

## SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLA RETINOPATIA DEL PRETERMINE MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI ANTIANGOGENICI PER VIA INTRAVITREALE

Redatte dal Gruppo di Studio per la Retinopatia del Pretermine (Ottobre 2019)

La Retinopatia del Bambino Pretermine è una malattia della vascolarizzazione retinica determinata da un arresto dello sviluppo vascolare della retina. Questa condizione, lasciata alla sua naturale evoluzione, può causare una proliferazione fibro-vascolare anomala con successivo distacco di retina bilaterale, la cui conseguenza è un grave calo visivo fino alla cecità.

La terapia della ROP è finalizzata all'arresto di questo processo evolutivo.

La terapia standard, sostenuta dalle più alte evidenze scientifiche, è la terapia ablativa consistente nella distruzione e conseguente cicatrizzazione della retina non vascolarizzata, responsabile della produzione di fattori di crescita vascolari (VEGF).

Il trattamento ablativo è attuato mediante la laserterapia che rappresenta oggi la "standard care", la terapia di riferimento.

Nei rari casi in cui la non trasparenza dei mezzi diottrici non consentiva il trattamento laser, la crioterapia ( tecnica usata nel CRYO - ROP study, il primo studio che dimostrò l'efficacia della terapia ablativa) poteva sostituire la terapia laser.

Alcune forme particolarmente gravi possono rivelarsi insensibili al laser ed evolvere, malgrado il trattamento, verso il distacco di retina bilaterale e verso una grave compromissione visiva.

In questi casi, tipici dei bambini di bassissimo peso e bassissima età gestazionale, ha mostrato efficacia, negli ultimi anni, una nuova terapia: l'iniezione intraoculare di farmaci anti angiogenici.

Questi farmaci inibiscono il fattore di crescita vascolare (VEGF) , riducendo la formazione di vasi retinici anomali (angiogenesi patologica) e la permeabilità vascolare.

Rappresentano una terapia efficace e codificata in molte patologie vascolari retiniche della persona adulta: es. degenerazione maculare, edema maculare diabetico, edema maculare post occlusivo.

Nella ROP, la terapia antiangiogenica ha mostrato di essere una terapia efficace, quando iniettata all'interno dell'occhio ( iniezione intravitreale) anche a dosaggi estremamente bassi.

La terapia presenta numerosi vantaggi: regressione dei vasi patologici , ripresa della vascolarizzazione fisiologica della retina, minor distruzione della retina, minor miopizzazione, tempi rapidi di esecuzione.

In questa patologia gli studi di sicurezza a lungo termine, ancora molto scarsi, sono molto importanti in quanto questi farmaci inibiscono il VEGF che è una citochina indispensabile per la neurogenesi, la glomerulogenesi, lo sviluppo osseo e vascolare, lo sviluppo cardiaco.

Gli studi finora in nostro possesso negano patologie sistemiche conseguenti all'iniezione intravitreale di anti-VEGF.

I principali farmaci utilizzati sono Aflibercept, Bevacizumab, Pegabtanib, Ranibizumab.

L'Aflibercept, DNA capace di legare il VEGF e il PIGF , è on label per la Degenerazione Maculare Neovascolare, per la Neovascolarizzazione Miopica, per l'Edema Maculare Diabetico e post-occlusivo.

Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato. Originariamente sviluppato per il trattamento del carcinoma del colon e del retto metastatizzato con somministrazione endovenosa, viene oggi ampiamente utilizzato, in modalità "off label", in numerose patologie oculari.

Un recente studio di "dose-escalation" condotto negli Stati ha dimostrato l'efficacia del Bevacizumab anche a dosi molto basse rispetto a quelle usate nel primo studio multicentrico che ne aveva valutato l'efficacia (BEAT-ROP study)

Il Pegabtanib è un aptamero cioè un frammento di RNA sintetico, capace di inibire l'isoforma 165 del VEGF: è " on label" per alcune patologie come la Degenerazione Maculare Neovascolare.

Il Ranibizumab è un frammento di anticorpo monoclonale capace di inibire il VEGF-A.

E' l'unico farmaco anti-VEGF approvato per l'uso nella Retinopatia del Prematuro; infatti nell'ottobre 2019, a seguito del parere positivo del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) , la EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) ha approvato l'utilizzo di Ranibizumab per la Retinopatia del Pretermine nei seguenti casi: Aggressive Posterior ROP; ROP in zona I stadio 1+, 2+, 3 e 3+ ; ROP in zona II , stadio 3+.

Lo studio registrativo multicentrico mondiale RAINBOW, sponsorizzato dalla Novartis, casa farmaceutica produttrice del Lucentis (nome commerciale del Ranibizumab) ha dimostrato (The Lancet Ottobre 2019) come il Ranibizumab al dosaggio di 0,2 mg/0,2 ml, sia superiore, seppur di poco, al laser nei casi di ROP da trattare secondo le indicazioni dell'ET-ROP study:

- tutte le ROP in zona I con plus;
- la ROP stadio 3 zona I senza plus; I
- a ROP in zona II stadio 3 con plus e
- l'Aggressive Posterior ROP

Il Rainbow study ha inoltre compiuto studi di farmacocinetica che non hanno rilevato modificazioni dei livelli serici di VEGF e ha dichiarato " accettabili " i "profili di sicurezza" , rimandando all' " Extention study " ( mid-term assessment atteso a 2.5 anni, per fine 2020) un ulteriore approfondimento.

