

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLA RETINOPATIA DEL PRETERMINE MEDIANTE  
SOMMINISTRAZIONE DI BEVACIZUMAB (AVASTIN, Roche) PER VIA INTRAVITREALE  
Redatte dal Gruppo di Studio Italiano per la Retinopatia del Pretermine (Maggio 2012)**



Questa scheda informativa è destinata ai genitori del bambino/a affetto da Retinopatia del Pretermine o agli aventi diritto

**Che cos'è il farmaco Bevacizumab.**

Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale che, estratto dalla cavia, è stato adattato all'uomo, ossia umanizzato, in modo da evitare la risposta del sistema immunitario. Esso ha dimostrato di possedere spiccate attività antiangiogeniche e antiedemigene. Il farmaco ha la capacità di bloccare la formazione di vasi sanguigni patologici e di ridurre la trasudazione.

Le indicazioni della scheda tecnica di questo farmaco prevedono l'utilizzo in terapia oncologica per bloccare la crescita della rete neovascolare anarchica nell'ambito di forme tumorali metastatiche del colon-retto.

Il Bevacizumab è stato infatti originariamente sviluppato per il trattamento del carcinoma del colon e del retto metastatico con una somministrazione di 5mg/Kg per via endovenosa con frequenza bisettimanale per un numero di infusioni variabile in base alla risposta clinica.

Le possibili applicazioni in ambito oculistico riguardano la terapia delle degenerazioni maculari di tipo neovascolare e delle malattie vascolari della retina caratterizzate da una marcata componente edematosa ed essudativa come la retinopatia diabetica, l'occlusione della vena centrale della retina e la Retinopatia del Pretermine (ROP).

L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha autorizzato l'erogabilità del Bevacizumab a totale carico del SSN per il trattamento di alcune patologie dell'adulto (maculopatie essudative non correlate all'età e del glaucoma neovascolare) in base alle evidenze derivanti dalla letteratura scientifica.

La Società Oftalmologica Italiana ha perciò elaborato una scheda informativa ed un consenso informato per il trattamento con Bevacizumab nella persona adulta. Tale consenso elaborato nel 2007 ed aggiornato nel 2008 e nel 2011, è reperibile sul sito della Società Oftalmologia Italiana. Ad esso è ispirato il consenso oggetto del presente documento.

## LA RETINOPATIA DEL PRETERMINE

La ROP è una malattia della retina prematura, caratterizzata dalla formazione di vasi retinici anomali che, lasciati alla loro naturale evoluzione, possono portare al distacco di retina bilaterale, a dispetto di trattamenti condotti in modo tempestivo ed efficace.

La terapia della Retinopatia del Pretermine, sostenuta dall'evidenza scientifica ( standard care) è la distruzione delle aree retiniche mediante il laser o la crioterapia. Alcune forme, particolarmente aggressive, di Retinopatia del Pretermine, sono insensibili al trattamento laser. In questi casi la malattia evolve inesorabilmente verso il distacco di retina bilaterale che comporta una grave compromissione visiva.

Queste forme di ROP insorgono nei bambini di bassissima età gestazionale ed assumono caratteristiche di marcata congestione vascolare e di rapida evolutività verso il distacco di retina ( Aggressive Posterior ROP).

La letteratura scientifica internazionale riporta numerosi lavori scientifici aventi per oggetto l'impiego di Bevacizumab nella terapia delle Retinopatia del Pretermine. Si tratta di case reports, di studi retrospettivi e prospettici , di un trial clinico randomizzato che attestano l'utilità di questa terapia in casi gravissimi di ROP complicati dalla presenza di:

1. Residui della vascolarizzazione embrionale del cristallino ( tunica vasculosa lentis) che impediscano il trattamento laser
2. Torbidità vitreale che impedisca il trattamento laser
3. Mancata risposta al trattamento laser
4. Spiccata aggressività e rapida evolutività della malattia

## MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE DEL BEVACIZUMAB

In ambito oftalmologico, il farmaco viene attualmente utilizzato, nell'adulto, per via intravitreale a dosaggi molto inferiori a quelli utilizzati per via endovenosa.

Nelle malattie oculari dell'adulto , le iniezioni vengono eseguite con cadenza mensile e con regimi di somministrazione variabili, in funzione della persistenza o recidiva della lesione neovascolare. Nel bambino prematuro è sufficiente effettuare la somministrazione nel momento di acuzie. Sono quindi previste una o due somministrazioni per ciascun occhio.

