

# Dr. Dario Surace

Medico Chirurgo – Oculista Specialista

Direttore U.O.Oculistica – Ospedale di Rovereto



**SOI Società  
Oftalmologica Italiana**  
Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1879 a difesa della vista

## SCHEDA INFORMATIVA ED ATTO DI CONSENSO PER LA SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI PER VIA INTRAVITREALE Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007

Gentile Sig./Sig.ra

Lei è affetto in OD/OS/OO da \_\_\_\_\_

Questa scheda contiene le informazioni sul trattamento che Le viene proposto, sui risultati e sui rischi.

### La Degenerazione Maculare Senile

Questa malattia della retina è la principale causa di cecità in persone di età superiore a 50 anni. E' causata da una alterazione della parte centrale della retina (il tessuto nervoso dell'occhio che funziona come la pellicola di una macchina fotografica per la cattura delle immagini) chiamata "macula". La macula è responsabile della visione massima, necessaria per la guida di veicoli, la lettura di caratteri piccoli, il riconoscimento dei volti, la visione dei colori, ecc

Esistono due forme di degenerazione maculare: la forma secca e la forma umida.

Nella forma "umida" si sviluppano vasi anomali nella parte posteriore dell'occhio. Questo processo viene definito neovascolarizzazione. I vasi sanguigni anomali si sviluppano dietro la retina; questi vasi tendono ad essere molto fragili e talvolta perdono sangue o liquido, causando il sollevamento della macula dalla sua posizione normale e determinando visione confusa e distorta. Il danno maculare si sviluppa rapidamente e, senza trattamento, la perdita di vista può essere grave e rapida.

### Altre cause

Esistono altre patologie che determinano perdita della visione a causa di una crescita anomala di vasi sanguigni sotto la macula. Queste patologie possono comparire anche in persone giovani e comprendono condizioni quali la miopia elevata, l'istoplasmosi, le strie angioidi, i traumi oculari, la retinopatia diabetica proliferante, il glaucoma neovascolare, che può essere la conseguenza di diverse patologie che causano ischemia (mancanza di flusso sanguigno) a livello retinico come, ad esempio, l'occlusione della vena centrale della retina e la stessa retinopatia diabetica proliferante. A volte la crescita avviene senza cause evidenti e riconoscibili. Senza trattamento la perdita della visione può essere grave e rapida.

L'edema maculare refrattario, rigonfiamento dell'area maculare da accumulo di liquido, è una forma di edema che non risponde adeguatamente alle terapie normalmente in uso, riducendo la visione. Può verificarsi in condizioni quali l'occlusione della vena centrale retinica, la retinopatia diabetica, le uveiti croniche e dopo impianto di lente intraoculare. In assenza di terapia efficace, la perdita di visione può progredire e divenire permanente.

### L'angiogenesi

L'angiogenesi (crescita di vasi sanguigni) è un processo dinamico molto complesso, regolato da un gran numero di fattori che favoriscono e che inibiscono la crescita dei vasi.

Il VEGF (vascular endothelial growth factor - fattore di crescita endoteliale vascolare) e i suoi recettori giocano un ruolo fondamentale nella angiogenesi normale e patologica. Il VEGF agisce attraverso diversi meccanismi d'azione ed è stato identificato a livello intraoculare in tutte le patologie oculari sopra elencate. Il VEGF è una molecola che viene prodotta dall'organismo in condizioni fisiologiche e che ha molteplici funzioni. Normalmente è in equilibrio con altre sostanze che ne contrastano l'azione, limitandola al necessario, ma in alcune condizioni cliniche (neoplasie, ischemia ecc.) questo equilibrio viene alterato e lo stimolo alla formazione di vasi anomali generato dal VEGF prende il sopravvento sui sistemi di controllo. Il blocco o l'inibizione del VEGF aiuta a prevenire l'ulteriore crescita dei vasi sanguigni anomali che, nel caso del tumore, ne favoriscono la crescita, nel caso delle patologie dell'occhio precedentemente esposte, sono alla base delle alterazioni delle

strutture oculari. Peraltro, va sottolineato che il VEGF è uno dei più importanti fattori angiogenetici, ma che ne esistono molti altri nell'organismo e che il meccanismo angiogenesi-antiangiogenesi è molto complesso e non ancora completamente noto.