## INDICAZIONI

La terapia iniettiva intravitreale può essere eseguita in modalità "on label", utilizzando Ranibizumab intravitreale nei seguenti casi:

- Aggressive Posterior ROP
- ROP in zona I terzo stadio senza plus
- ROP in zona I primo, secondo, terzo stadio con plus

- ROP in zona II , terzo stadio con plus

Sono poi confermate le indicazioni fornite dal Gruppo di Studio ROP nel 2012 per quel che riguarda:

- presenza di residui della vascolarizzazione embrionale del cristallino ( tunica vascolosa lentis) che impediscano il trattamento laser
- presenza di torbidità vitreale che impedisca il trattamento laser
- precarietà delle condizioni sistemiche che consiglino un trattamento e un' anestesia di minor durata

#### MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

L'iniezione intravitreale deve essere eseguita in ambiente chirurgico asettico .

La scelta del tipo di anestesia sarà fatta dal medico anestesista o dal neonatologo di concerto con il medico oculista in base alle condizioni cliniche del bambino.

L'iniezione sarà effettuata in condizioni di rigorosa sterilità in quanto l'iniezione intravitreale è un intervento chirurgico maggiore che comporta la penetrazione all'interno del bulbo oculare.

L'iniezione sarà preceduta da una rigorosa disinfezione della cute perioculare e del sacco congiuntivale con iodopovidone 5% per uso oftalmico e sarà seguita da medicazione a base di antibiotici per via topica.

Durante l'intervento, il chirurgo e l'anestesista, potranno in qualunque momento, essere portati a modificare il trattamento.

#### DECORSO POSTOPERATORIO

Le terapie postoperatorie consistono nell'instillazione di gocce di collirio e nell'applicazione di pomate oftalmiche.

Nel postoperatorio non vi è dolore a livello oculare.

Nell'immediato postoperatorio gli occhi verranno coperti con una protezione oculare, secondo le indicazioni del chirurgo. I giorni successivi l'intervento gli occhi potranno presentare piccole emorragie ed arrossamento ( iperemia congiuntivale).

Nel postoperatorio, il bambino verrà sottoposto a visite oculistiche con la tempistica stabilita dall'oculista.

E' necessario che le viste di controllo si protraggano dopo la dimissione per un tempo anche molto lungo (anni) che verrà determinato dall'Oculista secondo le condizioni della vascolarizzazione retinica.

E' possibile che la terapia sia inizialmente efficace ma che la malattia recidivi. In questo caso l'Oculista consiglierà quale terapia eseguire (laserterapia o terapia intravitreale)

E' possibile, nella fase acuta della ROP, che la terapia sia inefficace e che la malattia peggiori e vada incontro al distacco della retina bilaterale nel qual caso l'Oculista potrebbe porre l'indicazione per la chirurgia vitreoretinica.

E' possibile che, a dispetto di una sorveglianza costante e di una terapia tempestiva, la malattia evolva anche tardivamente verso il distacco di retina trazionale nel qual caso l'Oculista potrebbe porre l'indicazione per la chirurgia vitreoretinica

#### COMPLICANZE LEGATE ALLE PROCEDURA DI SOMMINISTRAZIONE

Questo intervento non sfugge alla regola generale secondo cui non esiste chirurgia senza rischi.

Sono quindi possibili le seguenti complicanze legate alla procedura

- Complicanze intraoperatorie: lacerazione della congiuntiva, emorragia congiuntivale, lesione del cristallino, cataratta, emorragie vitreali, emorragia retino coroideale, perforazione/rottura sclerale
- Complicanze postoperatorie: cataratta, distacco di retina, distacco di coroide, endoftalmite, emorragia retinica, atrofia maculare, ipertono, glaucoma, strabismo, atrofia ottica ecc.

Queste complicanze possono anche portare, in casi estremi, alla perdita funzionale del bulbo oculare e addirittura alla perdita anatomica dello stesso.

Complicanze sistemiche: ogni farmaco è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione.

Sono inoltre possibili complicazioni sistemiche legate all'inibizione del fattore di crescita vascolare, anche se a tutt'oggi non comprovate dalla letteratura scientifica.

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 patologia del suo bambino
2. Il miglioramento del quadro clinico è progressivo, può essere nullo, scarso o incompleto e spesso transitorio e comunque dipendente dalle condizioni cliniche preesistenti dell'occhio

3. Il chirurgo e l'anestesista possono essere portati, in qualunque momento dell'intervento, a modificare il piano iniziale
4. Anche se in casi rarissimi, una delle complicanze dell'iniezione può essere l'infezione oculare
5. Può essere necessario ripetere l'iniezione o effettuare un trattamento con il laser
6. E' necessario che vengano strettamente rispettati i controlli post iniezione anche dopo la dimissione dalla Terapia Intensiva ed anche per un lungo periodo (anni). Si sconsiglia il trattamento con iniezioni antiVEGF se non si è in grado di garantire l'assidua presenza a questi controlli.
7. E' necessario nell'interesse suo e del bambino 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 una delle possibili complicanze oculari del trattamento proposto è il distacco di retina?
4. 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?
5. Ha chiaramente compreso che si impegna a rispettare i tempi ed i modi delle visite di controllo anche per un periodo molto lungo (anni) dopo il trattamento?

Firma di entrambi i genitori o degli aventi diritto

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Firma di chi ha fornito le informazioni

\_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_.

