierica
- Attivo su tutte le isoforme di VEGF
 - VEGF-165: neovascolarizzazione oculare patologica

Trattamento off-label Bevacizumab intravitreale



- 2008-10/2011: 11 lavori, 474 occhi
 - Estrema variabilità
- Effetti avversi locali: nessuno descritto
- Effetti avversi sistemici: dubbi
- Efficacia: elevata nel breve termine

Bevacizumab intravitreale

Esperienza Careggi-Meyer



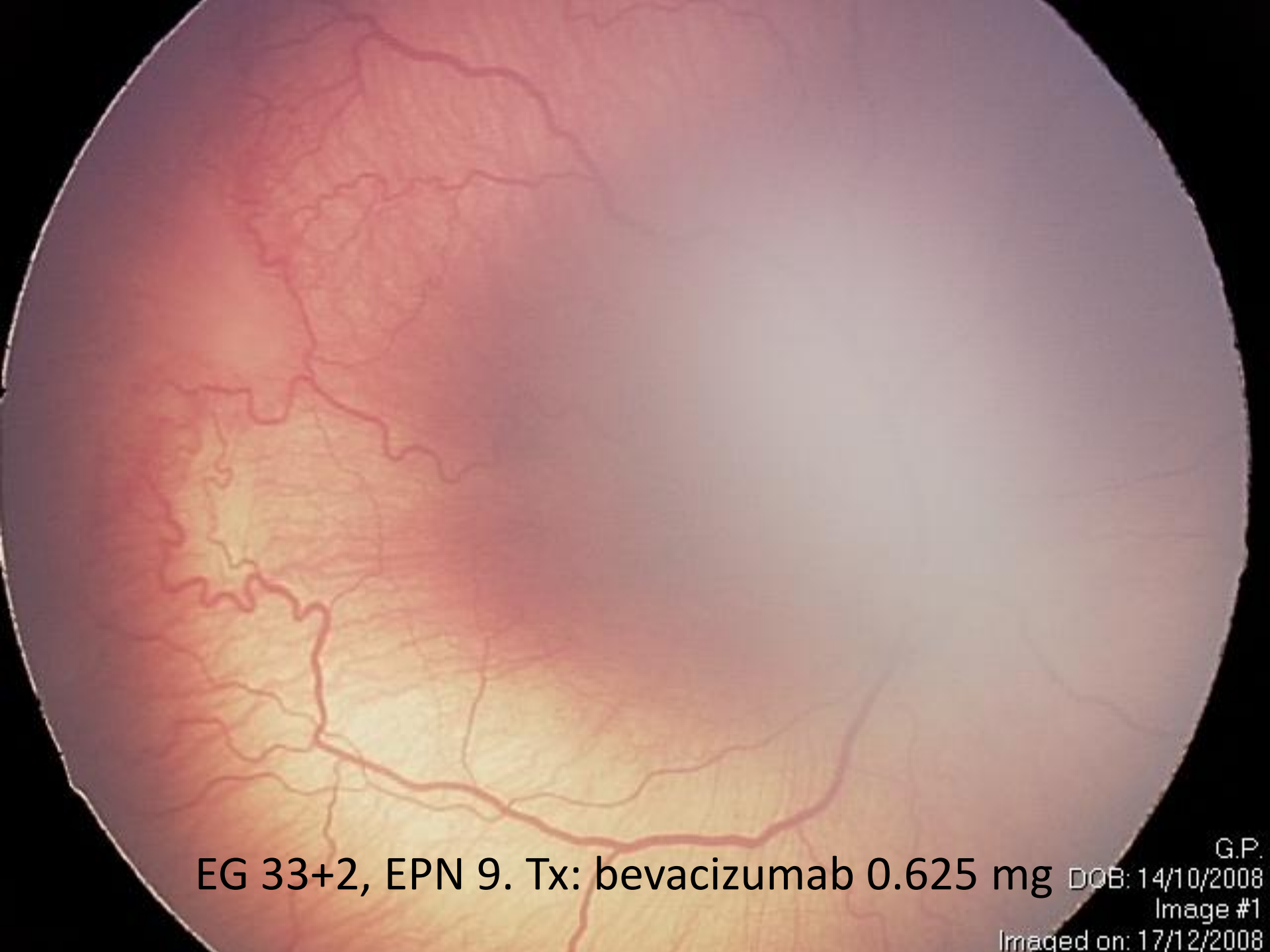
- 38 occhi, 19 pazienti
 - 12 occhi:
- 0,025 mL = 0,625 mg
- 36 regressioni complete, nessuna recidiva
 - Follow-up: 4-32 mesi
- 1 paziente progredito a ROP IV OO
 - (idrocefalo)





