



LINEE DI INDIRIZZO

Retinopatia del prematuro (ROP)

DATA: Luglio 2024

INDICE

1.	Gruppo di lavoro e coordinamento	Pag.	3
2.	Introduzione	Pag.	3
3.	Scopo	Pag.	4
4.	Campo di applicazione	Pag.	4
5.	Modalità operative	Pag.	4
6.	Glossario – Terminologia – Abbreviazioni -Bibliografia	Pag.	16
7.	Allegati	Pag.	17
8.	Flowchart	Pag.	18
9.	Ciclo di vita del documento	Pag.	21

1. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO

Cognome	Nome	Ruolo	Unità operative	Sede
Lorenzi	Ugo	Consulente Oculista esperto	SC Oculistica	ASL Città di Torino
Tonini	Laura	Dirigente Medico	SC Oculistica	ASL Città di Torino
Orsi	Roberto	Direttore	SC Oculistica	ASL Città di Torino
Savant Levet	Patrizia	Direttore	SC Terapia Intensiva Neonatale e Neonatologia OMV	Asl Città di Torino
Rapetti	Emilio	Direttore	SC Oculistica	AO Alessandria
De Cillà	Stefano	Direttore	SC Oculistica	AOU Maggiore della Carità di Novara
Scolari	Loredana	Infermiera	DIPSA	ASL Città di Torino

2. INTRODUZIONE

La Retinopatia della prematurità (ROP) è la principale causa di cecità nel mondo, passibile di trattamento.

Si tratta di una malattia vaso-proliferativa che colpisce i neonati prematuri e che determina, se non trattata, un distacco totale di retina e la conseguente perdita della vista. L'incidenza e la severità della ROP aumentano in relazione alla diminuzione dell'età gestazionale (EG) e del peso alla nascita.

La ROP è rara in neonati con età gestazionale di sopra della 32° settimana.

Fra i neonati grandemente prematuri (EG < 32 settimane) e/o di peso neonatale molto basso VLBW (< 1500 gr) i tassi di incidenza di ROP variano dal 20 al 40%. Negli ultimi anni, grazie al miglioramento delle cure neonatologiche, si sta selezionando una popolazione di neonati di 23-25 settimane di EG, che sviluppa una forma di ROP estremamente aggressiva (AP-ROP).

La ROP grave che richiede trattamento riguarda circa il 15-20% dei casi.

Nel mondo 170.000 neonati pretermine all'anno sviluppano la ROP, 54.000 necessitano trattamento e di questi solo il 42% lo ricevono. Globalmente circa un terzo dei neonati con ROP severa evolvono verso cecità o gravissimo deficit visivo^{1,2,3}.

Date queste premesse, il timing del primo screening oculistico per la ROP risulta fondamentale, la sua evoluzione deve essere attentamente monitorata ed il suo trattamento non è differibile.

Tale trattamento può essere effettuato con fotocoagulazione laser, iniezione intravitreale e vitrectomia nei casi di distacco di retina⁴.

3. SCOPO

Il presente documento delinea gli orientamenti organizzativi per la gestione della ROP nelle fasi di diagnosi, trattamento e follow up.

Scopo di queste linee di indirizzo è quello di definire le modalità dell'assistenza medico - infermieristica durante la visita oculistica, la fluorangiografia (FAG) ed il trattamento al fine di garantire l'esecuzione di una procedura corretta in stretta collaborazione tra l'oculista ed il neonatologo.

4. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento viene sviluppato nell'ambito delle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte, nel contesto ospedaliero.

A tal fine si rammenta che il Piano Socio-Sanitario 97/99 identifica la TIN dell'Ospedale Maria Vittoria quale Centro di riferimento regionale per la ROP, presso il quale vengono ricoverati nati pretermine, provenienti anche da altre TIN, che sviluppano ROP e che necessitano di trattamento da parte degli oculisti dell'ASL Città di Torino.

5. MODALITA' OPERATIVE

ROP come problema di salute

Il progresso delle cure del neonato pretermine ha consentito negli ultimi anni l'aumentata sopravvivenza di neonati di età gestazionale estremamente bassa (< 26 settimane), con una vascolarizzazione della periferia retinica sempre più incompleta ed immatura e quindi a maggior rischio di sviluppare ROP.

L'incidenza della ROP in questa categoria di neonati si è mantenuta costante, intorno al 50-60%, negli ultimi anni con un aumento però della numerosità dei casi.

Fra i neonati di EG maggiore, l'incidenza di ROP è invece diminuita grazie al miglioramento delle cure neonatali, in particolare con la riduzione della ventilazione meccanica e dell'esposizione all'ossigeno, che rappresentano importanti fattori di rischio per la ROP, arrivando al 13% nelle EG tra 27 e 32 settimane e scendendo all'8% dopo le 32 settimane. Negli ultimi anni si è assistito ad una maggiore consapevolezza riguardo questa patologia, che ha permesso di implementare i programmi di screening.

La ROP inizia a manifestarsi in genere verso la 34° settimana post-concezionale, sebbene possa insorgere anche più precocemente, verso la 30°-32° settimana.

La malattia progredisce poi irregolarmente fino alla 40°-45° settimana, ma in molti casi si risolve spontaneamente.

La regressione della ROP dipende dall'età post-concezionale e dalla localizzazione della malattia.

L'acuità visiva è scarsa in pazienti con ROP severa non trattata. ³

Eziopatogenesi

La vascolarizzazione della retina nella ROP è caratterizzata da due fasi successive, con risvolti anche diversi dal punto di vista della gestione neonatologica:

- Fase I: vaso-obliterativa

**Regione Piemonte – Assessorato alla Sanità
Settore "Programmazione dei servizi sanitari e socio-sanitari"**

**Azienda Zero
SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia**

- Fase II: vaso-proliferativa

La prima fase è caratterizzata da un processo vaso-obliterativo correlato all'esposizione della retina immatura del neonato pretermine a livelli normali o elevati di ossigeno rispetto a quanto avviene nella vita fetale (SatO2 50-70%).

