



SCHEDA INFORMATIVA PER LA SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI ANTI-VEGF PER VIA INTRA- O PERI-OCULARE NEL TRATTAMENTO DEL GLAUCOMA

PREDISPOSTA DALLA SOCIETA' ITALIANA DEL GLAUCOMA (SIGla)
APPROVATA DALLA SOCIETA' OFTALMOLOGICA ITALIANA FEBBRAIO 2014

In base a numerose evidenze derivanti dalla letteratura scientifica, i farmaci anti-VEGF sono utilizzati da anni per il trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare.

Questi farmaci sono stati realizzati per inibire una sostanza denominata fattore di crescita vascolare endoteliale A (VEGF-A). Il fattore VEGF-A è presente ad alte concentrazioni negli occhi dei pazienti con degenerazione maculare senile ed edema maculare diabetico, ed è responsabile della crescita dei vasi sanguigni e della fuoriuscita di siero. Questi effetti aggravano le malattie. Inibendo questo fattore, questi farmaci riducono la crescita dei vasi sanguigni e le fuoriuscite di liquido e il gonfiore, avendo dimostrato di possedere spiccate attività antiangiogeniche, antiedemigene e antifibrotiche. Nel glaucoma neovascolare sono stati riscontrati livelli molto elevati di VEGF nell'umore acqueo, che sembrano essere i principali responsabili della neovascolarizzazione iridea ed angolare e, di conseguenza, del glaucoma stesso; nel glaucoma primario ad angolo aperto sono stati riscontrati, sia nell'umore acqueo che nella capsula di Tenone, maggiori quantità del normale di VEGF, che sembra agire come fattore angiogenico ed attivatore iniziale della fibrosi nel processo di cicatrizzazione della ferita dopo chirurgia filtrante.

Nessuno dei farmaci anti-VEGF attualmente disponibili è autorizzato per il trattamento del glaucoma neovascolare.

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. E' internazionalmente suggerita in maniera sempre più pressante una loro indicazione sia nel glaucoma neovascolare per ridurre la neovascolarizzazione angolare, consentendo una meno difficoltosa e più efficace chirurgia filtrante, sia nel glaucoma ad angolo aperto, allo scopo di ridurre la fibrosi successiva ad una chirurgia filtrante e così mantenere un'adeguata filtrazione nel tempo.

In ambito oftalmologico sono stati proposti ed ancor oggi utilizzati per via intravitreale, intracamerulare, sottocongiuntivale e topica, a dosaggi molto inferiori di quelli sistemici, a seconda della patologia e dei diversi studi riportati in letteratura. Tali quantità sono somministrate con cadenza e regimi di somministrazione variabili a seconda del quadro clinico.

Nel glaucoma neovascolare lo scopo del trattamento è ridurre preoperatoriamente la neovascolarizzazione angolare, predisponendo ad una migliore chirurgia filtrante. In tutte le altre forme di glaucoma lo scopo è di cercare di preservare nel tempo la bozza ottenuta con l'intervento chirurgico filtrante e mantenerne pertanto la funzionalità, al fine di un ottimale controllo della pressione intraoculare. Tale controllo è indispensabile per la conservazione dello stato funzionale visivo.

Via di somministrazione sistemica

Gli eventi avversi più comuni correlati a tale via di somministrazione sono:

- l'ipertensione arteriosa, reversibile in un'ampia percentuale dei casi mediante terapia antiipertensiva;
- la proteinuria asintomatica, la cui comparsa non è associata a disfunzione renale e non preclude la continuazione del trattamento;



- la sindrome nefrosica, rara, che impone la sospensione della terapia;
- la tromboembolia arteriosa: l'incidenza di eventi tromboembolici (ictus cerebrale, TIA, infarto del miocardio) è simile a quella riscontrata nei soggetti trattati con placebo. 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, riscontrato nei pazienti che erano stati sottoposti a intervento chirurgico durante il trattamento
- emorragie cutanee (petecchie, ecchimosi) o mucose (epistassi)
- perforazioni gastrointestinali: complicanza rara ma potenzialmente fatale.

Via di somministrazione oculare

Gli eventi avversi correlati alla via di somministrazione intra e perioculare sono presumibilmente meno importanti. Infatti i pazienti che ricevono i farmaci anti-VEGF 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 a livello oculare. Non esistono in letteratura scientifica studi prospettici randomizzati controllati e indipendenti sull'impiego per via oculare di questi farmaci nel trattamento del glaucoma neovascolare.

Recenti studi prospettici randomizzati controllati e indipendenti di confronto tra bevacizumab e ranibizumab hanno concluso che:

- Bevacizumab e Ranibizumab hanno effetti equivalenti sull'acuità visiva
- la proporzione di eventi vascolari sistemici è risultata estremamente bassa per entrambi i farmaci;
- per entrambi i farmaci si sono osservati più eventi avversi nei soggetti trattati "al bisogno" rispetto a quelli in trattamento mensile, per cui l'insorgenza di questi eventi non sembrerebbe dose-dipendente
- l'incidenza di endoftalmite (infezione intraoculare) non risulta significativamente diversa tra i due farmaci.

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.

Passaggio dal trattamento con Bevacizumab al trattamento con Ranibizumab

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. In particolare si deve considerare che la scheda tecnica del Ranibizumab riporta espressamente che "Ranibizumab non è stato studiato in pazienti che avevano *precedentemente ricevuto iniezioni intravitreali*". In considerazioni di questi elementi è sconsigliato il passaggio dalla terapia con Bevacizumab a quella con Ranibizumab.

