



SOCIETA' ITALIANA DI OFTALMOLOGIA LEGALE
(Sociale, Preventiva ed Ergonomica)

SCHEDA INFORMATIVA E DICHIARAZIONE DI CONSENSO PER IL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTIVEGF PER VIA INTRAVITREALE
Ultimo aggiornamento giugno 2013

=====

Nome _____
Cognome _____

Gentile Signora, Egregio Signore,

- Lei è affetto/a da **degenerazione maculare di tipo essudativo**, caratterizzata da un progressivo calo della vista dovuta alla crescita di nuovi vasi sotto la retina, che provocano gravi danni e perdita della visione centrale. La forma più frequente è quella in corso di degenerazione maculare legata all'età (DMLE); molto meno frequentemente neovasi coroideali (CNV) si possono sviluppare in corso di miopia elevata, istoplasmosi, strie angioidi, traumi oculari. Le terapie sino a poco tempo fa disponibili avevano dimostrato risultati scientificamente convalidati nel controllare la progressione della malattia solo in alcuni casi limitati; questi trattamenti, la fotocoagulazione laser termica e la terapia fotodinamica, trovano attualmente applicazione in casi clinici particolari.
- Lei è affetto/a da **edema maculare**, un rigonfiamento dell'area maculare retinica da accumulo di liquido che riduce la visione. Può verificarsi in condizioni quali retinopatia diabetica, occlusione dei vasi retinici, patologie infiammatorie oculari o anomale reazioni dell'occhio a pregressi trattamenti chirurgici. In assenza di terapia efficace, la perdita di visione può progredire e divenire permanente.
- Lei è affetto/a da **glaucoma neovascolare**, caratterizzato da un notevole e incoercibile aumento della pressione dell'occhio associato a dolore intenso. Questa patologia è causata dalla crescita di nuovi vasi a livello della parte anteriore dell'occhio in risposta ad una sofferenza ischemica della retina (in conseguenza, ad esempio, di occlusioni dei vasi retinici o di grave retinopatia diabetica proliferante). Attualmente la terapia possibile è quella chirurgica utile a ridurre la pressione oculare. Lo scopo del trattamento che Le proponiamo è quello di ridurre la crescita dei nuovi vasi al fine di ottenere un miglior controllo della pressione intraoculare e la scomparsa del dolore.
- Lei è affetto/a da **retinopatia proliferante**, caratterizzata dalla crescita di nuovi vasi sanguigni sulla retina. Le cause principali sono la retinopatia diabetica e l'occlusione dei vasi retinici. Questa patologia può progredire, determinando sanguinamento all'interno dell'occhio ma soprattutto distacco della retina e glaucoma neovascolare. Attualmente la terapia di riferimento nell'evitare questa progressione infausta è il trattamento laser esteso della retina.

La **malattia** che Lei affligge ha una evoluzione naturale peggiorativa ben conosciuta può causare una grave e permanente perdita della visione.

La storia naturale della Sua malattia oculare cioè non prevede, generalmente, alcun recupero spontaneo, ma soltanto un progressivo peggioramento, causato o dalla crescita di nuovi vasi anormali (retinici o coroideali), o da un'alterata permeabilità dei vasi già presenti. Trattamenti come la fotocoagulazione laser, la Terapia Fotodinamica o la terapia chirurgica hanno dimostrato, nei casi come il Suo, un'efficacia limitata nel modificare l'evoluzione naturale.

Attualmente la terapia delle patologie come la Sua è basata su una nuova classe di farmaci antiangiogenici diretti contro il Fattore di Crescita Endoteliale Vascolare umano tipo A (VEGF-A). Questa molecola è coinvolta nella crescita di nuovi vasi e nell'aumento della permeabilità dei vasi stessi (neovasi o vasi normali), causando emorragie retiniche e accumulo di liquido all'interno e al di sotto della retina. Questi nuovi farmaci agiscono bloccando l'attività del VEGF-A dimostrandosi capaci di inibire la crescita dei nuovi vasi sanguigni al di sotto della retina e nella parte anteriore dell'occhio e di diminuire la permeabilità vascolare, permettendo la riduzione dell'edema retinico; sono quindi generalmente risultati efficaci e ben tollerati nella cura della patologia di cui Lei è affetto/a.