La fisiologica ipossia fetale stimola l'angiogenesi producendo il fattore di crescita endoteliale (vascular-endothelial growth factor VEGF). Con l'iperossia post-natale si riducono i livelli di hypoxia-inducible factor e di vascular-endothelial growth factor (VEGF), con conseguente ipossia nella zona avascolare della retina e disregolazione complessiva dell'angiogenesi retinica. Questo processo inizia alla nascita e prosegue fino alla 32° settimana post-concezionale.

La seconda fase inizia intorno alla 33° settimana è caratterizzata invece da un aumento della produzione di VEGF che porta ad una vaso-proliferazione retinica incontrollata.

In questa fase interagiscono fattori di crescita non correlati all'ossigeno, come IGF-1, ciclossigenasi-2 e ormone della crescita. Neonati pretermine con problemi di nutrizione e crescita post-natale o sepsi hanno livelli bassi di IGF-1 circolante (insulin-likeGF), regolatore della risposta delle cellule endoteliali all'azione di innesco dell'angiogenesi da parte del VEGF.

È evidente che la patogenesi della ROP durante le due fasi è distinta e differente. La fase I è guidata da una relativa iperossia retinica e la fase II è legata ad una relativa ipossia retinica.⁵

Fattori di Rischio e fattori protettivi relativi allo sviluppo della ROP

Numerosi studi si sono focalizzati sull'argomento.^{3,4,6,7,8,9}

Il più importante fattore di rischio è risultato essere il grado di prematurità del neonato.

Sono stati inoltre identificati più di 50 fattori di rischio diversi.

I principali sono:

- il basso peso alla nascita
- la bassa età gestazionale
- la ventilazione meccanica per più di una settimana
- l'iperossia
- la displasia broncopolmonare
- la terapia con surfactante
- il numero di trasfusioni di sangue
- episodi di sepsi, in particolare fungine
- l'enterite necrotizzante
- lo scarso incremento ponderale e scarso apporto calorico
- episodi di iperglicemia e necessità di terapia insulinica
- la eccessiva fluttuazione nei parametri emogasanalitici
- l'emorragia intraventricolare
- l'idrocefalo

Non è invece chiaro il ruolo dell'eritropoietina come possibile fattore di rischio, non essendo stato confermato da ampi studi e metanalisi.

**Regione Piemonte – Assessorato alla Sanità
Settore “Programmazione dei servizi sanitari e socio-sanitari”**

**Azienda Zero
SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia**

Fattori protettivi nei confronti della ROP sono invece l'allattamento materno e la nutrizione con supplementazione alimentare con acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCPUFA). Dal punto di vista della gestione del neonato pretermine nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale, l'attenzione all'uso dell'ossigeno e la limitazione della durata della ventilazione, il monitoraggio saturimetrico costante, (settando i valori di allarme fra 90% e 95%, in base alle ultime indicazioni della letteratura), la prevenzione delle infezioni, l'utilizzo del latte materno, l'uso corretto degli antibiotici, dei nutrienti e delle trasfusioni, il controllo della crescita costituiscono delle priorità per l'operato dei neonatologi e sono contemporaneamente in grado di ridurre in parte l'incidenza di ROP.

Classificazione della ROP

La localizzazione e la stadiazione della malattia sono definiti secondo l'International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited pubblicata nel 2005 e riaggiornata nell'ottobre 2021.^{10,11,12}

La classificazione originale si basa su alcuni aspetti essenziali per descrivere la retinopatia:

- Localizzazione
- Estensione
- Stadiazione
- Plus Disease

Localizzazione

La retina viene suddivisa, in senso anteroposteriore, in 3 zone:

- zona I: zona circolare centrata sul disco ottico con un raggio pari al doppio della distanza tra il centro del disco ottico e la fovea.
- zona II posteriore: area di 2 diametri papillari compresa fra zona I e zona II
- zona II: area compresa nasalmente tra zona II posteriore e ora serrata e tra zona II posteriore ed equatore temporalmente
- zona III: settore retinico rimanente.

Estensione della ROP

L'estensione di questa patologia viene definita, così come avviene per altre patologie retiniche, utilizzando le ore dell'orologio.

Stadiazione della ROP

Definisce la gravità della malattia in 5 stadi:

- Stadio 1: linea di demarcazione piatta, bianca che separa la retina avascolare dalla retina vascolare.
- Stadio 2: presenza di cresta di demarcazione, linea bianca più evidente con proliferazione neovascolare intraretinica.
- Stadio 3: proliferazione fibrovascolare extraretinica. La proliferazione invade il corpo vitreo. In base all'entità della proliferazione intravitreale, si distinguono 3 gradi: lieve, moderato, severo.
- Stadio 4: distacco di retina parziale, distinto in extra maculare (4A) e maculare (4B)
- Stadio 5: distacco di retina totale.

L'International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited del 2005 ha introdotto il concetto di "Plus" e la descrizione di una forma severa di ROP definita "aggressive posterior ROP" (AP-ROP).

Pre-plus e Plus Disease: indice di gravità, dato da un insieme di segni che includono la congestione e tortuosità dei vasi retinici, la congestione dei vasi iridei, la rigidità pupillare.

AP-ROP

- localizzazione posteriore (più frequentemente in zona I)
- mancanza di contrasto tra retina vascolare e retina avascolare
- presenza di plus disease marcatissimo in tutti i quadranti
- assenza di stadiazione
- presenza di sincizio neovascolare piatto che delimita la retina avascolare da quella vascolarizzata
- evoluzione rapida verso il distacco di retina se non trattata.

