



INIEZIONE ENDO-OCULARE DI AVASTIN TM (BEVACIZUMAB)

Nota informativa

Premessa: le malattie neovascolari dell'occhio

Numerose malattie oculari riconoscono una patogenesi *neovascolare*, originano cioè dalla crescita anomala di capillari all'interno dell'occhio. Molte di esse rappresentano una importante causa di cecità o ipovisione nella nostra società.

La formazione di nuovi vasi è un processo biologico fondamentale. Essa è necessaria all'embriogenesi, allo sviluppo della placenta ed alla crescita normale dei tessuti e degli organi, nonché alla guarigione delle ferite. D'altra parte, essa è alla base della crescita tumorale e di un gran numero di altre patologie.

La formazione di neovasi (angiogenesi) sembra avvenire nello stesso modo sia in caso di sviluppo normale che patologico. La proliferazione coinvolge dapprima le cellule endoteliali, che dopo aver prodotto enzimi per distruggere la membrana basale adiacente iniziano a crescere ed allungarsi fino a creare un lume; successivamente, viene formata una nuova membrana basale ed i periciti circondano i capillari perfezionando la maturazione dei nuovi vasi.

I vasi neoformati presentano caratteristiche anomale e spesso dannose, che possono essere così riassunte:

- Alterata permeabilità, con essudazione e trasudazione vasale
- Ridotta resistenza meccanica
- Crescita disordinata al di fuori del tessuto
- Accompagnamento da tessuto fibroso
- Tendenza alla contrazione ed alla retrazione

Questi fenomeni sono alla base delle manifestazioni cliniche delle malattie neovascolari dell'occhio.

Indicazioni per l'iniezione intravitreale di Avastin

Numerose malattie oculari riconoscono una patogenesi *neovascolare*, derivano cioè dalla crescita anomala di capillari all'interno dell'occhio. Molte di esse rappresentano una importante causa di cecità o ipovisione nella nostra società.

La catena di eventi che conduce allo sviluppo di neovasi patologici all'interno dell'occhio non è completamente nota. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, l'ipossia (ovvero, più in generale) la scarsa perfusione retinica è individuabile tra i moventi iniziali.

La **degenerazione maculare senile** (Age-related macular degeneration, AMD) è la principale causa di cecità nella popolazione di età superiore a 50 anni. E' causata da una alterazione della parte centrale della retina (il tessuto nervoso parte del Suo occhio che funziona come la pellicola di una macchina fotografica per la cattura delle immagini) chiamata "macula". La macula è responsabile della visione centrale fine, necessaria per la guida di veicoli, la lettura di caratteri piccoli, il riconoscimento dei volti, la visione dei colori, ecc.

Nella forma "umida" di AMD neovasi si sviluppano dietro la retina, 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 della visione può essere grave e rapida.

Ci sono altre condizioni che determinano perdita della visione a causa di una crescita anomala di neovasi sanguigni all'interno dell'occhio. Tra esse la **miopia elevata**, , la **retinopatia diabetica proliferante**, le **occlusioni venose**, il **glaucoma neovascolare**, l'istoplasmosi, le strie angioidi, i traumi oculari. Il punto comune sembra essere l'ischemia (mancanza di flusso sanguigno) a livello retinico; a volte, tuttavia, la crescita avviene senza cause evidenti e riconoscibili.

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, dopo impianto di lente intraoculare (IOL). 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 chimici che agiscono pro e contro l'angiogenesi stessa. Uno tra essi, il **VEGF** (fattore di crescita endoteliale vasale, Vascular Endothelial Growth Factor) svolge 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.

Cosa sono VEGF e Avastin?

Il **VEGF** è una molecola che viene prodotta dall'organismo in condizioni fisiologiche ed ha molteplici funzioni. Normalmente è in equilibrio con altre sostanze che ne contrastano l'azione, limitandola al necessario, ma in alcune condizioni cliniche (tra cui l'ischemia) 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 è alla base delle patologie dell'occhio precedentemente esposte.

Avastin è un farmaco che inibisce il VEGF. Inizialmente non è stato sviluppato per la terapia oculare, ma per la terapia di alcuni tumori intestinali, indicazione per la quale, in base ai risultati degli studi scientifici che ne dimostravano l'efficacia e la sicurezza, è stato registrato prima negli Stati Uniti e poi in Europa.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dell'Avastin per uso intraoculare e la totale assenza di effetti avversi correlabili al farmaco. Con un recente provvedimento pubblicato sulla G.U. n. 122 del 28-5-2007, è stato autorizzato dal Ministero della Salute l'impiego di Avastin nel trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare in base alla legge 648 del 23.12.1996. Ciò significa che l'utilizzo del farmaco viene monitorato, mediante visite e controlli cadenzati, per meglio valutarne gli effetti positivi e per evidenziare eventuali effetti negativi che possano essere sfuggiti.

Obiettivi del trattamento

Il trattamento si propone 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.

Dopo la dilatazione pupillare e l'anestesia dell'occhio, il farmaco viene iniettato nel vitreo, la sostanza gelatinosa che riempie la camera posteriore del bulbo oculare. Le iniezioni intravitreali vengono ripetute ad intervalli regolari (circa ogni 4/6 settimane) fin quando necessario; il Suo Oculista le fornirà tutte le informazioni relative alla frequenza e alla durata del trattamento.

Alternative terapeutiche

Lei non ha l'obbligo di sottoporsi a terapia per la sua patologia, anche se, senza trattamento, la malattia può portare ad ulteriore perdita della visione fino alla cecità e, in alcuni casi di glaucoma neovascolare anche alla perdita anatomica dell'occhio.