#### Scopo del trattamento

Gli obiettivi essenziali che si pongono tutti i farmaci per iniezione intravitreale sono la riduzione della formazione di vasi sotto la macula e la riduzione dell'edema dell'area maculare. Questi effetti non sono necessariamente accompagnati da un miglioramento della vista, ma spesso aiutano a conservare la vista residua.

#### Farmaci attualmente disponibili

Vi sono due categorie di farmaci per via intravitreale: farmaci "on label" e farmaci "off label".

Un farmaco si definisce "on label" quando viene utilizzato rispettando le indicazioni riportate sulla scheda tecnica del prodotto, approvata dalle autorità competenti. Ad esempio se un collirio antibiotico viene usato per curare una congiuntivite batterica e somministrato nel sacco congiuntivale, si fa un uso del collirio previsto nella scheda tecnica del prodotto.

Un farmaco si definisce "off label" quando viene utilizzato in condizioni non previste dalla scheda tecnica del prodotto. Ad esempio se lo stesso collirio antibiotico viene somministrato nell'orecchio invece che nell'occhio per curare una otite catarrale, si fa un uso del prodotto al di fuori delle indicazioni riportate nella scheda tecnica. L'uso "off label" di farmaci è estremamente diffuso in tutte le branche della medicina ed in particolare in pediatria, in oncologia ed anche in oftalmologia, poiché le evidenze cliniche derivanti dagli studi pubblicati sulle riviste scientifiche dimostrano che determinati farmaci possono essere molto utili anche in altre condizioni cliniche oltre a quelle autorizzate dalla scheda tecnica. Ad esempio in oculistica l'impiego di farmaci antibiotici o di anestetici direttamente dentro l'occhio durante alcuni interventi chirurgici avviene "off label", ma ha consentito di aumentare notevolmente la sicurezza e di ridurre i rischi infettivi degli interventi di chirurgia oculare come ampiamente dimostrato dalla letteratura scientifica.

Farmaci ON LABEL: Pegaptanib sodico (Macugen, Pfizer)

Ranibizumab (Lucentis, Novartis) - Approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) degli USA nel giugno 2006 e dall' European Medicines Agency (EMA) nel gennaio 2007, in corso di Autorizzazione all'Immissione in Commercio in Italia.

Farmaci OFF LABEL: Bevacizumab (Avastin, Roche)

Triamcinolone acetone (Kenacort, BMS – Triacort, Pharmatex Italia – Triamvirgi, Phisiofarma). Quest'ultimi riportano nella scheda tecnica specifiche controindicazioni alla somministrazione intravitreale.

#### Caratteristiche dei farmaci

Pegaptanib sodico: è un aptamero cioè un piccolo frammento di RNA sintetico che legandosi al VEGF<sub>165</sub> impedisce il legame con il proprio recettore e la conseguente formazione di vasi anomali e l'aumento della permeabilità vascolare. Pertanto questo farmaco potrebbe essere usato in tutte quelle malattie caratterizzate da crescita anomala di vasi ed aumentata permeabilità vascolare come la degenerazione maculare senile, la retinopatia diabetica, le occlusioni venose retiniche, la retinopatia del prematuro, i tumori, ecc. Gli aptameri hanno il vantaggio di non stimolare di solito la risposta immunologica. L'emivita del farmaco nel corpo vitreo dell'uomo è di 347 ore. I risultati sul tempo di permanenza del farmaco nel vitreo giustificano una frequenza di somministrazione di una volta ogni 6 settimane. I risultati ad un anno degli studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, sono promettenti. Il pegaptanib è in grado di indurre un rallentamento statisticamente rilevante rispetto al placebo, nella crescita dell'area totale della lesione e nel mantenimento dell'acuità visiva. Tuttavia rimangono ancora da accertare gli effetti a lungo termine e la compliance del paziente, essendo questa una terapia da somministrarsi ogni 6 settimane.