## EVENTI AVVERSI

Gli eventi avversi più comuni correlati alla via di somministrazione sistemica ( endovenosa) sono:

- l'ipertensione arteriosa (dal 22% al 32%) reversibile nell'84% dei casi mediante terapia antiipertensiva;
  - la proteinuria asintomatica dal 21% al 38% dei pazienti, la sua comparsa non è associata a disfunzione renale e non preclude la continuazione del trattamento;
  - la sindrome nefrosica è rara ed impone la sospensione della terapia;
  - la tromboembolia arteriosa: l'incidenza di eventi tromboembolici (ictus cerebrale, TIA, infarto del miocardio) è simile (18% – 19.4%) a quella riscontrata nei soggetti trattati con placebo (16.2% – 18.3%). Il rischio è maggiore in pazienti con età superiore a 65 anni o con un'anamnesi positiva per tromboembolismo arterioso;
  - il rallentamento del tempo di cicatrizzazione delle ferite si è riscontrato nei pazienti che erano stati sottoposti a intervento chirurgico durante il trattamento
  - la frequenza di emorragie cutanee (petecchie, ecchimosi) o mucose (epistassi) va dal 3.1% al 5.1%.
  - perforazioni gastrointestinali: complicanza rara (1,4% – 2,0%) ma potenzialmente fatale (0.4% – 1.0%).
- Gli eventi avversi correlati alla via di somministrazione intravitreale sono presumibilmente meno importanti.

Infatti i pazienti che ricevono il bevacizumab per malattie oculari ricevono il farmaco ad una dose significativamente inferiore; il farmaco inoltre, viene iniettato all'interno del bulbo oculare.

Sino a questo momento tuttavia non disponiamo di studi prospettici randomizzati controllati sull'impiego del bevacizumab in ambito oftalmico. I risultati preliminari delle iniziali serie non controllate di pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età neovascolare e trattati con bevacizumab intravitreale concordano nell'indicare un rapido miglioramento anatomo-funzionale nel breve termine in assenza di eventi avversi oculari o sistemici di rilievo.

Nell'utilizzo intravitreale riportato in letteratura non sono stati descritti eventi avversi oculari e sistemici. Relativamente agli eccipienti utilizzati nella preparazione sistemica, non ci sono ad oggi segnalazioni di possibile tossicità retinica.

Non sono noti studi che attestino la sicurezza del farmaco nel nato pretermine. A tal proposito è bene sottolineare come il bambino nato pretermine sia un individuo caratterizzato dall'estrema immaturità di tutti gli organi ed apparati. In particolar modo è da rilevare l'immaturità a livello neurologico. Non esistono studi clinici che attestino se l'inibizione del VEGF ( fattore di crescita vascolare e di neuroprotezione) possa essere pregiudizievole per lo sviluppo fisiologico. E' tuttavia importante informare del fatto che gli studi disponibili sull'animale, escludono una tossicità a livello retinico e non riportano effetti sistemici sicuramente correlabili al farmaco

## L'INIEZIONE INTRVITREALE

### Anestesia

La scelta del tipo di anestesia viene fatta dal suo oculista e dal medico anestesista in base alle condizioni cliniche del bambino. Potrà trattarsi di anestesia generale o di sedazione accompagnata da anestesia topica ( somministrazione di gocce anestetiche).

L'iniezione viene eseguita in un ambiente chirurgico sterile (sala operatoria, Terapia Intensiva Neonatale).

L'iniezione intravitreale è un atto chirurgico che si realizza in diverse fasi:

- disinfezione della cute perioculare e del sacco congiuntivale con Iodopovidone al 5%
- iniezione intravitreale 1 mm posteriormente al limbus per via transcongiuntivale
- controllo intraoperatorio del tono oculare ed eventuale paracentesi dalla camera

**Anteriore**

Durante l'intervento, il chirurgo può in qualunque momento essere portato a modificare il suo piano di trattamento.

#### **Decorso postoperatorio**

Le cure locali postoperatorie solitamente consistono nell'instillazione di gocce ed eventualmente nell'applicazione di una protezione oculare secondo le modalità e per un periodo di tempo impostati dal chirurgo. Nei giorni seguenti all'operazione l'occhio può apparire "rosso"

#### **LE COMPLICANZE LEGATE ALLA PROCEDURA DI SOMMINISTRAZIONE**

Oltre alle complicanze specifiche legate all'utilizzo del farmaco, è necessario richiamare alla sua attenzione anche le complicanze strettamente legate al metodo di somministrazione dei farmaci.

