



SOI
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani
ENTE MORALE
dal 1879 a difesa della vista

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE
MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI BEVACIZUMAB (AVASTIN, Roche)
PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007

Primo Aggiornamento – Ottobre 2007

Secondo Aggiornamento – Giugno 2008

Terzo Aggiornamento – Aprile 2011

Gentile Sig./Sig.ra

Il Bevacizumab

L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha autorizzato l'erogabilità del bevacizumab a totale carico del SSN per il trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età e al glaucoma neovascolare, in base alle evidenze derivanti dalla letteratura scientifica.

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 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 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 (dal 22% al 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 3.1% 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 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.

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 (intravitreali e sistemica). E' sconsigliato l'uso di diversi farmaci anti-VEGF.

L'iniezione intravitreali

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 con il microscopio. E' un atto chirurgico che si realizza in diverse fasi:

- disinfezione della cute perioculare e del sacco congiuntivale
- iniezione intravitreali a 3.5/4.0 mm dal limbus per via transcongiuntivale o transclerale (dopo aver aperto la congiuntiva)
- controllo intraoperatorio del tono oculare ed eventuale paracentesi evacuativa dalla camera anteriore

Durante l'intervento, il chirurgo può in qualunque momento essere portato a 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 necessario aggiungere 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' bene che almeno 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 un periodo di almeno una settimana.

Il decorso postoperatorio non è fatto però solo di divieti; il paziente 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 oculari legate ai farmaci anti-VEGF

Nei pazienti più anziani e con un quadro di neovascolarizzazione coroideale associato a distacco dell'epitelio pigmentato retinico è possibile la rottura dell'epitelio pigmentato retinico nel corso di trattamento con farmaci anti-VEGF. Questa evenienza limita il recupero funzionale.

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 forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita 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 ACQUISIZIONE DELLE INFORMAZIONI CONTENUTE IN QUESTA SCHEDA

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

1. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze sistemiche del trattamento proposto è la tromboembolia?

2. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze oculari del trattamento proposto è l'endofthalmitis?



SOI
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani
ENTE MORALE
dal 1879 a difesa della vista

3. Ha chiaramente compreso che dopo il trattamento proposto la vista potrà continuare a peggiorare e che potrà essere necessario ripetere il trattamento?

Firma del paziente

Data:

SI ALLEGA COPIA DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DEL PRODOTTO: AVASTIN (Roche)

ATTO DI CONSENSO

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana – Novembre 2009

Il sottoscritto Sig
CF: Documento N°
Rilasciato da il
Affetto da nell'occhio

dichiara in piena coscienza

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse
- di essere stato informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarà operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è effettuato l'intervento a cui ora acconsente, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza
- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto di informazione sullo scopo e sulla natura dell'intervento di



- 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 ricevuto dal responsabile del trattamento ulteriori chiarimenti sui seguenti punti:
.....
.....
- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni
- di essere informato 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
- di aver ricevuto le informazioni in datae di aver avuto il tempo necessario per riflettere e pertanto

**rilascia il consenso all'intervento di in occhio
e autorizza l'equipe chirurgica**

- alla eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, se necessario, anche il trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata
- 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, anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati inclusi quelli "impiantabili"

Data _____

Firma del paziente _____

Firma leggibile di chi riceve il presente documento _____