Gli effetti indesiderati più gravi che sono stati segnalati, associati a grave perdita visiva, sono correlabili alla procedura di iniezione intravitreale (vedi più avanti). Gli effetti indesiderati correlati al farmaco molto comuni, sono essenzialmente oculari: infiammazione della camera anteriore, dolore oculare, cheratite puntata, mosche volanti e opacità del vitreo. Sono comuni, invece: cefalea, rinorrea, sensazione anomala nell'occhio, iperemia congiuntivale, edema congiuntivale, congiuntivite, distrofia corneale, irregolarità dell'epitelio corneale, alterazione dell'epitelio corneale, edema corneale, secchezza oculare, secrezione oculare, infiammazione oculare, irritazione agli

occhi, prurito agli occhi, rossore agli occhi, gonfiore agli occhi, edema intorno agli occhi, aumento della lacrimazione, degenerazione maculare, midriasi, ipertensione oculare, ematoma periorbitale, fotofobia, fotopsia, offuscamento della vista, riduzione dell'acuità visiva, disturbi della vista, distacco del vitreo e alterazioni del vitreo. Non comuni: incubi, depressione, sordità, vertigini, palpitazioni cardiache, ipertensione, aneurisma aortico, rinofaringite, vomito, dispepsia, dermatite, eczema, alterazioni del colore dei capelli, rash cutaneo, prurito, sudorazione notturna, mal di schiena, affaticamento, dolorabilità, dolore toracico, aumento delle gammaglutamiltransferasi, Non sono note manifestazioni anomale a lungo termine. Nei pazienti con insufficienza renale, specialmente se severa, sono stati riscontrati valori di emivita plasmatica altamente variabili per le iniezioni intravitreali di 3 mg. Non ci sono dati per quanto riguarda i pazienti sottoposti ad emodialisi o con epatopatie.

Ranibizumab: è un frammento di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A). Esso si lega con un'elevata affinità alle isoforme del VEGF-A (VEGF110, VEGF121 e VEGF165), prevenendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori VEGFR-1 e VEGFR-2 ed impedendo la proliferazione delle cellule

Endoteliali, la neovascolarizzazione, l'aumento della permeabilità vasale, che si ritiene contribuiscano alla progressione della forma neovascolare della degenerazione maculare senile.

E' una molecola più piccola del bevacizumab ed ha una maggiore capacità di penetrare tutti gli strati della retina e quindi di diffondere nello spazio sottoretinico dopo somministrazione intravitreale. L'attività biologica del ranibizumab è stata dimostrata su modelli animali di neovascolarizzazione coroideale: gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato che dopo iniezione intravitreale la biodisponibilità del ranibizumab e' molto elevata (50 – 60%) in quanto il farmaco si distribuisce rapidamente nella retina e viene eliminato da tutti i compartimenti oculari in circa 3 giorni. Le concentrazioni del ranibizumab nel plasma sono molto basse, riflettendo una distribuzione più alta e una clearance più bassa del farmaco nell'occhio. Tuttavia, non esistono dati disponibili sulla clearance del farmaco dal vitreo umano anche se si può ipotizzare che potrebbe essere più lenta rispetto a quella degli occhi dei modelli animali a causa del maggior volume del vitreo umano. Allo stato attuale delle conoscenze non sono state riscontrate tracce di ranibizumab nel plasma dopo iniezione intravitreale del farmaco. Questo farmaco dovrebbe essere somministrato con una dose di attacco di una iniezione al mese per tre mesi, mentre il mantenimento dovrebbe avvenire a giudizio clinico. L'intervallo tra due dosi non deve essere inferiore al mese. Rimangono ancora da accertare gli effetti a lungo termine e la compliance del paziente. Gli effetti indesiderati più gravi che sono stati segnalati, associati a grave perdita visiva, sono correlabili alla procedura di iniezione intravitreale (vedi più avanti). Gli effetti indesiderati correlati al farmaco molto comuni sono: eventi tromboembolici arteriosi - incluse le morti per cause vascolari, infarti miocardici non fatali, attacchi ischemici non fatali e attacchi emorragici non fatali sono stati collegati alla disponibilità sistemica degli inibitori VEGF molto potenti. Nei dati combinati del primo anno dei tre studi di fase III (MARINA, ANCHOR e PIER), l'incidenza globale degli eventi tromboembolici arteriosi era superiore per i pazienti trattati con Lucentis 0,5 mg (2,5%) rispetto al braccio di controllo (1,1%). Tuttavia, nel secondo anno dello studio MARINA, la frequenza degli eventi tromboembolici arteriosi era simile nei pazienti trattati con Lucentis 0,5 mg (2,6%) rispetto ai pazienti del braccio di controllo (3,2%). Recentemente (gennaio 2007) è stato comunicato che una ulteriore analisi su una popolazione di 5000 soggetti ha evidenziato un rischio tromboembolico nell'1.2% dei pazienti trattati alla dose consigliata di 0.5 mg e che la percentuale di rischio scende allo 0.3% se viene utilizzata una dose di 0.3 mg - cefalea, ipertensione arteriosa, blefarite, occhio secco, infiammazione intraoculare, distacco di vitreo, fibrosi sottoretinica, visione offuscata o ridotta. Sono, invece, comuni: nausea, dolori articolari, dolore alla schiena, bronchite, anemia, congiuntivite, opacizzazione della capsula posteriore della lente, essudati retinici, distacco dell'epitelio pigmentato della retina, maculopatia. Non comuni: fibrillazione atriale, tosse, dispnea, aumento della secrezione delle vie respiratorie superiori, cheratosi lichenoidale, degenerazione retinica, irite, iridociclite, cheratite puntata, cheratopatia, dellen, strie corneali, cataratta nucleare, reazione nella camera anteriore, glaucoma ad angolo chiuso, edema palpebrale, irritazione palpebrale, edema corneale.