EG 31+2 - EPN 7

G.P.
DOB: 14/10/2008
Image #1
Imaged on: 03/12/2008

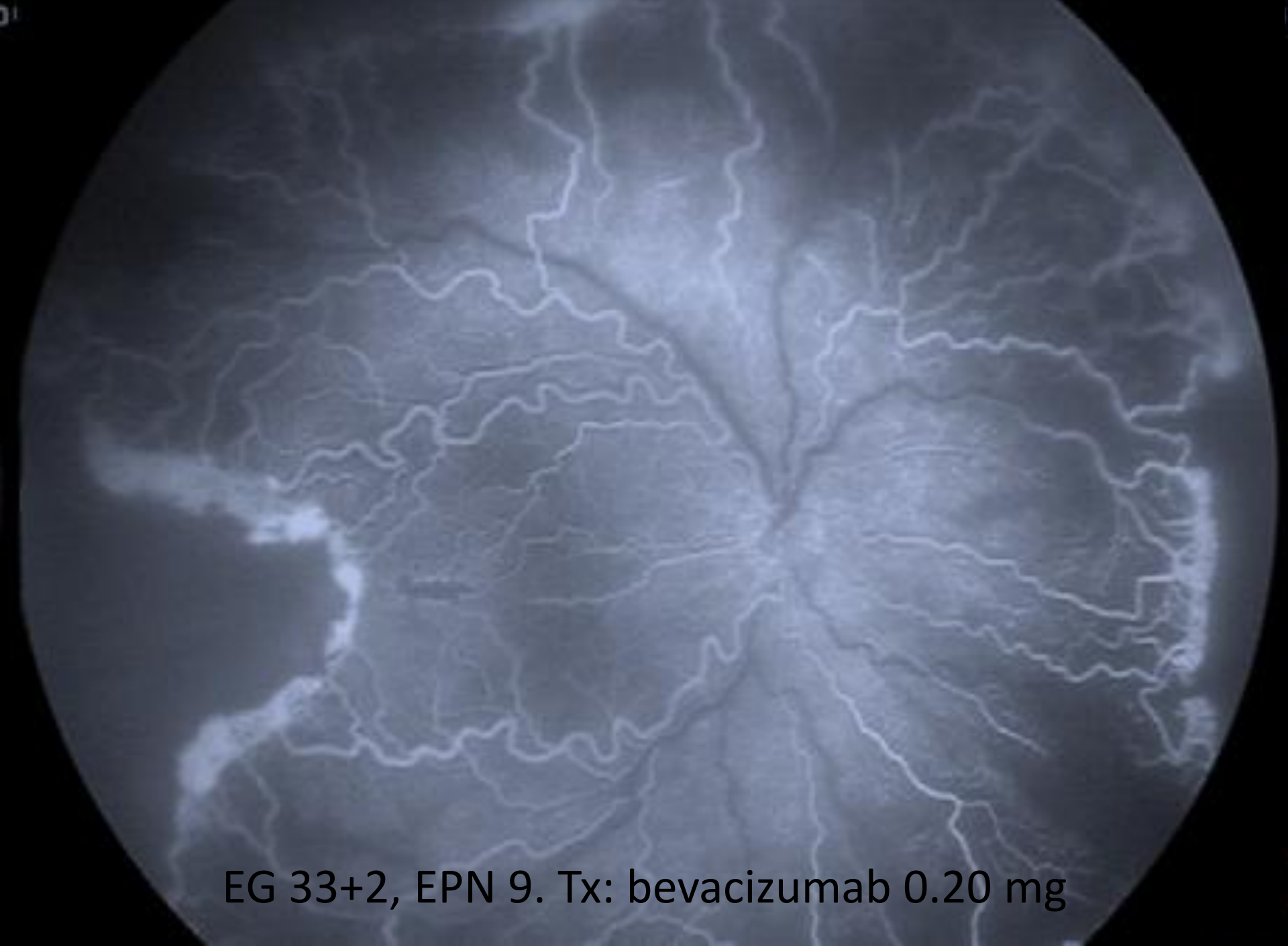


EG 33+2, EPN 9. Tx: bevacizumab 0.625 mg

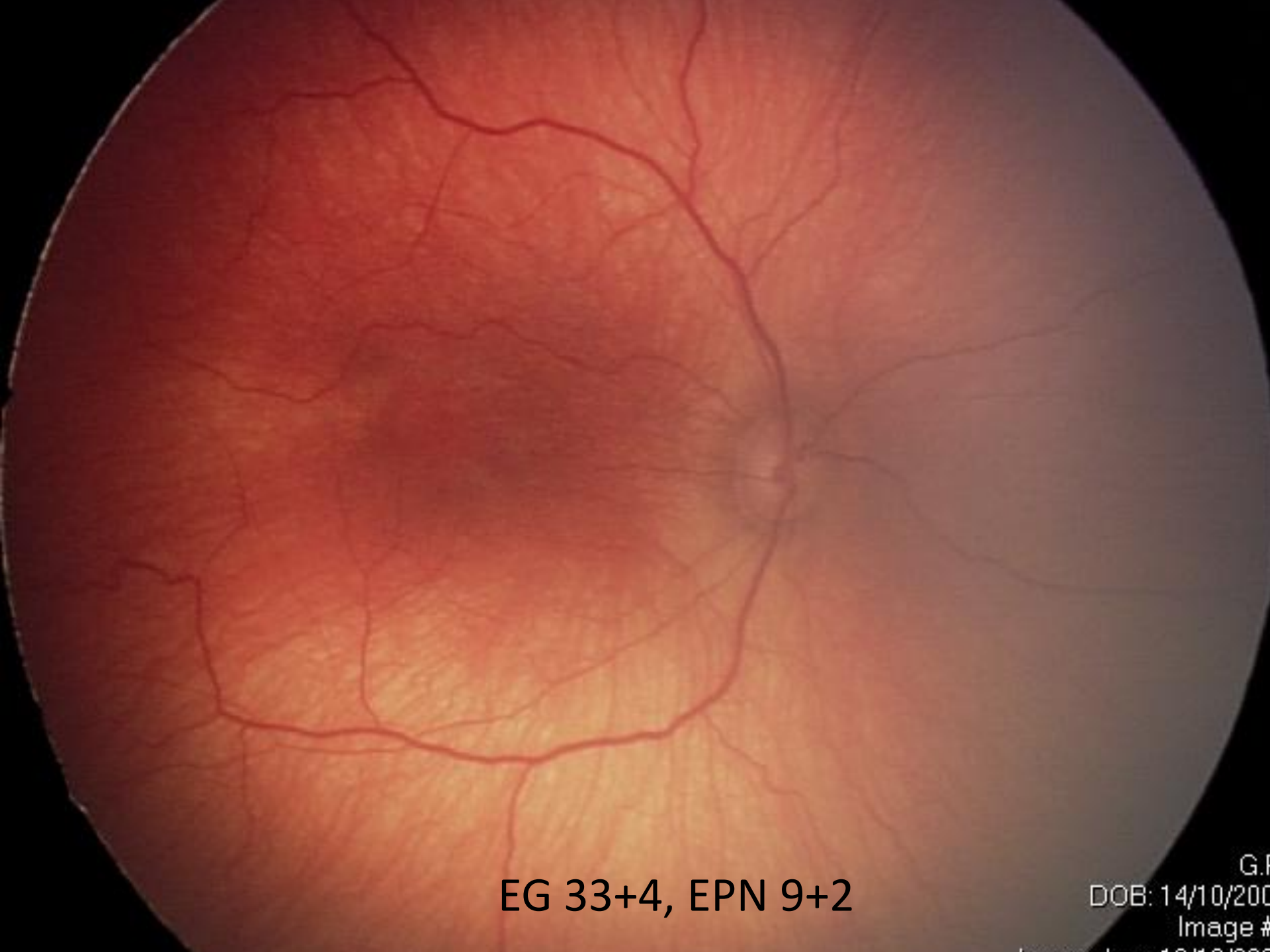
G.P. DOB: 14/10/2008

Image #1

Imaged on: 17/12/2008



EG 33+2, EPN 9. Tx: bevacizumab 0.20 mg



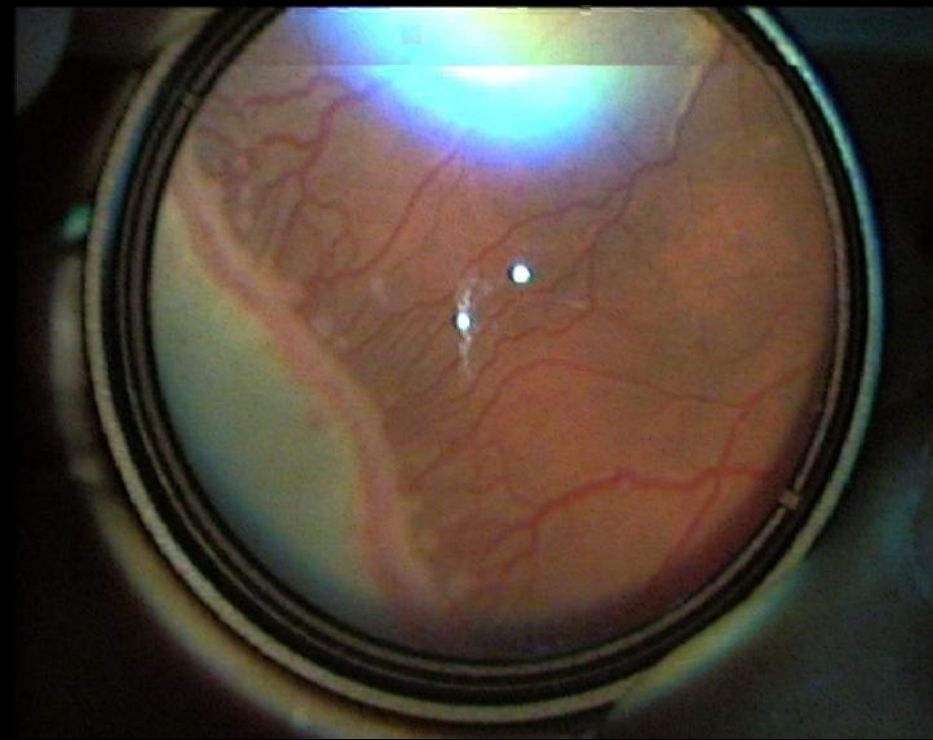
EG 33+4, EPN 9+2

G.P.
DOB: 14/10/2000
Image #
10/10/2000