Tutti questi farmaci vengono somministrati a livello intravitreale, cioè dentro l'occhio, in ambiente chirurgico sterile (sala operatoria o ambulatorio chirurgico dedicato).

Riteniamo che la somministrazione locale intravitreale di questi farmaci ed il loro meccanismo d'azione siano indicati nel trattamento della Sua patologia, come dimostrato da studi sperimentali condotti per valutarne l'efficacia e la sicurezza, pubblicati su importanti riviste scientifiche di oculistica.

A tale scopo attualmente si possono utilizzare quattro farmaci:

Avastin® (Bevacizumab, Roche): è un farmaco antiangiogenico ed è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro tutte le isoforme del fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A). Avastin è sviluppato e utilizzato per via endovenosa ed è indicato per il trattamento dei pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

Attualmente tutte le sue applicazioni in oculistica sono considerate "off-label": il farmaco cioè è utilizzato fuori dalla sua indicazione originale in quanto non è formulato né approvato l'uso intravitreale e per nessuna patologia oculare, come riportato da scheda tecnica; va detto però che 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.

Avastin viene attualmente utilizzato per via intravitreale a dosaggi molto bassi (1.25 mg/0.05 mL; 500 volte inferiori rispetto ai dosaggi utilizzati per via endovenosa nella terapia dei tumori). Generalmente si esegue un'iniezione intravitreale e si valuta il suo effetto a distanza di circa un mese. In caso di risultati poco soddisfacenti (persistenza del liquido, aumento delle emorragie, diminuzione della vista), può essere eseguita una nuova iniezione; è stato dimostrato, infatti che somministrazioni ripetute consentono un miglior controllo della maculopatia. Quindi i regimi di somministrazione sono variabili: una o più iniezioni iniziali e successive re-iniezioni sulla base della risposta al trattamento.

Eylea® (Aflibercept, Bayer) blocca l'attività di un gruppo di fattori, noti come VEGF-A, VEGF-B (Fattore di crescita endoteliale vascolare A e B) e PIGF (Fattore di crescita placentare) che, se in eccesso scatenano la formazione anormale di nuovi vasi sanguigni

nell'occhio. Questi nuovi vasi sanguigni possono causare la fuoriuscita di componenti del sangue nell'occhio ed eventuali danni ai tessuti oculari responsabili della vista. E' stato dimostrato che Eylea blocca la crescita di nuovi vasi sanguigni anormali nell'occhio, da cui spesso fuoriescono liquidi o sangue in quanto ha una opportunità di legame più alta del recettore naturale del VEGF e degli altri anticorpi anti-VEGF.

Eylea è un farmaco on-label (è stato approvato il 22.11.2012 dall'EMA), è attualmente indicato per l'uso intraoculare e per la terapia della degenerazione maculare neovascolare (essudativa).

Se usato per altre patologie il farmaco è off-label,

La terapia consiste in iniezione intravitreale che viene somministrata alla dose di 2 mg (50 microlitri). Ad inizio terapia una iniezione al mese per tre dosi successive, seguite da una iniezione ogni due mesi. Tra l'una e l'altra non sono necessari monitoraggi.

Lucentis® (Ranibizumab, Novartis) appartiene alla nuova classe dei farmaci antiangiogenici (ANTI-VEGF), è un frammento di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro tutte le isoforme del fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A). Lucentis è un farmaco "on-label" cioè indicato e studiato appositamente per l'uso intraoculare e per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) attiva (anche con visus inferiore a 2/10 e anche per il secondo occhio), e dell'edema maculare dovuto a diabete o da occlusione retinica. In ogni altro caso il farmaco è "off-label".

Il trattamento con Lucentis® viene iniziato con una fase di attacco di una iniezione intravitreale al mese per alcuni mesi consecutivi fino a stabilità della visione e/o della lesione vascolare, seguita da una fase di mantenimento in cui il paziente deve essere controllato periodicamente, se il paziente manifesta una perdita dell'acuità visiva o una riattivazione della lesione si deve somministrare di nuovo Lucentis. L'intervallo tra due dosi non deve essere inferiore a 1 mese. Lucentis® è somministrato con un dosaggio di 0,5mg/0,05ml.