Via di somministrazione

1. Prima della chirurgia filtrante nel glaucoma neovascolare: intravitreali (vd. consenso per le patologie retiniche di base) e/o sottocongiuntivale
2. Durante la chirurgia filtrante: intravitreali, intracamerulari e/o sottocongiuntivale
3. Nella fase postoperatoria: topica e/o sottocongiuntivale

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 farmaci topici 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 farmaci topici.

Durante l'applicazione dei medicinali occorre prestare attenzione a non esercitare pressioni nell'occhio appena operato. L'occhio operato può essere bendato (per uno o più giorni) a seconda delle indicazioni dell'oculista curante. In caso di contemporaneo intervento filtrante, vanno seguite le indicazioni fornite nel consenso dell'intervento chirurgico; per le somministrazioni postoperatorie, una o due volte al giorno le palpebre dell'occhio operato vanno delicatamente pulite con un fazzolettino detergente sterile monouso; chi esegue tale manovra deve evitare pressioni sul bulbo oculare e comunque sulla parte operata.

Nei giorni seguenti al trattamento l'occhio appare più o meno "rosso" e dolente; ci può essere sensazione di corpo estraneo (dovuta ad eventuali punti ed ai tagli praticati) e fastidio alla luce.

Nel periodo successivo 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 paziente deve ricordarsi che, anche a guarigione avvenuta, l'occhio va periodicamente controllato dall'oculista; nei giorni, settimane, mesi ed 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 già illustrate, è necessario richiamare alla sua attenzione anche le complicanze strettamente legate al metodo di somministrazione dei farmaci e di cui è stato comunque accennato in precedenza.

Anche questo trattamento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste 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 a seguito dell'intervento. 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 respiratoria 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. Per il Bevacizumab sono state segnalate inoltre gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi presumibilmente legati all'inibizione di VEGF.

Complicanze oculari: si distinguono in preoperatorie, intraoperatorie e postoperatorie, diversamente legate alla via di somministrazione:

- 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 della cornea, dell'iride, dell'angolo irido-corneale, del cristallino, e del corpo ciliare, ipoema, emorragia vitreale, emorragia coroideale
- Complicanze postoperatorie: lacerazione della retina e/o distacco retinico possono verificarsi dopo l'intervento e necessitare di un trattamento complementare con un ulteriore intervento



chirurgico e/o laser; distacco di coroide, infezione oculare, alterazioni della macula, ipoema, 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, scompenso corneale, alterazioni del trofismo irideo e della motilità pupillare.

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) La somministrazione di anti-VEGF è un utile opzione nel trattamento della sua patologia.
- 2) Il chirurgo può essere portato, in qualunque momento dell'intervento, a modificare il piano operatorio iniziale.
- 3) Il non eseguire correttamente le cure, le medicazioni ed i controlli postoperatori può compromettere il decorso e la buona riuscita dell'intervento.
- 4) Non è consigliabile fare sforzi fisici o strofinare l'occhio nei primi giorni dopo l'operazione.
- 5) Anche se in casi rarissimi, una delle complicanze della somministrazione può essere l'infezione oculare.
- 6) La terapia può prevedere la ripetizione nel tempo del trattamento.
- 7) 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.
- 8) L'uso oculistico del farmaco Bevacizumab richiede il suo previo frazionamento, che deve essere eseguito secondo le istruzioni impartite dalla SOI – AMOI.

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 con farmaci anti-VEGF è la tromboembolia?
 2. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze oculari del trattamento proposto è l'endofthalmitis?
 3. Ha chiaramente compreso che dopo il trattamento proposto potrà essere necessario ripetere periodicamente il trattamento?

SI ALLEGA COPIA DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DEL PRODOTTO DA SOMMINISTRARE

Il sottoscritto paziente/genitore/tutore (Cognome e Nome in stampatello)



SOI
Società Oftalmologica Italiana

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

Timbro della struttura che rilascia la scheda informativa

Data ____/____/____ Firma leggibile _____

Cognome e nome di chi ha fornito le informazioni (medico) (scrivere in Stampatello)

Firma leggibile (medico) _____

Nelle pagine successive viene allegato il modulo di Atto di consenso.



ATTO DI CONSENSO per
SOMMINISTRAZIONE INTRA- o PERIOCLARE di FARMACI ANTI-VEGF

COGNOME

NOME.....

CF:.....

Affetto da

nell'occhio DESTRO SINISTRO ENTRAMBI

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 adeguatamente 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 del trattamento proposto di
- 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
- di aver potuto chiedere al responsabile del trattamento Dr.
ulteriori chiarimenti sui seguenti punti:

.....
.....

e di aver ricevuto risposte chiare, complete ed esaurienti

- di essere informato sull'obbligo di segnalare agli oculisti curanti ogni eventuale effetto collaterale che dovesse comparire successivamente alla somministrazione del farmaco anti-VEGF e sulle conseguenze per la salute generale derivanti dalla omissione di questa segnalazione
- 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 avuto il tempo necessario per riflettere e pertanto

si rilascia il consenso al trattamento con

nell'occhio DESTRO SINISTRO e



**si autorizza il responsabile del programma terapeutico
Dr..... e la sua equipe**

- ad eseguire il trattamento oggetto dell'allegato documento di informazione
- la 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 lo svolgimento del trattamento o a seguito del trattamento
- ad effettuare tutte le variazioni al trattamento - anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati nel corso del trattamento - che si rendessero necessarie durante lo svolgimento dello stesso

Data _____ Firma del paziente _____

Firma leggibile di chi riceve il presente documento _____