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 e che ha dimostrato di possedere spiccate attività antiangiogeniche, antiedemigene e di arrestare la genesi vascolare.

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. Le possibili applicazioni "off label" 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 e l'occlusione della vena centrale della retina. Il Bevacizumab è stato originariamente disegnato e sviluppato per il trattamento del carcinoma del colon e del retto metastatico per una somministrazione di 5mg/Kg per via endovenosa con frequenza bisettimanale per un numero di infusioni variabile in base alla risposta clinica. In ambito oftalmologico viene attualmente utilizzato per via intravitreale a dosaggi molto inferiori e (1.0, 1.25, 1.5, 2.0 o 2.5 mg) a seconda dei diversi studi riportati in letteratura. Tali quantità sono somministrate a cadenza mensile e con regimi di somministrazione variabili: una o tre iniezioni iniziali e successive re-iniezioni sulla base di criteri anatomici e funzionali di persistenza o recidiva della lesione neovascolare.

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

- l'ipertensione arteriosa (22 - 32%) reversibile nell'84% dei casi mediante terapia anti-ipertensiva;
- 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 al 5%.
- perforazioni gastrointestinali: complicanza rara (1,4 - 2%) ma potenzialmente fatale (0.4 - 1%).

Gli eventi avversi correlati alla via di somministrazione intravitreale sono presumibilmente meno importanti. Infatti i pazienti che ricevono il bevacizumab per malattie oculari sono in generale in uno stato di salute migliore rispetto ai pazienti con tumori del colon-retto metastatico e ricevono una dose significativamente inferiore che è rilasciata solo all'interno dell'occhio. 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 anatomico-funzionale nel breve termine (3 mesi) 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. Non sono conosciuti i rischi oculari legati al farmaco bevacizumab. Relativamente agli eccipienti utilizzati nella preparazione sistemica, non ci sono ad oggi segnalazioni di possibile tossicità retinica. Lo scopo del trattamento è cercare di prevenire una ulteriore riduzione della capacità visiva. Sebbene alcuni pazienti abbiano riscontrato un miglioramento della visione, il farmaco non può ristabilire la visione già persa e non può garantire la prevenzione di una ulteriore perdita di capacità visiva. La somministrazione deve avvenire ad intervalli regolari (circa ogni 4/6 settimane) fin quando lo stato anatomico e funzionale lo richiedano.

Triamcinolone acetone: è un cortisonico che ha dimostrato potenti capacità antiangiogenetiche nei confronti della neovascolarizzazione sottoretinica: inibisce la vitreoretinopatia proliferante nel coniglio e la neovascolarizzazione retinica dopo insulto ischemico nel maiale, la proliferazione fibroblastica nell'occhio umano. Il meccanismo d'azione implica un'azione diretta sulle cellule endoteliali ed un'azione indiretta di inibizione della migrazione ed attivazione dei macrofagi, dei mastociti e di altre cellule infiammatorie che rilasciano fattori di crescita angiogenici. Quanto all'effetto sull'edema maculare, in realtà al di là delle prove cliniche, il meccanismo d'azione è al momento solo ipotizzato. Conosciamo l'effetto antinfiammatorio degli steroidi perché interferiscono con la cascata dell'acido arachidonico, i cui prodotti (prostaglandine) sono responsabili della rottura