Macugen® (Pegaptanib sodico, Pfizer) appartiene alla nuova classe dei farmaci antiangiogenici è un aptamero ovvero un frammento sintetico di acido ribonucleico (RNA) che blocca in modo selettivo l'isoforma 165 del VEGF-A, ma non tutte le isoforme del VEGF-A coinvolte nella formazione di neovasi retinici. Macugen è un farmaco "on-label" è attualmente indicato per l'uso intraoculare e per la terapia della degenerazione maculare essudativa legata all'età. Se usato per altre patologie il farmaco è "off-label".

La terapia consiste in iniezioni intravitreali che viene somministrato alla dose di 0.3 mg/0,05ml ogni 6 settimane.

Per la sua patologia
il farmaco consigliato è

- Occhio DX
 - Avastin (bevacizumab)
 - Eylea (Aflibercept)
 - Lucentis (ranibizumab)
 - Macugen (pegaptanib)

- Occhio SX
 - Avastin (bevacizumab)
 - Eylea (Aflibercept)
 - Lucentis (ranibizumab)
 - Macugen (pegaptanib)

Modalità di somministrazione del farmaco

I farmaci anti-VEGF vengono somministrati mediante iniezione intraoculare (intravitreale in particolare). L'iniezione non è dolorosa, viene effettuata con anestesia topica (goccia) e dura pochi minuti.

Il trattamento Le verrà praticato in un ambiente chirurgico sterile (sala operatoria o ambulatorio chirurgico dedicato), secondo raccomandazioni (allegato 1) procedure e norme di asepsi ben definite (allegato 2).

Dopo aver disinfettato la cute perioculare ed il sacco congiuntivale, verrà posto un telino sterile e le verranno tenute aperte le palpebre con un piccolo strumento apposito (blefarostato). Il farmaco verrà iniettato con una siringa sterile a 3.5/4.0 mm dal limbus (la zona di separazione fra la cornea e la sclera) attraverso la congiuntiva e la sclera. Quando la punta della siringa ha raggiunto il corpo vitreo, il prodotto è iniettato e la siringa tolta. Verranno controllati digitalmente il tono oculare e/o la pulsatilità dell'arteria centrale retinica e, in caso di necessità, potrà essere fatta una piccola incisione della camera anteriore per far abbassare la pressione oculare (paracentesi evacuativa).

Successivamente verrà instillato un collirio antibiotico ed eventualmente l'occhio verrà bendato.

In assenza di controindicazioni potrà tornare a casa. Le verrà prescritto un collirio antibiotico da instillare nell'occhio trattato e Le verranno indicate le indagini cliniche e strumentali di controllo più adatte alla Sua patologia. Non dovrà mai sospendere le cure prima del termine, salvo altre indicazioni da parte del chirurgo. Segua esattamente le raccomandazioni che le verranno consegnate ed al minimo dubbio chiami il suo chirurgo (allegato 3).

Dopo l'iniezione, gli effetti della terapia vengono documentati nel tempo attraverso periodici esami clinici e strumentali a seconda del giudizio dell'oculista.

Controindicazioni al trattamento

Gravidanza e allattamento. Le osservazioni che seguono sono rivolte a donne che possono concepire.

Oggi non sappiamo se i farmaci antiangiogenici possano danneggiare il feto o avere effetti negativi sul lattante, anche se a causa del meccanismo d'azione questi farmaci devono essere considerati potenzialmente teratogeni e embrio-fetotossici. Non ci sono dati sull'uso di questi farmaci nelle donne in gravidanza o in fase di allattamento, quindi non deve essere somministrati.

Lei deve confermare, al meglio delle Sue conoscenze, che non è attualmente in stato di gravidanza e che non intende iniziare una gravidanza.

Alle donne che pianificano una gravidanza e sono state trattate con farmaci antiangiogenici si raccomanda di aspettare almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di farmaco prima di concepire un bambino.

Controindicazioni oculari: infezioni (oculari e perioculari), infiammazioni.