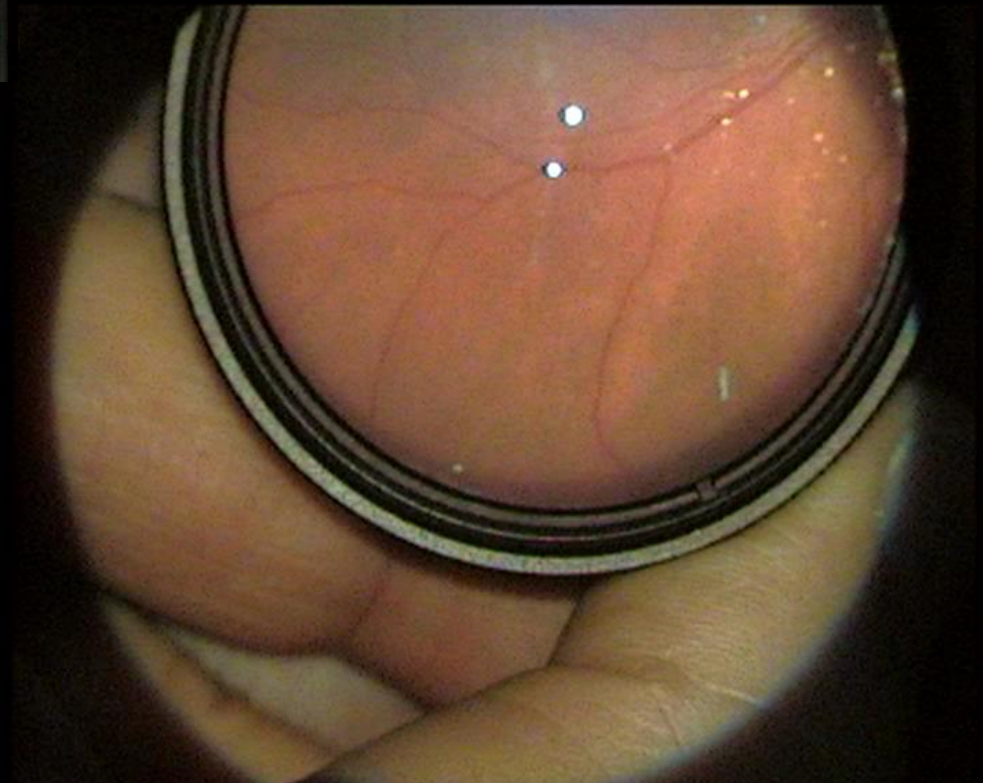
EG 38+6, EPN 14+4

G.P.
DOB: 14/10/2008
Imaged on: 28/01/2009



*Caso 4. OS
EG 37+4, EPN 11+6
Tx: laser segmentale
Dopo 7 gg: bevacizumab 0.625 mg*

*OS
EG 42+4, EPN 17+6*



Bevacizumab intravitreale

Esperienza Careggi-Meyer



- Efficacia sul blocco della neoangiogenesi retinica:
 - l'iniezione intravitreale ha avuto un effetto completo e rapido (potenziante il laser segmentale) in tutti gli occhi trattati, tranne 2.