della barriera ematoretinica interna. Quest'azione può spiegare l'efficacia del farmaco nell'edema maculare cistoide postchirurgico e postuveitico. L'applicazione del triamcinolone intravitreale più indagata finora è quella dell'edema maculare cistoide o diffuso secondario a retinopatia diabetica. I cristalli di triamcinolone si depositano sulla ialoide posteriore consentendone la visualizzazione in corso di vitrectomia ai fini di una completa rimozione, analogamente a quanto accade per il verde di indocianina per la membrana limitante interna, con un potenziale effetto antinfiammatorio locale utile dopo l'intervento. Inoltre è stato suggerito il suo impiego per via intravitreale prima dell'intervento per cataratta in occhi a rischio o già colpiti da rubeosi iridea per retinopatia proliferante, per prevenire o contrastare il glaucoma neovascolare secondario. Sia usato nella sua formulazione completa degli eccipienti che purificato non sono stati segnalati effetti tossici per le strutture oculari. Le principali complicanze segnalate nell'uso intravitreale del triamcinolone sono correlabili alla procedura di somministrazione intravitreale oltre alla transitoria comparsa di corpi mobili dovuti ai cristalli di farmaco in camera vitrea ed al possibile ipertono che può richiedere un trattamento specifico sia medico (ipotonizzanti) che chirurgico (filtrante). Subito dopo l'iniezione intravitreale il paziente deve rimanere con il capo in posizione eretta per almeno due ore onde evitare la distribuzione dei cristalli del farmaco davanti del polo posteriore con disturbo della visione centrale.

#### Uso in gravidanza, allattamento, bambini e adolescenti

Non esistono dati relativi all'uso di questi farmaci in queste categorie di pazienti per cui se ne sconsiglia l'uso. Nelle donne in età fertile in cui sia necessario l'utilizzo di questi farmaci deve essere consigliato un trattamento contraccettivo efficace prima dell'inizio del trattamento.

#### Trattamento bilaterale contemporaneo

Non esistono dati relativi alla somministrazione contemporanea in entrambi gli occhi di questi farmaci. Se viene effettuato il trattamento bilaterale contemporaneo potrebbe aumentare l'esposizione sistemica con un possibile aumento del rischio di eventi avversi sistemici.

#### Associazioni farmacologiche

Non esistono dati relativi all'impiego contemporaneo o alternato di diversi farmaci anti-VEGF anche quando somministrati per vie diverse (intravitreale e sistemica). E' sconsigliato l'uso di diversi farmaci anti-VEGF.

#### Trattamenti alternativi

Le terapie adesso in uso e di provata efficacia sono la fotocoagulazione laser per i casi di neovascolarizzazione extrafoveale e iuxtafoveale e la terapia fotodinamica (PDT) con Verteporfina (Visudyne, Novartis) per le neovascolarizzazioni subfoveali classiche o prevalentemente classiche.

La terapia fotodinamica con uso di verteporfina è più selettiva rispetto alla fotocoagulazione laser. La PDT deve essere ripetuta più volte perché sono frequenti le recidive con ricanalizzazione o crescita di nuovi vasi. Questo effetto può essere causato dalla stimolazione della produzione non bilanciata del fattore di crescita endoteliale (VEGF) e del fattore derivante dall'epitelio pigmentato (PEDF) nelle cellule endoteliali corioideali dell'area trattata. In alcuni casi la terapia causa un danno dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) esitando in un'area d'atrofia corioretinica.

I principali effetti avversi della terapia fotodinamica sono:

- disturbi oculari transitori (22.1%)
- problemi nella sede di iniezione (includenti edema, stravasamento, infiammazione, emorragia, ipersensibilità, discromia cutanea (15.9%),
- dolore alla schiena riferito all'infusione (2.5%)
- reazioni da fotosensibilità (3.5%).

E' consigliabile evitare l'esposizione della cute non protetta e degli occhi alla luce solare diretta e alla luce artificiale intensa (lampade abbronzanti, alogene...) nelle 48 ore successive al trattamento.