Screening del Pretermine a rischio di ROP

La valutazione di screening consiste in un esame completo della retina, effettuato da un oculista esperto nella valutazione del neonato.

Scopo dello screening è infatti quello di identificare il più precocemente possibile la comparsa della ROP, con particolare attenzione alle forme potenzialmente evolutive ed avviare tempestivamente il trattamento^{13,14,15}.

Timing

Lo screening è raccomandato in tutti i neonati prematuri con peso alla nascita ≤ 1500 grammi o con EG ≤ 30 settimane.

Nei neonati con PN > 1500 e/o EG > 30 settimane lo screening è raccomandato su indicazione clinica del neonatologo in presenza di fattori di rischio favorenti la ROP.

Le principali situazioni favorenti l'insorgenza di ROP sono considerate:

- neonati con ipotensione e/o necessità di supporto inotropo
- neonati che hanno avuto necessità di supporto ventilatorio
- neonati che abbiano ricevuto ossigenoterapia senza un adeguato monitoraggio saturimetrico

Secondo l'AAP ed il Gruppo di Studio della Retinopatia del Pretermine la prima visita non deve essere mai eseguita prima delle 4-6 settimane di vita e non prima delle 31 settimane, ricordando che tanto più bassa è l'età gestazionale quanto più tardivamente si manifesterà la ROP. La visita oculistica è considerata una procedura invasiva e dolorosa e va effettuata nei tempi corretti e con modalità adeguate^{13,19}.

Età gestazionale alla nascita, in settimane	Età gestazionale alla prima valutazione oculistica	Settimane di vita
22 ^a	31	9
23 ^a	31	8
24 ^a	31	7
25 ^a	31	6
26 ^a	31	5
27 ^a	31	4
28 ^a	32	4
29 ^a	33	4
30 ^a	34	4
EG più avanzata, fattori di rischio presenti	-	4

Frequenza delle visite oculistiche

Settimanale o più frequente

- Vascolarizzazione immatura in zona I in assenza di ROP
- ROP Stadio 1 o 2 in zona I
- Zona II posteriore, al confine con la zona I, in assenza di ROP
- Sospetta AP-ROP
- ROP Stadio 3, se in zona I considerare il trattamento

Controllo ogni 1 o 2 settimane

- Vascolarizzazione immatura in zona II posteriore, in assenza di ROP
- ROP stadio 2 in zona II
- ROP inequivocabilmente in regressione in zona I

Controllo ogni 2 settimane

- ROP stadio 1 in zona II
 - Vascolarizzazione immatura in zona II, in assenza di ROP
 - ROP inequivocabilmente in regressione in zona II
- Controllo ogni 2- 3 settimane

Controllo 2-3 settimane

- ROP stadio 1 o 2 in zona III
- ROP in regressione in zona III

Non sono più necessari ulteriori controlli quando:

- è presente completa vascolarizzazione retinica in prossimità dell'ora serrata a 360°, come avviene nella retina matura. Questo criterio dovrebbe inoltre essere utilizzato per tutti i casi di ROP trattati solamente con terapia iniettiva anti-VEGF.
- vascolarizzazione della zona III raggiunta senza pregresso riscontro di ROP zona I-II (se vi è un qualsiasi dubbio dell'operatore riguardo la zona o se l'età post-mestruale è meno di 35 settimane, saranno necessari ulteriori esami di controllo).
- età post-mestruale di 50 settimane e nessun tipo di ROP.

Regione Piemonte – Assessorato alla Sanità
Settore “Programmazione dei servizi sanitari e socio-sanitari”

Azienda Zero
SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia

Se è stata utilizzata la terapia anti-VEGF, per la regressione della ROP, è bene estendere i controlli fino alla 65esima settimana, perché questa terapia altera la storia naturale della malattia. I pazienti trattati con iniezioni di anti-VEGF potrebbero avere una riattivazione della patologia fra le 45 e le 55 settimane di età post-mestruale.

- completa regressione della ROP.

Strumentazione per lo screening

Le metodiche per l'esame del fondo dell'occhio sono due: l'oftalmoscopia indiretta e la registrazione di immagini digitali tramite Ret-Cam¹³.

Oftalmoscopia indiretta: questa metodica permette di esplorare dal polo posteriore alla media ed estrema periferia, utilizzando se necessario indentatore e blefarostato, di calibro variabile in base al neonato da sottoporre all'esame. Poiché sia l'indentatore, sia il blefarostato arrecano dolore al neonato, l'esame deve essere effettuato utilizzando procedure analgesiche, in base alle linee guida per la prevenzione ed il trattamento del dolore del neonato redatte dalla Società Italiana di Neonatologia SIN.¹⁹

RETCAM: è un'apparecchiatura costituita da una unità mobile dotata di un monitor collegato ad una particolare telecamera che, mediante una piccola sonda appoggiata sull'occhio del neonato, con l'interposizione di un gel accoppiante tra la lente e la cornea, consente di fornire immagini fotografiche digitali del fondo oculare. In questo modo è possibile diagnosticare e monitorare le patologie della retina. Oltre alla ROP, per la cui diagnosi e follow-up la RETCAM è oggi strumento indispensabile, con tale apparecchiatura è possibile diagnosticare e seguire tutte le patologie malformative (colobomi), ereditarie (vitreoretinopatie) e tumorali (retinoblastoma) dell'occhio.

Tale strumento è fornito inoltre di un modulo per l'esecuzione di angiografie retiniche (Fluorangiografia = FAG) il cui campo di applicazione è rappresentato da tutte le patologie vascolari della retina. Lo studio fluorangiografico pre e post trattamento nelle forme di ROP severa permette un approccio terapeutico più mirato ed un follow-up più completo. Anche in questo caso vanno utilizzate procedure analgesiche per il neonato, anche farmacologiche, in quanto l'indagine è più indaginosa e stressante.