- Efficacia sul blocco della proliferazione fibrovascolare extra-retinica:
 - l'iniezione intravitreale ha consentito una regressione completa della PVR in tutti i casi, anche tramite l'effetto adiuvante del laser, tranne 2
- Efficacia sulla ripresa e sulla progressione della vascolarizzazione fisiologica
 - in tutti i neonati trattati si è potuta documentare una vascolarizzazione periferica completa, a distanza di 4-32 mesi dal trattamento, tranne 1

Profilo di sicurezza Bevacizumab intravitreale



- Profilo non noto
 - Numerosità richiesta: 2800 (per mortalità)
- Effetti sistemici
 - Rene
 - Polmone
 - SNC

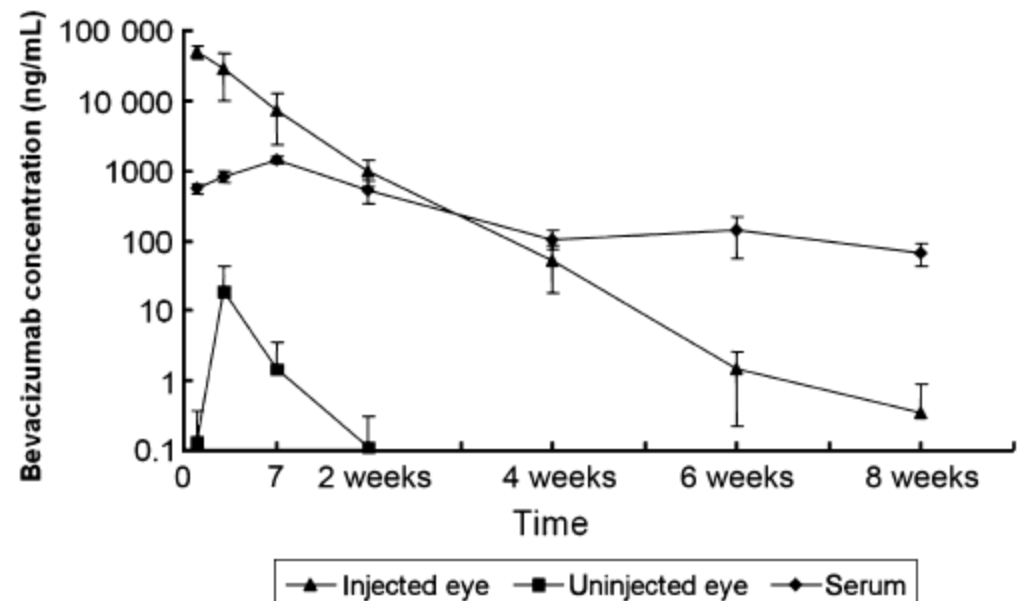
Hard and Hellstrom. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment – a review.