La terapia è controindicata in pazienti con porfiria e con grave insufficienza epatica. Nella retinopatia diabetica proliferante la terapia di scelta per la distruzione delle aree di ischemia che sono alla base della neovascolarizzazione è, attualmente, la panfotocoagulazione laser in cui gran parte del tessuto retinico viene distrutto dal trattamento. In casi selezionati la distruzione della retina periferica viene ottenuta con l'applicazione del freddo (crioterapia). Nei casi più gravi, con emorragia abbondante e persistente nel vitreo o complicanze a carico della retina, può essere praticata la vitrectomia. Recenti studi non controllati sembrano dimostrare un importante effetto del bevacizumab sulla regressione

dei neovasi, che renderebbe più efficace l'applicazione delle suddette terapie, anche se mancano ancora dati definitivi. Anche nella occlusione della vena centrale della retina la terapia di scelta è rappresentata dalla panfotocoagulazione laser; nei casi con edema maculare una procedura spesso efficace è la 'griglia maculare', mentre nelle forme più gravi e nell'edema refrattario può essere utile l'iniezione intravitreale di triamcinolone. Gli studi sulle terapie chirurgiche per il trattamento dell'edema (neurotomia ottica radiale, guainotomia, ecc) hanno offerto, fino ad oggi, risultati estremamente contrastanti e, nella maggior parte dei casi, deludenti in termini di prognosi visiva. Nel glaucoma neovascolare tutte le terapie attualmente esistenti sia mediche sia chirurgiche per trattare questa grave patologia sono volte alla riduzione della pressione intraoculare (IOP) o a combattere l'ischemia determinata dalla patologia di base (retinopatia diabetica proliferante, occlusione della vena centrale della retina, ecc.). Alcuni studi sembrano dimostrare una notevole efficacia del bevacizumab nella regressione dei neovasi a livello dell'iride e dell'angolo della camera anteriore dell'occhio, che sono alla base del grave aumento della pressione intraoculare e delle emorragie proprie di questa grave complicanza.

#### L'iniezione intravitreale

Anestesia: l'occhio può essere reso insensibile mediante il solo utilizzo di colliri anestetici, ma può anche rendersi necessaria un'iniezione peribulbare o retrobulbare. E' anche possibile un'anestesia generale. La scelta viene fatta dal suo oculista e dal medico anestesista che terranno conto il più possibile delle sue richieste. L'intervento viene effettuato in posizione supina, in un ambiente chirurgico sterile (sala operatoria) E' un atto chirurgico che si realizza in diverse fasi:

- disinfezione della cute perioculare e del sacco congiuntivale
- iniezione intravitreale a 3.5/4.0 mm dal limbus per via transcongiuntivale
- controllo intraoperatorio del tono oculare ed eventuale paracentesi della camera anteriore

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

Dopo l'esecuzione dell'intervento chirurgico le indicazioni a cui attenersi adatte al suo caso le saranno esposte dall' oculista o dall'anestesista.

#### Decorso postoperatorio

Prima di lasciare il centro chirurgico viene consegnato un foglio con le istruzioni dei farmaci da utilizzare. Il paziente non deve mai sospendere le cure a meno che sia il chirurgo a dirlo; esse aiutano l'occhio operato a guarire meglio ed a prevenire complicazioni. In caso di dubbi sulla modalità del corso postoperatorio, il paziente deve contattare uno dei componenti dell'equipe chirurgica. 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 che le saranno spiegati dal suo chirurgo. Alla terapia locale può essere aggiunta una terapia sistemica di durata variabile, anch'essa descritta nelle istruzioni che Le verranno rilasciate.

#### A casa dopo l'intervento

Per applicare i colliri nell'occhio operato, il paziente deve sedersi su una sedia (in alternativa può stare sdraiato a letto), deve aprire bene ambedue gli occhi e guardare verso il soffitto; poi deve abbassare con l'indice della mano sinistra la palpebra inferiore; in tal maniera fra l'occhio e la palpebra si forma una specie di coppa che serve a ricevere le gocce di collirio medicinale; qui con la mano destra vanno instillate 1-2 gocce del prodotto. Il paziente deve poi chiudere le palpebre (senza stringerle) e attendere per qualche secondo l'assorbimento del prodotto. Quando i colliri prescritti sono più di uno essi vanno applicati uno di seguito all'altro a distanza di qualche minuto . E' meglio che nei primi 2-3 giorni sia un familiare, o altra persona, ad instillare/applicare i colliri/pomate.