La RET CAM permette inoltre di archiviare o stampare immagini e video che possono essere utilizzati anche a scopo didattico o inviati via modem per consulti e confronti con altri oculisti esperti, senza la necessità di trasferire il neonato (telemedicina). Questo approccio, con il contributo anche dell'intelligenza artificiale, permetterà in un prossimo futuro di migliorare i programmi di screening e trattamento della ROP in aree con carenza di oftalmologi esperti in ROP e in zone a risorse limitate, dove il problema della ROP è emergente.¹⁴

Gestione infermieristica

Dilatazione della pupilla

Per ottenere una midriasi ottimale è utile programmare con l'oculista l'ora esatta in cui dovrà essere attuato l'esame. La dilatazione deve essere iniziata 1 ora prima della visita. Salvo diversa indicazione medica la dilatazione si effettua contemporaneamente in entrambi gli occhi.

Per ottenere la midriasi si utilizzano in genere Fenilefrina al 2,5% e Tropicamide 0,5% in collirio.

Durante e dopo la somministrazione dei colliri, che contengono farmaci vasoattivi, devono essere controllati i parametri vitali del neonato, attraverso il monitoraggio continuo della frequenza cardiaca e della saturazione arteriosa di O₂.

Procedura

Eseguire accurato lavaggio delle mani.

Indossare i guanti monouso ed il camice monouso, da cambiare per ciascun neonato.

Se necessario, pulire delicatamente gli occhi con garza morbida sterile e soluzione fisiologica.

Aprire delicatamente le palpebre e instillare una goccia di collirio direttamente nel sacco congiuntivale.

Tenere divaricate le palpebre, una volta instillato il collirio, per circa 10 secondi.

Utilizzando la garza sterile eseguire una leggera compressione di circa un minuto sul sacco lacrimale per evitare un eccessivo assorbimento sistemico del farmaco.

Salvo diverse indicazioni mediche, ripetere la dilatazione con collirio Phenylephrine hydrochloride 2,5% 2 gtt ogni 15-20 minuti per 3 volte, a partire da un'ora prima della visita e, se necessario, ripetere un'ulteriore dilatazione dopo 30 minuti. Circa 20 minuti prima della visita e subito prima della stessa instillare anche Visumidiatric collirio (Tropicamide 10mg/ml), troppo concentrato per i prematuri secondo disposizioni AIFA.

Visita

L'esame può essere eseguito, anche se con maggiore difficoltà, all'interno dell'incubatrice, ma quando le condizioni cliniche lo consentono è preferibile effettuare la visita con il neonato adagiato sul materassino semirigido di una culla.

La posizione del neonato prematuro è di fondamentale importanza per eseguire un esame ottimale: il neonato deve essere avvolto in un telino caldo e contenuto dall'infermiere che deve sostenere delicatamente il capo e gli arti superiori del neonato, applicando durante tutta la durata della visita la cosiddetta saturazione sensoriale (Talk Touch Taste) con effetto analgesico ed antistress per il neonato.¹⁹

Circa 2 minuti prima e durante la visita utilizzare il succhiotto con 0.5-1 ml di saccarosio al 24% o glucosio al 33% somministrati con siringa, come analgesico.

Aprire poi delicatamente le palpebre e instillare direttamente nel sacco congiuntivale una goccia di collirio anestetico (Novesina 0.4%) circa 30-60" prima della manovra.¹⁹

Porgere all'oculista il blefarostato e l'indentatore, se necessari.

Durante tutta la durata della visita controllare i parametri vitali monitorati (FC e SatO₂).

Trattamento

Lo scopo del trattamento è la prevenzione del distacco di retina.

Ciò può essere messo in atto durante la fase proliferativa attraverso la riduzione dello stimolo pro - angiogenetico mediato dal VEGF, con due possibilità: l'ablazione della retina periferica o l'inattivazione del VEGF già presente nella retina, rilasciato dalle cellule delle aree ischemiche.^{4,16,17,18}

Per i centri TIN in cui non viene effettuato il trattamento per la ROP è previsto il trasferimento presso la TIN che costituisce il centro di riferimento.

Laserterapia

Il trattamento fotocoagulativo si esegue con laser caschetto.

L'Early Treatment for ROP Randomized Trial Study raccomanda il trattamento laser per la "malattia di tipo 1":

- ROP zona I: tutti gli stadi con plus
- ROP zona I: stadio 3 anche in assenza di plus
- ROP zona II: stadio 2 o 3 con plus

È raccomandata una strategia di "wait and see" per la "malattia di tipo 2":

- ROP in zona I, stadio 1 o 2 in assenza di plus
- ROP in zona II, stadio 3 in assenza di plus

Il trattamento deve essere confluyente senza lasciare aree libere (skip areas) perché queste sono sede di produzione di fattori angiogenetici responsabili della progressione della malattia. Nei casi in cui il primo trattamento non riesca ad eliminare tutte le aree ischemiche della retina, è necessario ripetere la seduta.

Il laser provoca dolore immediato, pertanto va prevista una adeguata sedo-analgesia del neonato da trattare, modulata in base alla sua autonomia respiratoria. Il neonato può infatti essere in respiro spontaneo o ventilato (in ventilazione meccanica o non invasiva), a seconda della necessità. Spesso viene comunque sostenuto durante il trattamento da un temporaneo supporto non invasivo come l'alto flusso con nasocannule.

La terapia ablativa deve essere attuata non appena raggiunto lo stadio indicato per il trattamento (entro 72 ore). Il trattamento laser crea una riduzione permanente significativa del campo visivo e spesso una miopia clinicamente evidente.

La regressione del plus è un buon segno dell'efficacia della terapia.