Controindicazioni sistemiche: L'uso di anti-VEGF per via sistemica, in particolare nella cura dei tumori, è correlato ad una aumentata incidenza di eventi cardiovascolari. Anche nell'uso per via intravitreale, dove i dosaggi che si usano sono molto inferiori, è ipotizzabile un teorico aumentato rischio cardiovascolare; anche se i dati riportati nella letteratura e dagli studi clinici dei farmaci "on-label", cioè Lucentis, Macugen e Eylea, non riferiscono una significatività statistica di complicanze cardiovascolari superiori per i pazienti trattati con tali farmaci rispetto a quelle osservate nella popolazione generale di controllo. Tuttavia condizioni patologiche

come diabete, pregresso ictus cerebrale, infarto del miocardio, ed eventi trombo-embolici possono costituire un fattore di rischio, sebbene molto raro, per la comparsa di nuove complicanze di natura vascolare.

Un recente studio di confronto tra Avastin e Lucentis, lo studio CATT, sebbene non fosse uno studio atto a individuare le differenze nella sicurezza a causa del limitato campione statistico, ha riportato più decessi ed un rischio significativamente superiore di eventi avversi seri sistemici associati ad ospedalizzazione con l'utilizzo intravitreale di Avastin, rispetto a Lucentis (24,1% contro 19,0%) . Questo dato può significare un dubbio maggiore di rischio cardiovascolare per il trattamento con Avastin.

Quindi, per maggior tutela, pazienti che recentemente siano incorsi in episodi quali infarto cardiaco o intestinale, attacchi ischemici cerebrali o in altri distretti corporei o comunque siano affetti da patologie cardiocircolatorie non stabilizzate sarebbe opportuno non ricevessero questo tipo di trattamento, a meno che i benefici attesi non superino i potenziali rischi.

Vantaggi del trattamento

Dalla somministrazione di questa terapia si può prevedere una possibile riduzione della crescita dei neovasi e della quantità di liquido intraretinico e sottoretinico che sono tipici segni della progressione della patologia che La affligge. E' però importante sottolineare che risultati anche positivi del trattamento non sono necessariamente accompagnati da un miglioramento della vista, ci aspettiamo cioè che Lei possa comunque avere un contenimento del danno rispetto all'evoluzione naturale della malattia.

Inoltre, anche se efficace l'effetto è limitato nel tempo, per questo motivo potranno essere necessarie successive iniezioni, a discrezione del suo oculista curante.

Eventi avversi

L'iniezione intravitreale di un farmaco, come qualsiasi altra procedura chirurgica, può comportare delle complicanze legate alla modalità di somministrazione (lesioni dirette o indirette a carico del bulbo oculare) ed effetti collaterali correlate all'azione del farmaco (sia a carico dell'occhio che generali).

In letteratura vengono riportati i seguenti eventi avversi:

Effetti indesiderati molto comuni (*interessano 10 o più persone ogni 100*)

Gli effetti indesiderati più comuni a livello oculare, includono: infiammazione o arrossamento della parte anteriore dell'occhio, emorragia congiuntivale, visione offuscata, dolore oculare transitorio, corpi mobili vitreali o "mosche volanti", aumento della pressione oculare, infiammazioni del bordo della palpebra, congiuntiviti, distacco del vitreo, infiammazione del vitreo.

Gli effetti indesiderati più comuni non a carico della vista, ma a livello generale includono: capogiri, cefalea, dolore lombare, dolori articolari (artralgia), ipertensione arteriosa.

Effetti indesiderati comuni (*interessano 1-10 più persone ogni 100*)

Altri effetti indesiderati comuni a livello oculare, includono: congiuntivite allergica, infiammazione e gonfiore della congiuntiva, abrasione corneale, infiammazione e tumefazione oculare e palpebrale, ptosi, midriasi, ematoma periorbitario, visione di flash luminosi, cataratta.

Altri effetti indesiderati comuni non a carico della vista, ma a livello generale includono: febbre, ictus, nausea, tosse, bronchite, reazioni allergiche (rash cutaneo, orticaria, prurito, rossore della pelle), anemia, ritenzione urinaria.