Durante l'applicazione dei medicinali occorre prestare attenzione a non esercitare pressioni nell'occhio appena operato. L'occhio operato viene bendato (per uno o più giorni); durante il giorno, il più delle volte si applica un paio di occhiali da sole che hanno lo scopo di riparare l'occhio dalla luce e soprattutto da eventuali traumi. Durante la notte, invece, l'occhio, per la prima settimana, va protetto con una "conchiglia" in plastica che in genere viene fornita alla dimissione; la conchiglia va tenuta in sede con due o tre cerotti; essa serve ad evitare involontari traumi all'occhio ed a proteggere contro strofinamenti, sempre possibili nel sonno. Il paziente se lo desidera può applicare o meno sotto alla protezione di plastica una benda sterile: in tal caso si pone delicatamente la benda sull'occhio e poi si applicano alcuni cerotti diagonalmente per tenere il bendaggio in sede.

Una o due volte al giorno le palpebre dell'occhio operato vanno delicatamente pulite con un fazzolettino detergente sterile o con un po' di cotone bollito; chi esegue tale manovra deve evitare pressioni sul bulbo oculare e comunque sulla parte operata. Nei giorni seguenti all'operazione l'occhio appare più o meno "rosso" e dolente; c'è inoltre una certa sensazione di corpo estraneo (dovuta ad eventuali punti ed ai tagli praticati) ed un certo fastidio alla luce. Nel periodo successivo all'intervento il paziente deve inoltre usare alcune altre attenzioni:

- può dormire dal lato dell'occhio operato purché questo sia adeguatamente protetto con la conchiglia di plastica che viene fornita
- non deve assolutamente strofinare l'occhio operato (per almeno un mese); è opportuno evitare gli strofinamenti, soprattutto se pesanti, anche nei mesi successivi;
- può lavarsi regolarmente il viso facendo però attenzione a non strofinare l'occhio operato ed a non esercitare pressioni;
- non deve fare sforzi fisici eccessivi; per esempio non deve sollevare pesi superiori ai dieci chilogrammi, non deve prendere in braccio bambini, animali ecc.
- l'uso di macchinari o di strumenti pericolosi sono sconsigliati per almeno una settimana.

Il postoperatorio non è solo divieti; fin dai primi giorni può fare molte cose, per esempio:

- fin dal giorno dell'operazione può, con l'occhio non operato, leggere, scrivere, guardare la televisione ecc,
- il bagno e la doccia possono essere fatti fin dal primo giorno successivo all'operazione avendo cura di non bagnare l'occhio operato; per lavarsi i capelli attendere 3-4 giorni dall'intervento e durante il lavaggio tenere l'occhio operato chiuso.
- l'asciugacapelli può essere adoperato purché il getto di aria calda non venga diretto verso l'occhio operato; le signore possono andare dal parrucchiere già 2-3 giorni dopo l'operazione ma non asciugare i capelli con il casco.
- la barba può essere fatta fin dal giorno seguente all'operazione.

#### Il recupero visivo

Il recupero dell'acuità visiva è progressivo e può anche essere nullo, scarso o incompleto. In taluni casi tale recupero è solo transitorio e il visus regredisce dopo un periodo variabile di tempo dall'intervento chirurgico. L'entità di visione recuperabile con l'intervento dipende molto dalle preesistenti condizioni generali dell'occhio, in particolare della retina, del nervo ottico e della cornea; quindi, la presenza di una lesione in queste strutture, provocata dalla malattia, può limitare il recupero visivo derivante dall'intervento (in proporzione all'entità della lesione). Il paziente deve ricordarsi che, anche a guarigione avvenuta, l'occhio va periodicamente controllato dall'oculista; nei mesi e negli anni successivi all'intervento egli deve quindi sottoporsi a controlli periodici. Può essere necessario anche ripetere l'intervento.

#### Le complicanze legate alla procedura di somministrazione

Oltre alla complicanze specifiche per ciascuno dei farmaci già illustrate è necessario richiamare alla su attenzione anche le complicanze strettamente legate al metodo di somministrazione dei farmaci e di cui è stato comunque accennato in precedenza. Anche questo intervento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste della chirurgia senza rischi. Non è possibile per il suo oculista garantire in modo formale il successo dell'intervento o l'assenza di complicanze. Le complicanze, in casi estremi, possono portare anche alla perdita funzionale dell'occhio, se non addirittura alla perdita anatomica dello stesso. La Sua condizione potrebbe non migliorare o potrebbe peggiorare. Ognuna delle seguenti complicanze può causare una riduzione della capacità visiva e/o portare a cecità. 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. In genere, le allergie ai farmaci si verificano più facilmente in soggetti già allergici ad altre sostanze, cibi, polvere, pollini. Ogni sospetto di allergia, deve essere riferito al Suo Oculista.