Anche questo intervento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste la chirurgia senza rischi.

Le complicanze, in casi estremi, possono portare anche alla perdita funzionale dell'occhio, se non addirittura alla perdita anatomica dello stesso. La condizione del bulbo oculare potrebbe non migliorare o potrebbe peggiorare.

Possono essere necessarie procedure mediche e/o chirurgiche aggiuntive per trattare queste complicanze.

**Complicanze generali:** Ogni farmaco è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione. I sintomi della reazione allergica sono rappresentati da reazione cutanea, orticaria, prurito, insufficienza respiratorie e raramente morte.

**Complicanze oculari:** si distinguono in intraoperatorie e postoperatorie.

- **Complicanze intraoperatorie:** lacerazione della congiuntiva, lesione del cristallino, emorragia vitreale, emorragia coroideale
- **Complicanze postoperatorie:** lacerazione della retina e/o distacco retinico che possono sopraggiungere dopo l'intervento e che necessitano di un trattamento complementare con un secondo intervento chirurgico; distacco di coroide, infezione oculare, alterazioni della macula, emorragia retinica e/o vitreale, proliferazione vitreoretinica, cataratta, rottura sclerale/scleromalacia, ipertono (aumento della pressione oculare), riduzione transitoria o permanente della pressione oculare, riduzione dell'acuità visiva, difetti del campo visivo, strabismo e/o diplopia (visione doppia), atrofia del nervo ottico, glaucoma.

L'oculista è disposto a rispondere a qualsiasi altro quesito che Lei vorrà porgli.

#### **AVVERTENZE CONCLUSIVE**

- 1) L'iniezione intravitreale è una valida alternativa per il trattamento della sua patologia.
- 2) Il miglioramento del quadro clinico è progressivo, può essere nullo, scarso o incompleto e spesso transitorio e dipende anche dalle condizioni preesistenti dell'occhio.
- 3) Il chirurgo può essere portato, in qualunque momento dell'intervento, a modificare il piano iniziale.
- 6) Anche se in casi rarissimi, una delle complicanze dell'iniezione può essere l'infezione oculare.
- 7) Può essere necessaria la ripetizione nel tempo dell'iniezione.
- 8) Il farmaco proposto per il trattamento viene utilizzato "off-label"; questo significa che sul foglio illustrativo del farmaco non è compresa, tra le indicazioni, la Retinopatia del Pretermine; che la Ditta farmaceutica produttrice non ha avallato l'utilizzo intravitreale del farmaco; che non sono disponibili studi controllati sulla sicurezza e sulla efficacia del farmaco
- 9) E' necessario nel suo stesso interesse che lei riceva le informazioni necessarie per poter firmare l'atto di consenso all'intervento; quindi è invitato a leggere accuratamente il presente scritto e a porre ogni eventuale quesito al suo oculista

#### **TEST DI ACQUISIZIONE DELLE INFORMAZIONI CONTENUTE IN QUESTA SCHEDA**

**(Il paziente scrive di suo pugno la risposta accanto ad ogni domanda)**

1. Ha chiaramente compreso le possibili complicanze sistemiche del trattamento?
2. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze oculari del trattamento proposto è l'endoftalmite?
3. Ha chiaramente compreso che dopo il trattamento proposto la vista potrà continuare a peggiorare e che potrà essere necessario ripetere il trattamento o eseguire un intervento di vitrectomia?

**Firma di entrambi i genitori o degli aventi diritto**

.....

.....

**Data:**.....

**ATTO DI CONSENSO**

**I genitori ( o gli aventi diritto) del bimbo/a**

.....

.....

**Affetto da**

.....

**nell'occhio**

.....

**dichiarano in piena coscienza**

- di essere stati informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove il bambino/a sarà operato
- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto di informazione sullo scopo e sulla natura dell'intervento
- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sulla evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche e di condividere i possibili vantaggi e gli eventuali rischi o svantaggi derivanti dal trattamento
- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato
- di aver avuto il tempo necessario per riflettere e pertanto

**rilasciano il consenso all'intervento di**

.....

**in occhio**

.....

**e autorizza l'equipe chirurgica**

- alla eventuale conversione dall'anestesia
- ad effettuare tutte le ulteriori terapie che si rendessero necessarie durante o a seguito dell'intervento
- ad effettuare durante l'intervento tutte le variazioni necessarie .

**Firma del padre.....**

**Firma della madre.....**

**Firma degli aventi diritto.....**

**Data \_\_\_\_\_**