Iniezioni intravitreali

Nella fase vasoproliferativa della ROP la neovascolarizzazione retinica è ampiamente mediata dal VEGF. Pertanto, negli ultimi anni, sono state utilizzate (in ambito sperimentale o clinico off-label) diverse molecole con azione anti VEGF, somministrate all'interno dell'occhio attraverso una iniezione intravitreale, come terapia elettiva (in sostituzione del laser) e/o di salvataggio (dopo laserterapia) della ROP.

Tra le molecole antiVEGF attualmente solo il ranibizumab (Lucentis) approvato da EMA e da AIFA (Determina 30 agosto 2021, GU n 213 del 6-9-2021) per il trattamento della ROP in zona I (stadio 1+, 2+, 3 o 3+), zona II (stadio 3+) o AP-ROP.

(RCT RAINBOW, Stahl A et al, Lancet 2019 e RCT RAINBOW extension study Marlow N et al. Lancet 2021)

Vantaggi potenziali dei farmaci anti VEGF:

- rapidità di esecuzione dell'iniezione intravitreale (2-3 minuti per occhio) con richiesta di sedo-analgesia di breve durata per il neonato

**Regione Piemonte – Assessorato alla Sanità
Settore "Programmazione dei servizi sanitari e socio-sanitari"**

**Azienda Zero
SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia**

-
- possibilità di trattare neonati con ROP nei casi in cui il laser sia di difficile esecuzione (opacità dei mezzi diottrici, criticità delle condizioni cliniche)
 - ripresa della vascolarizzazione con estensione nella periferia retinica maggiore rispetto al trattamento laser;
 - minor incidenza globale di miopia e delle forme gravi rispetto al laser.

Svantaggi potenziali:

- necessità di un più lungo follow-up per il rischio di recidive tardive di ROP (da 4 a 12 mesi dopo l'iniezione) con eventuale distacco di retina, comparato alla laserterapia
- endoftalmite (rara)
- cataratta (rara)
- necessità di ulteriori studi per comprendere se vi siano degli effetti a lungo termine del VEGF su altri organi (polmoni, SNC, reni), la cui angiogenesi risulta ancora attiva al momento della somministrazione di tali farmaci.

La procedura iniettiva va eseguita in ambiente sterile (in sala operatoria o in TIN, se sono presenti spazi dedicati e dispositivi che garantiscano la protezione del campo operatorio con filtri e flusso d'aria laminare).

Terapia chirurgica

Cerchiaggio sclerale

Da utilizzare in presenza di un iniziale distacco retinico senza trazioni o distacco essudativo; utile in caso di distacco di retina trazionale qualora la proliferazione fibrovascolare e la conseguente trazione siano parziali e periferici.

Vantaggi: intervento più semplice e meno invasivo della vitrectomia, minori complicanze intra e post-operatorie.

Svantaggi: limita la crescita dell'occhio, aumenta il rischio di miopia, va limitato a casi selezionati, deve essere tolto dopo 6 mesi.

Vitrectomia

Da utilizzare quando la ROP, nonostante un trattamento di laserterapia correttamente eseguito, tale da non evidenziare più aree ischemiche, progredisce ed è necessario un approccio chirurgico da effettuarsi prima del distacco di retina completo.

Segni di progressione, quali la crescita di neovasi posteriori che entrano nel vitreo, responsabili del successivo sollevamento retinico, e la persistenza di torbidità vitreale, sono condizioni per un approccio chirurgico precoce.

La vitrectomia avrebbe la finalità di rimuovere quei fattori angiogenetici responsabili dell'evoluzione inesorabile della malattia verso la proliferazione fibrovascolare e verso il distacco di retina.

Si evidenzia un risultato favorevole della vitrectomia eseguita allo stadio 4, sia in termini anatomici che funzionali, nettamente superiore al trattamento con cerchiaggio sclerale.

Per essere efficace, la vitrectomia deve essere precoce, cioè, eseguita prima del distacco retinico completo.

**Regione Piemonte – Assessorato alla Sanità
Settore “Programmazione dei servizi sanitari e socio-sanitari”**

**Azienda Zero
SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia**

Gestione medico-infermieristica durante il trattamento

I neonatologi e gli infermieri della TIN sono coinvolti in tutte le fasi del trattamento laser, che viene eseguito dagli oculisti nella massima parte dei casi all'interno dei locali della TIN. L'infermiere effettua il contenimento del neonato e somministra l'analgo-sedazione, stabilita e modulata dal neonatologo, in base alle linee guida nazionali e ai protocolli di reparto¹⁹. Il neonatologo è presente durante tutta la procedura per il monitoraggio del neonato e la valutazione del supporto respiratorio.

Per quanto riguarda il trattamento tramite iniezione intravitreale ed il trattamento chirurgico, il personale medico ed infermieristico della TIN prepara ed accompagna il neonato in sala operatoria con monitoraggio e supporto respiratorio adeguato.

In sala operatoria, insieme all'anestesista dedicato, il neonatologo stabilirà l'adeguata analgo-sedazione o anestesia e provvederà a vigilare il neonato durante tutta la procedura, la successiva stabilizzazione e l'accompagnamento in reparto.

Trattandosi di neonati altamente pretermine con gravi criticità pregresse, spesso ancora in parte presenti al momento dell'insorgere della ROP, sia per gli in-born sia per gli out-born trasferiti presso la TIN di riferimento, la gestione neonatologica è comunque complessa e prosegue, per quanto riguarda gli out-born, quella iniziata dai neonatologi della TIN di provenienza, con cui viene mantenuto il costante contatto.

Anche i genitori, che hanno vissuto l'esperienza di una nascita molto prematura e l'incertezza degli esiti, a cui si aggiunge l'angoscia relativa alla ROP ed alle sue possibili conseguenze, sono in genere molto provati e necessitano di assistenza e sostegno attento da parte di tutti gli operatori della TIN, che comprende spesso anche un supporto psicologico.