Acta Paediatrica, 2011

Farmacocinetica plasmatica Bevacizumab intravitreale



- Solo Modelli animali: 3 occhi di macaco

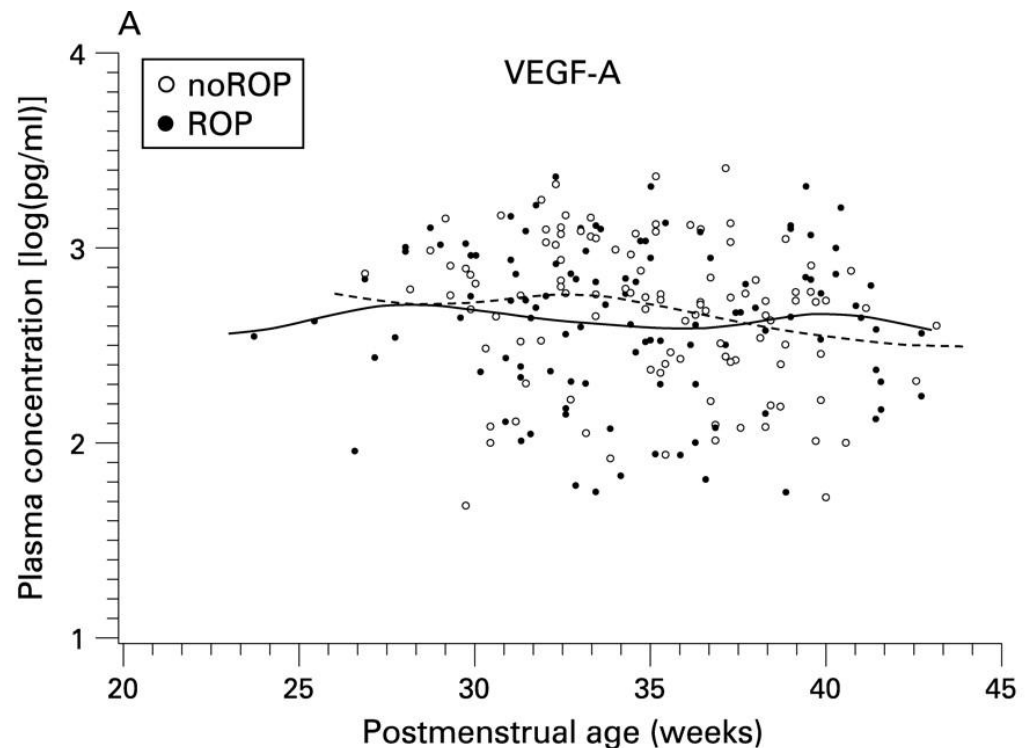


Miyake et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010

Concentrazione plasmatica VEGF Dopo Bevacizumab intravitreale



- 1 studio: n=63



Pieh C et al. Br J Ophthalmol 2008;92:689-693

Concentrazione plasmatica VEGF Dopo Bevacizumab intravitreale



- 1 studio: n=63

Median plasma concentrations of angiogenic factors

Median (min–max) at 32 weeks of PMA
no ROP ROP

Median (min–max) at 36 weeks of PMA
no ROP ROP

VEGF-A 658 pg/ml (49–2152) 904 pg/ml (142–2349) 437 pg/ml (89–2367) 344 pg/ml (66–1334)

Pieh C et al. Br J Ophthalmol 2008;92:689-693

Domande aperte



- 1. Quali sono i valori di riferimento ($n=?$) della concentrazione plasmatica dei principali fattori coinvolti nella patogenesi della ROP (IGF-1, VEGF)?
 - Nel neonato a termine
 - Nel pretermine con ROP
 - Nel pretermine no ROP

Domande aperte



- 2. Qual è l'effetto della iniezione intravitreale di bevacizumab (ranibizumab?) sui valori della concentrazione plasmatica dei fattori studiati, nel tempo, nel neonato pretermine con ROP di tipo I “non-classica”?
- 3. Tali valori si normalizzano dopo IV? Se sì, Dopo quanto tempo dal trattamento?



S. Frosini 2011 per Associazione Gruppo di Studio per la Retinopatia del Pretermine

- Grazie per l'attenzione... e per la collaborazione!
- saverio.frosini@unifi.it
- www.retinopatiaprematuro.it