Altre forme di terapia variano a seconda della patologia. Il suo Oculista discuterà con Lei i rischi e i benefici delle possibili alternative terapeutiche.

Per la AMD umida sono disponibili in Italia due farmaci con la stessa indicazione e con lo stesso meccanismo di azione dell'Avastin: il Macugen (Pfizer) ed il Lucentis (Novartis). Tali farmaci sono inseriti in fascia C.

Un'altra forma di terapia è rappresentata dalla terapia fotodinamica (PDT) con un farmaco chiamato Visudyne. Questa terapia consiste nell'iniezione endovenosa del farmaco e nella successiva attivazione dello stesso attraverso una luce laser con lo scopo di ottenere la chiusura dei vasi. In base alle attuali conoscenze, l'efficacia di tale trattamento è relativa e molto spesso sono necessari diversi ritrattamenti. Inoltre quasi sempre è presente un progressivo decadimento della visione.

Alcuni Oculisti utilizzano "off-label" il Triamcinolone intravitreale (Kenalog), un farmaco cortisonico a lunga durata d'azione, per trattare questa patologia.

L'utilizzo combinato dell'Avastin intravitreale con la terapia fotodinamica e con il Triamcinolone è in fase di studio e sembra dimostrare, in casi selezionati, risultati promettenti.

Nella retinopatia diabetica proliferante, la terapia di scelta è attualmente la panfotocoagulazione laser, mediante la quale gran parte del tessuto retinico ischemico 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 sembrano dimostrare un importante effetto di Avastin sulla regressione dei neovasi, che renderebbe più efficace l'applicazione delle suddette terapie, anche se mancano ancora dati definitivi, in particolare sulla durata dell'effetto di Avastin.

Nella occlusione della vena centrale della retina, come nel caso precedente, la terapia di scelta delle aree ischemiche è rappresentata dalla panfotocoagulazione laser. Nei casi con edema maculare una procedura spesso efficace è un trattamento laser chiamato 'griglia maculare', mentre nelle forme più gravi e nell'edema refrattario viene utilizzato il triamcinolone intravitreale. 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.

Riguardo al glaucoma neovascolare, tutte le terapie attualmente esistenti (farmacologiche e chirurgiche) per trattare questa grave patologia sono volte alla riduzione della pressione intraoculare o a combattere l'ischemia determinata dalla patologia di base (retinopatia diabetica proliferante, occlusione ischemica della vena centrale della retina, ecc.). Dai primi studi Avastin sembra essere molto efficace 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 endo-oculare di Avastin

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
- nel caso dell'iniezione intracamerulare (glaucoma neovascolare), Avastin viene iniettato in camera anteriore attraverso un sottilissimo ago (30 gauge) attraverso il limbus sclero-corneale
- nel caso dell'iniezione intravitreale, Avastin viene iniettato a 3,5 mm dal limbus con ago da insulina per via transcongiuntivale o transclerale (dopo aver aperto la congiuntiva)
- controllo del tono oculare ed eventuale paracentesi evacuativa dalla camera anteriore

L'iniezione normalmente è poco o affatto dolorosa ed è ottimamente tollerata dalla grande maggioranza dei pazienti.

Durante l'intervento, il chirurgo può in qualunque momento essere portato a modificare il suo piano iniziale.

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

Anestesia

L'occhio può essere reso insensibile mediante il solo utilizzo di colliri anestetici, ma può anche rendersi necessaria un'iniezione peribulbare o retrobulbare. La scelta viene fatta dal suo oculista e dal medico anestesista che terranno conto il più possibile delle sue richieste.

Decorso postoperatorio

Il paziente non deve mai sospendere le cure a meno che sia il chirurgo a dirlo; esse aiutano l'occhio 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 (eventualmente attraverso il nostro servizio di Pronto Soccorso).

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 alcuni chirurghi aggiungono una terapia sistemica di durata variabile, anch'essa descritta nelle istruzioni che Le sono state o le verranno rilasciate.

Le complicanze ed i rischi

a) Rischi legati al farmaco

Secondo la maggior parte dei ricercatori il rischio che tali complicanze possano verificarsi ai dosaggi di Avastin previsti per la somministrazione intravitreale è estremamente ridotto in quanto i pazienti sono in ricezione di una dose estremamente più bassa che viene rilasciata solo nel bulbo oculare.

Gli studi finora disponibili evidenziano sia l'efficacia di Avastin in termini di risultati, sia la sicurezza in termini di assenza di complicanze generali e locali oculari importanti.

A livello ipotetico, infine, ogni farmaco è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione, e questo potrebbe avvenire anche con Avastin. L'evento non è mai stato descritto; tuttavia ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita al Suo Oculista.

b) Rischi legati all'iniezione intravitreale

A livello teorico, complicanze intraoperatorie potrebbero derivare da un brusco movimento del bulbo oculare durante l'iniezione: lesione del cristallino, emorragia vitreale, emorragia coroideale.

L'unica complicanza post-operatoria di rilievo è l'infezione endo-oculare. La migliore terapia è la prevenzione, che viene eseguita sia mediante antibiotico-terapia sistemica e locale che mediante una accurata preparazione del campo sterile; questo è il motivo per cui le somministrazioni del farmaco vengono eseguite in camera operatoria.

La letteratura riporta, in una esigua percentuale di casi, complicanze post-operatorie quali 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; altre possibili complicanze sono molto rare e sono quelle comuni agli altri interventi chirurgici sull'occhio.

Altre informazioni

Il Suo Oculista è disposto a rispondere ad eventuali ulteriori domande circa gli argomenti trattati; ulteriori informazioni sono disponibili sul sito internet

www.oculistica-tricase.it

ove è possibile scaricare anche la presente nota informativa.