Complicanze oculari: si distinguono in preoperatorie, intraoperatorie e postoperatorie.

- Complicanze preoperatorie (legate all'anestesia con iniezione): perforazione del bulbo oculare con o senza iniezione di anestetico nel bulbo oculare, lesione del nervo ottico, emorragia palpebrale e/o perioculare e/o retrobulbare, lesione dei muscoli dell'occhio
- 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 e/o laser; 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), miodesopsie (percezione mosche volanti), ptosi (abbassamento della palpebra superiore), atrofia del nervo ottico, glaucoma.

Il suo specifico caso presenta le seguenti ulteriori problematiche:

---



---

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 recupero dell'acuità visiva è progressivo, può essere nullo, scarso o incompleto e spesso transitorio e dipende anche dalle condizioni preesistenti generali dell'occhio.
- 3) Il chirurgo può essere portato, in qualunque momento dell'intervento, a modificare il piano iniziale.
- 4) Il non eseguire correttamente le cure, le medicazioni ed i controlli postoperatori può compromettere il decorso e la buona riuscita dell'intervento.
- 5) Non è consigliabile fare sforzi fisici o strofinare l'occhio nei primi giorni dopo l'operazione.
- 6) Anche se in casi rarissimi, una delle complicanze dell'iniezione può essere l'infezione oculare.
- 7) La terapia prevede la ripetizione nel tempo dell'iniezione.
- 8) Alcuni farmaci proposti per il trattamento vengono utilizzati "off-label"; per questi non sono ancora disponibili studi controllati sulla sicurezza e sulla efficacia del farmaco
- 9) E' necessario nel suo stesso interesse che, prima di sottoporsi all'intervento, 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 VERIFICA

1. Indichi a suo giudizio quale delle seguenti possibili complicanze sistemiche è più pericolosa:
  - tromboembolia
  - ipertensione arteriosa
  - cefalea
2. Indichi a suo giudizio quale delle seguenti possibili complicanze oculari è più pericolosa:
  - endoftalmite
  - distacco di retina
  - distacco di vitreo
3. Come conseguenza del trattamento che le viene proposto la vista potrà:
  - migliorare
  - peggiorare
  - rimanere uguale



ATTO DI CONSENSO

Il/La sottoscritto/a Sig/ra ..... CF: .....

Affetto/a da .....  
nell'occhio DESTRO SINISTRO ENTRAMBI

dichiara in piena coscienza

- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto di informazione sullo scopo e sulla natura del trattamento proposto di iniezione intravitreale di Bevacizumab
- che il documento scritto di informazione è stato spiegato e consegnato il.....
- 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 con particolare riguardo a trattamenti da eseguire contemporaneamente in entrambi gli occhi
- di aver compreso che il miglior risultato visivo presumibilmente ottenibile con questo trattamento rispetto all'acuità visiva riportata in cartella clinica prima del trattamento può essere:
  - il miglioramento dell'acuità visiva
  - il mantenimento dell'acuità visiva
  - il peggioramento dell'acuità visiva
- di aver potuto chiedere al Dr Dario Surace ulteriori chiarimenti sui seguenti punti .  
.....  
.....  
e di aver avuto risposte chiare, complete ed esaurienti
- di essere informato/a/i sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni
- di essere informato/a/i sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo
- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato e che tutti gli spazi in bianco sono stati completati o sbarrati prima della firma del presente atto
- di avere avuto il tempo necessario per riflettere e pertanto

si rilascia il consenso al trattamento di

.....  
nell'occhio DESTRO SINISTRO ENTRAMBI

si autorizza

- il Dr. Dario Surace ad eseguire il trattamento oggetto dell'allegato documento di informazione
- l'eventuale conversione da anestesia topica a locale o generale ove ne insorgesse la necessità
- ad effettuare ulteriori terapie che si rendessero necessarie durante il trattamento
- ad effettuare tutte le variazioni al trattamento anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati nel corso del trattamento, inclusi quelli "impiantabili", che si rendessero necessarie durante lo svolgimento dello stesso

Data \_\_\_\_\_

Firma del paziente \_\_\_\_\_