Effetti indesiderati non comuni (*interessano meno di 1 persona ogni 100*)

Gli effetti indesiderati non comuni a livello oculare, includono: alterazioni o ispessimento o assottigliamento della parte centrale della superficie dell'occhio (cheratopatia, edema corneale, dellen e strie corneali), disturbi della parte posteriore dell'occhio (retina) o del corpo vitreo, rottura e/o distacco di retina, emorragia del vitreo e coroideale, un tipo specifico di glaucoma (glaucoma ad angolo chiuso), occlusione della vena centrale della retina, infezione del globo oculare (endofalmitite).

E' importante sottolineare che eventi gravi come l'endofalmitite, il distacco di retina o occlusioni vascolari potrebbero portare a perdita della vista o, in rari casi alla perdita anatomica dell'occhio. In base ai risultati degli studi condotti su pazienti con degenerazione maculare senile, le probabilità di sviluppare un'endofalmitite sono basse (si stima 1 caso ogni 800 iniezioni).

È possibile anche che si abbia la percezione di una o più macchie scure nel campo visivo inferiore, dovute alla presenza di bollicine di aria all'interno dell'occhio che scompaiono in pochi giorni.

Altri effetti indesiderati non comuni non a carico della vista, ma a livello generale includono: improvvisa difficoltà respiratoria, rinorrea, alterazioni del ritmo cardiaco (fibrillazione atriale).

Va inoltre ricordato che qualsiasi farmaco può scatenare una reazione allergica i cui sintomi sono la comparsa di prurito, eritema, disturbi respiratori (fiato corto, asma), e raramente la morte. In linea generale le persone più a rischio sono quelle che hanno già manifestato allergie e pertanto bisogna informare il proprio oculista. Gli eventi avversi sopra riportati nella nostra casistica risultano particolarmente rari.

Nel caso insorgano problemi di qualsiasi genere è importante che vengano comunicati tempestivamente al nostro ambulatorio (numero telefonico:_____).

Possibilità di terapie alternative

Qualora decidesse di non acconsentire a questo trattamento, il suo oculista continuerà a seguirla con la massima attenzione assistenziale.

Trattamenti alternativi possono essere rappresentati da:

Fotocoagulazione laser. Questa tecnica si è dimostrata utile nel ridurre la perdita visiva dovuta alla formazione di nuovi vasi sottoretinici. Solo una piccola parte di questi pazienti può essere trattata con il laser (solo qualora questi vasi non siano in posizione troppo centrale); inoltre più della metà dei pazienti sottoposti all'intervento laser presentano recidive entro tre anni.

Nei pazienti affetti da vasculopatie retiniche come retinopatia diabetica proliferante e occlusioni vascolari questo trattamento si è dimostrato efficace nel prevenire la possibile evoluzione verso complicanze più gravi, così come nel controllare la perdita di visione in presenza di edema maculare. Non tutti i casi rispondono però a questo trattamento.

Terapia fotodinamica con Visudyne® (Verteporfina, Novartis). Negli ultimi anni la terapia fotodinamica meglio conosciuta come PDT con Visudyne® (Novartis) è stata considerata lo standard nel trattamento della neovascolarizzazione coroideale secondaria all'AMD. E'

importante evidenziare che la terapia fotodinamica non è indicata in tutte le forme di AMD neovascolare, ma solo nelle forme subfoveali classiche e nella miopia patologica inoltre lo scopo di questa terapia nei migliori dei casi è quello di limitare la perdita di acuità visiva stabilizzando la lesione.

Ozurdex® (desametasone, Allergan): consiste in un impianto intravitreale di steroide che agisce penetrando nelle cellule e bloccando il VEGF e le prostaglandine, sostanze coinvolte nella genesi dell'infiammazione e dell'edema. E' attualmente registrato per il trattamento dell'edema retinico in corso di occlusione venosa retinica centrale (CVO) o di branca (BRVO).

Triamcinolone acetonide: è un farmaco cortisonico che viene somministrato per via intravitreale, è autorizzato per il trattamento di patologie oculari di natura infiammatoria.