Terapia post-intervento

Dal punto di vista oculistico viene prevista dopo qualsiasi trattamento la somministrazione di collirio antibiotico per la durata di 7-14 giorni, a seconda della situazione in itinere.

Dopo il trattamento intravitreale e chirurgico viene inoltre spesso attuata una profilassi antibiotica per via sistemica.

Follow upControllo entro 7 giorni

- Zona I: vascolarizzazione immatura, non ROP
- Zona I: stadio 1 o stadio 2 ROP
- Immaturità retinica estesa posteriormente alla zona I, vicino alla zona di confine zona I-zona II
- Sospetto di AP-ROP
- ROP III stadio (zona I richiede trattamento, non osservazione)

Controllo tra 7 e 14 giorni

- Zona II posteriore: vascolarizzazione immatura
- Zona II: ROP stadio 2
- Zona I: ROP in regressione

**Regione Piemonte – Assessorato alla Sanità
Settore “Programmazione dei servizi sanitari e socio-sanitari”**

**Azienda Zero
SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia**

Controllo a 14 giorni

- Zona II: ROP stadio 1
- Zona II: vascolarizzazione immatura
- Zona II: ROP in regressione

Controllo tra 14 e 21 giorni

- Zona III: ROP stadio 1 o 2
- Zona III: ROP in regressione

Il neonato con ROP trattata prosegue poi con un programma di controlli diverso a seconda del trattamento eseguito:

a) Neonato sottoposto a trattamento laser:
controllo ogni 45-60 giorni sino ai 9 mesi; controllo ai 12 mesi, quindi controlli annuali fino all'età scolare e successivi controlli refrattivi a discrezione specialistica.

b) Neonato sottoposto a iniezione intravitreale o a vitrectomia:
controllo ogni 30 giorni per i primi 9 mesi, controllo a 12 mesi, quindi controlli annuali fino a 10-12 anni.

Durante il periodo di crescita vanno eseguiti controlli con fluorangiografia in sedazione: la prima verso i 7-8 mesi, la seconda ad 1 anno e mezzo-2 anni.

Modalità di invio del neonato tra TIN di diverse aziende

Per i centri TIN in cui non viene effettuato il trattamento per la ROP è previsto il trasferimento presso la TIN che costituisce centro di riferimento.

Previo contatto tra l'oculista del centro inviante e quello del centro di riferimento, viene concordato fra i neonatologi delle TIN il trasferimento del neonato per l'esecuzione di approfondimento diagnostico e/o trattamento.

Salvo casi eccezionali, il posto letto presso la TIN di riferimento è sempre garantito.

In genere viene richiesta l'esecuzione dei tamponi di sorveglianza del neonato trasferito, per la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza.

L'oculista inviante spiega e fa firmare prima del trasferimento ad entrambi i genitori i consensi informati per la visita, per l'eventuale fluorangiografia e per il trattamento laser o anti-VEGF.

Il rientro alla TIN di provenienza è deciso dall'oculista alla fine del percorso, previo accordo con la TIN di provenienza, ed organizzato dai neonatologi.

La TIN che dimette il neonato trasmette la relazione di dimissione, in cui vengono riportate le visite oculistiche, gli interventi eseguiti ed i futuri appuntamenti.

Informazioni ai genitori/caregivers

È fondamentale nella gestione della ROP informare i genitori/caregivers della necessità dello screening per la ROP e fornire informazioni scritte con sufficiente anticipo rispetto all'esame.

**Regione Piemonte – Assessorato alla Sanità
Settore “Programmazione dei servizi sanitari e socio-sanitari”**

**Azienda Zero
SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia**

Altrettanto fondamentale è ottenere il consenso informato prima dell'esecuzione di qualsiasi indagine diagnostica ulteriore (FAG) e prima dell'eventuale trattamento programmato.

È altresì necessario riportare in cartella clinica del neonato che tali informazioni sono state fornite e comprese.

Una volta completati la fase diagnostica e l'eventuale trattamento, è necessario assicurarsi che i genitori/caregivers siano informati sui successivi appuntamenti e sul potenziale sviluppo di difetti di rifrazione e/o strabismo durante la fase di crescita.

Procedure di pulizia strumentario

Fondamentale, durante tutte le fasi del percorso diagnostico e terapeutico della ROP, è la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza (ICA), per cui esiste una specifica procedura per la sanificazione degli strumenti utilizzati, oltre ai normali comportamenti e alle procedure finalizzati a prevenire le ICA, relative a tutte le attività che vengono svolte in Terapia Intensiva Neonatale.

Sanificazione RETCAM

Dopo l'utilizzo su ogni singolo paziente la parte della lente che viene a contatto con l'occhio viene pulita immediatamente nella seguente modalità:

1. eliminare i depositi di materiale estraneo sulla superficie della lente servendosi di un panno asciutto in tessuto morbido o imbevuto di acqua sterilizzata o di entrambi
2. con un panno pulito e morbido (ad esempio garza sterile) imbevuto con ALCOOL ISOPROPILICO 70% passare la lente con movimenti circolari per 11 volte con la garza imbevuta
3. sciacquare con acqua sterile e lasciare asciugare
4. verificare che la lente non presenti tracce di detriti e gel di esame
5. eventualmente ripetere il trattamento
6. ispezionare la lente per accertarne la trasparenza ed integrità. In caso di scheggiature, incrinature e rugosità non utilizzare la lente per pericolo di lesioni all'occhio del paziente
7. certificare l'avvenuta sanificazione da parte dell'oculista
8. la sonda, la tastiera ed il monitor della RET-CAM vengono sanificate con GIOSEPT FOAM dopo ogni utilizzo
9. i cavi ed il carrello con STE X 2000 dopo ogni utilizzo.

Gestione del blefarostato

- Decontaminazione

Immergere i blefarostati in un'arcella contenente Fenplus per 30 minuti.

Trascorso il tempo necessario sciacquarli e asciugarli con cura.

- Sterilizzazione

Imbustare singolarmente ciascun blefarostato da inviare alla centrale di sterilizzazione per la sterilizzazione a vapo

6. GLOSSARIO – TERMINOLOGIA – ABBREVIAZIONE - BIBLIOGRAFIA

Acronimo	Denominazione estesa
ROP	Retinopathy of Prematurity
EG	Età Gestazionale
TIN	Terapia Intensiva Neonatale
FAG	Fluoroangiografia
OMV	Ospedale Maria Vittoria
PN	Peso alla nascita
AP-ROP	Aggressive Posterior ROP

1) Solebo A L, Teoh L, Rahi J., Epidemiology of blindness in children, J Arch Dis Child2017, 102, 853-857

2)Gupta M, Yonekava Y, Campbell J P, Rusu I et al. Early Diagnosis and management of Aggressive Posterior Vitreoretinopathy Presenting in Premature Neonates. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2019, April 01;50(4): 201-207.

3) Batt A., Retinopathy of prematurity (ROP): Risk factors, classification, and screening. UpToDate Aug 07, 2023

4) Batt A., Retinopathy of prematurity (ROP): Treatment and prognosis. UpToDate Aug 07,2023

5) Ying GS, A Prediction Model for retinopathy of Prematurity- Is nit ready for prime time? Jama Ophthal. 2020 Jan 01; 138(1): 29-30.

6) Cayabyab R., Ramanathan R., Retinopathy of prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology, Neonatology 2016;109:369-376

7) Raghuveer TS, Zackula R., Strategies to Prevent Severe Retinopathy of Prematurity: A 2020 Update and Meta-analysis. Neoreviews 2020 Vol. 21 No. 4

8) Flynn JT, Chan-Ling, Retinopathy of prematurity: two distinct mechanism that underlie zone 1 and zone 2 disease. AJO 2006; 142:46-59.

9) Kim SJ, Port AD et al., Retinopathy of Prematurity: A review of risk factors and their clinical significance. Surv Opht. 2018 Sep-oct; 63(5): 618637.

10) Chiang MF, An International Committee for the Classification of Retinopathy of prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch-Ophthalmol. 2005; 123: 991-999.

11) Agarwal K, Jalali S., Classification of Retinopathy of Prematurity: from then till now. Community Eye Health. 2018; 31(101): S4-S7.

12) Chiang M et al., International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition Published by Elsevier on behalf of the American Academy of Ophthalmology, Vol. 128, Number 10, October 2021

13) Fierson WM, AAP American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, AAP American Academy of Ophthalmology, AAP American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, AAP American Association of Certified Orthoptists.

Regione Piemonte – Assessorato alla Sanità
Settore “Programmazione dei servizi sanitari e socio-sanitari”

Azienda Zero
SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia

Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics 2018, 142 (6): e20183061

14) Quinn G.E, Vinekar A, The role of retinal photography and telemedicine in ROP screening, Seminar in Perinatology 43 (2019) 367-374

15) Binnenbaum G., Tomlinson LA et al., Postnatal growth and Retinopathy of Prematurity /G-Rop) Study Group. Validation of the postnatal growth and Retinopathy of prematurity screening Criteria; Jama Ophthalmol. 2020 Jan 01; 138: 31-37.

16) Stahl A 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 Oct 26;394(10208):1551-1559

17) Marlow N et al., 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study): prospective follow-up of an open label randomised controlled trial. Lancet 2021

18) Beharry KD et al., Pharmacologic Interventions for the Prevention and Treatment of Retinopathy of Prematurity. Semin Perinatol 2016 April; 40(3): 189–202

19) Lago P. e al, Analgesia e sedazione del neonato: Linee guida SIN per la prevenzione ed il trattamento del dolore nel neonato. (ed. Giugno 2016)

7. ALLEGATI
Allegato n. 1 Gestione delle attività assistenziali

Sono definite le responsabilità nel processo, di seguito illustrate.

Attività	Neonatologo	Oculista	Infermiere
Screening	R	R	C
Trattamento	R	R	C
Follow-Up	C	R	C