E' stato consegnato al paziente materiale informativo specifico relativo all'atto sanitario proposto **SI** **NO**

Firma del paziente:

Firma del medico:

Data di consegna



SOCIETA' ITALIANA DI OFTALMOLOGIA LEGALE
(Sociale, Preventiva ed Ergonomica)

**DICHIARAZIONE DI CONSENSO INFORMATO ALL'INIEZIONE
INTRAVITREALE DI FARMACO ANTIVEGF**

Con la presente dichiarazione, da valere come manifestazione piena, libera ed incondizionata della mia volontà, io sottoscritto:
nato a il
dopo essere stato edotto **sia verbalmente che per iscritto** sulle caratteristiche dell'intervento ed avere attentamente valutato i possibili vantaggi così come gli eventuali rischi generici e specifici dell'intervento stesso, sulla base di quanto ampiamente illustrato e riassunto nella specifica informativa da me sottoscritta per presa visione e facente parte integrante della presente dichiarazione di consenso, essendo stata soddisfatta ogni ulteriore richiesta di informazione ed avendo avuto il tempo necessario per riflettere.

- Dichiaro di avere avuto ogni altra spiegazione da me richiesta e rilasciatami dal

Dott. _____

Firma del Dott. _____

Inoltre:

- Dichiaro di avere compreso i vantaggi in relazione all'intervento chirurgico ma che il recupero visivo dipende anche da altre condizioni dell'occhio.
- Dichiaro di essere informato del fatto che fattori estranei alla mano del chirurgo ed alla precisione dell'intervento, compresa la mancata osservanza di precauzioni post-operatorie possono comunque influenzare il decorso e quindi il risultato, con la conseguenza della impossibilità di formulare una previsione assoluta circa il risultato chirurgico ottenibile, malgrado il medico abbia esercitato la sua opera professionale con diligenza, perizia e prudenza.
- Dichiaro di avere letto e compreso perfettamente tutto ciò che mi viene spiegato e che tutti gli spazi in bianco sono stati completati prima della mia firma.
- Dichiaro di avere fornito tutte le informazioni utili sul mio stato di salute
- Dichiaro di aver compreso che la mia patologia necessita l'esecuzione di più iniezioni intravitreali e che non è possibile stabilire prima del trattamento il numero necessario
- Dichiaro di essere stato informato che mi viene somministrato un **farmaco off-label**, nonché di avere ben compreso vantaggi e svantaggi, rischi e benefici, di tale farmaco.
- Dichiaro di aver letto le raccomandazioni pre e postoperatorie nonché le conseguenze derivanti da una cattiva osservazione delle stesse.

Cognome e Nome

- del paziente
- del tutore del paziente inabilitato;
- dei genitori del paziente minorenni esercenti la patria potestà

in stampatello _____

Data _____

Firma del Paziente/tutore/genitore _____

Firma dell'altro genitore. _____

Alla luce di quanto sopra, confermo la mia volontà a sottopormi al trattamento con

- AVASTIN (Bevacizumab)**
- EYLEA (Aflibercept)**
- LUCENTIS (Ranibizumab)**
- MACUGEN (Pegaptanib)**

OCCHIO

DX

SX

Cognome e Nome

- del paziente
- del tutore del paziente inabilitato;
- dei genitori del paziente minorenni esercenti la patria potestà

in stampatello _____

Data _____

Firma del Paziente/tutore/genitore _____

Firma dell'altro genitore. _____

In caso di sottoscrizione di uno solo degli esercenti la patria potestà, con la presente sottoscrizione il firmatario dichiara di esercitare congiuntamente la patria potestà, ovvero di essere l'unico esercente la patria potestà esonerando da ogni responsabilità la struttura e i suoi medici per ogni atto conseguente alla mendace affermazione ed accollandosene gli oneri.

In caso di esercizio della patria potestà disgiunto sarà indispensabile la sottoscrizione di entrambi gli esercenti la patria potestà ovvero di procura notarile dell'esercente la patria potestà che non sottoscrive ovvero di dichiarazione con la quale si attribuisce la facoltà di sottoscrivere il consenso all'altro genitore munita di dichiarazione d'autenticità della firma.