R) responsabile C) collaboratore

8. FLOWCHART

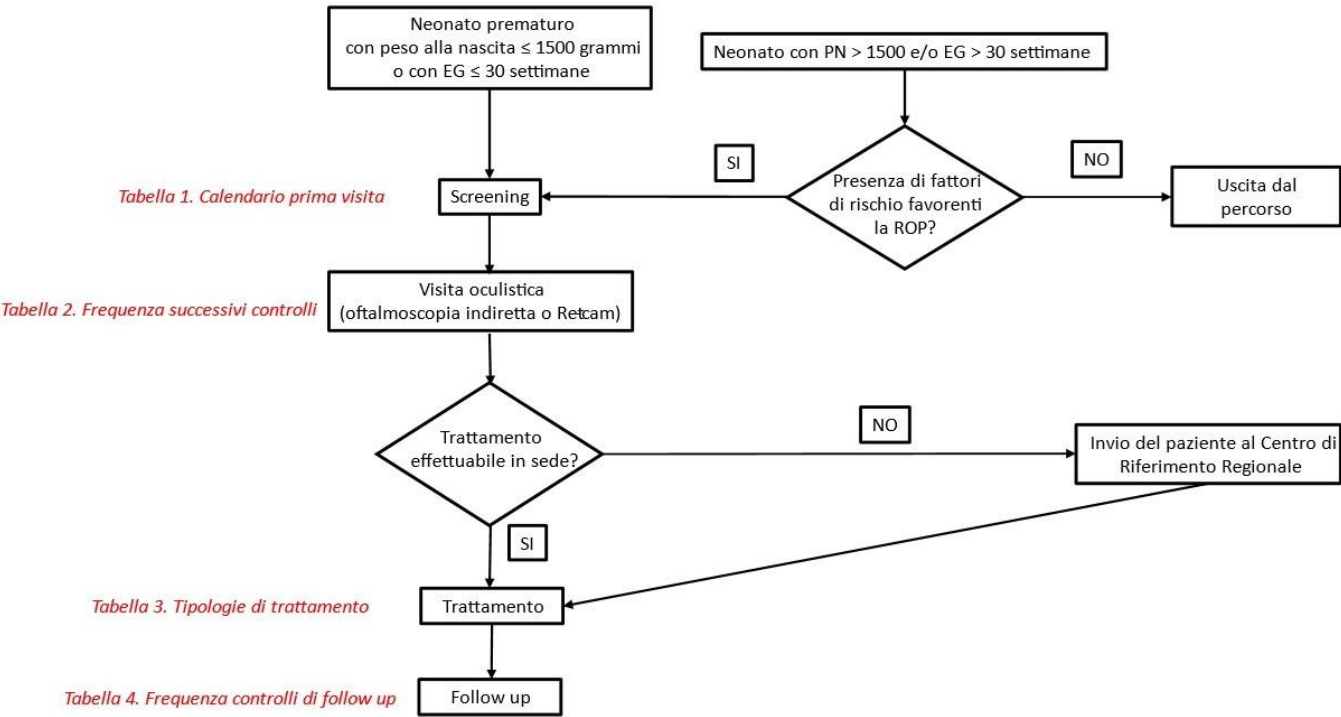


Tabella 1. Calendario prima visita		
Età gestazionale alla nascita, in settimane	Età gestazionale alla prima valutazione oculistica	Settimane di vita
22 ^a	31	9
23 ^a	31	8
24 ^a	31	7
25 ^a	31	6
26 ^a	31	5
27 ^a	31	4
28 ^a	32	4
29 ^a	33	4
30 ^a	34	4
EG più avanzata, fattori di rischio presenti	-	4

Tabella 2. Frequenza delle visite oculistiche(controlli successivi)	
Settimanale o più frequente	- Vascolarizzazione immatura in zona I in assenza di ROP - ROP Stadio 1 o 2 in zona I - Zona II posteriore, al confine con la zona I, in assenza di ROP - Sospetta AP-ROP - ROP Stadio 3, se in zona I considerare il trattamento
Controllo ogni 1 o 2 settimane	- Vascolarizzazione immatura in zona II posteriore, in assenza di ROP - ROP stadio 2 in zona II - ROP inequivocabilmente in regressione in zona I
Controllo ogni 2 settimane	ROP stadio 1 in zona II - Vascolarizzazione immatura in zona II, in assenza di ROP - ROP inequivocabilmente in regressione in zona II Controllo ogni 2- 3 settimane
Controllo 23 settimane	- ROP stadio 1 o 2 in zona III - ROP in regressione in zona III

Tabella 3. Tipologie di trattamento	
wait and see	malattia di tipo 2 ▪ ROP in zona I, stadio 1 o 2 in assenza di plus ▪ ROP in zona II, stadio 3 in assenza di plus
Laserterapia	malattia di tipo 1 ▪ ROP zona I: tutti gli stadi con plus ▪ ROP zona I: stadio 3 anche in assenza di plus ▪ ROP zona II: stadio 2 o 3 con plus
Iniezioni intravitreali	fase vasoproliferativa della ROP
Terapia chirurgica	Cerchiaggio sclerale Da utilizzare in presenza di un iniziale distacco retinico senza trazioni o distacco essudativo; utile in caso di distacco di retina trazionale qualora la proliferazione fibrovascolare e la conseguente trazione siano parziali e periferici Vitrectomia Progressione della ROP

Tabella 4. Frequenza controlli di follow up	
Controllo entro 7 giorni	- Zona I: vascolarizzazione immatura, non ROP - Zona I: stadio 1 o stadio 2 ROP - Immaturità retinica estesa posteriormente alla zona I, vicino alla zona di confine zona-zona II - Sospetto di APROP - ROP III stadio (zona I richiede trattamento, non osservazione)
Controllo tra 7 e 14 giorni	- Zona II posteriore: vascolarizzazione immatura - Zona II: ROP stadio 2 - Zona I: ROP in regressione
Controllo a 14 giorni	- Zona II: ROP stadio 1 - Zona II: vascolarizzazione immatura - Zona II: ROP in regressione
Controllo tra 14 e 21 giorni	- Zona III: ROP stadio 1 o 2 - Zona III: ROP in regressione

9. CICLO DI VITA DEL DOCUMENTO

Le seguenti Linee di indirizzo sono la Revisione n.0.
Il documento verrà aggiornato ogni 3 anni o prima qualora se ne ravvisi la necessità.

La presente copia e' conforme all'originale depositato presso gli archivi dell'Azienda ASL Citta' di Torino

2B-4E-BB-1D-47-32-A3-39-6E-4E-DB-32-3B-76-C6-8F-6D-B8-39-96

PAdES 1 di 3 del 19/08/2024 12:16:10

Soggetto: Patrizia Nebiolo
S.N. Certificato: 1A89D39
Validità certificato dal 06/05/2024 07:44:20 al 06/05/2027 00:00:00
Rilasciato da InfoCert S.p.A.

PAdES 2 di 3 del 19/08/2024 12:18:19

Soggetto: Alessandro Girardi
S.N. Certificato: 1B32857
Validità certificato dal 30/05/2024 13:28:07 al 30/05/2027 00:00:00
Rilasciato da InfoCert S.p.A.

PAdES 3 di 3 del 19/08/2024 12:22:39

Soggetto: Adriano Leli
S.N. Certificato: 17F6322
Validità certificato dal 05/02/2024 09:34:59 al 05/02/2027 00:00:00
Rilasciato da InfoCert S.p.A.
