



IRCCS Fondazione G.B. Bietti  
per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia

# Linee Guida Italiane per la Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE)

## **Gruppo di Lavoro Permanente:**

Francesco Boscia, Felice Cardillo Piccolino, Michele Corcio,  
Raffaello Di Lauro, Antonella Greco, Paolo Lanzetta, Bruno Lumbroso,  
Edoardo Midena, Mariacristina Parravano, Flavia Pricci,  
Bruno Rusticali, Giovanni Staurenghi, Giorgio Tassinari,  
Monica Varano, Gianni Virgili, Lucio Zeppa

## **Coordinatore:**

Edoardo Midena

Editore



I.N.C. Innovation-News-Communication®





IRCCS Fondazione G.B. Bietti  
per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia

# Linee Guida Italiane per la Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE)

## **Gruppo di Lavoro Permanente:**

Francesco Boscia, Felice Cardillo Piccolino, Michele Corcio,  
Raffaello Di Lauro, Antonella Greco, Paolo Lanzetta, Bruno Lumbroso,  
Edoardo Midena, Mariacristina Parravano, Flavia Pricci,  
Bruno Rusticali, Giovanni Staurenghi, Giorgio Tassinari,  
Monica Varano, Gianni Virgili, Lucio Zeppa

## **Coordinatore:**

Edoardo Midena

## **Writing Committee**

Francesco Boscia, Paolo Lanzetta, Edoardo Midena, Mariacristina Parravano,  
Giovanni Staurenghi, Monica Varano, Gianni Virgili

## **Istituzione Promotrice:**

IRCCS Fondazione G.B. Bietti - Per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia

## **In collaborazione con le seguenti Società Scientifiche e Istituzioni:**

Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità  
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali  
Associazione Maculopatie Degenerative Onlus  
Fondazione per la Macula Onlus  
Gruppo Italiano di Chirurgia VitreoRetinica  
Gruppo Italiano Vitreo  
Istituto Superiore di Sanità  
Società Italiana della Retina  
Società Italiana di Medicina Generale  
Società Italiana Laser in Oftalmologia  
Società Oftalmologica Italiana

© Copyright 2008

IRCCS Fondazione G.B. Bietti per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia

ISBN 978-88-86193-77-1

**Progetto Grafico - Impaginazione**

I.N.C. Innovation-News-Communication s.r.l.

Via Troilo il Grande, 11 - 00131 Roma

Tel. 0039 0641405454 - Fax 0039 0641405453

E-mail: inc-innov@mclink.it - Web: inc-innov.com

**Stampa**

SPEDIM

Via Alfredo Serranti, 137

00040 Montecompatri (RM)

Finito di stampare nel mese di Ottobre 2008

*Tutti i diritti sono riservati, in particolare il diritto di duplicazione e di diffusione, nonché il diritto di traduzione. Nessuna parte dell'Opera può essere riprodotta in alcuna forma, per fotocopia, microfilm, CD-Rom o altri procedimenti elettronici, senza il consenso scritto della Fondazione G.B. Bietti-IRCCS e degli Autori. Dati, figure, opinioni e affermazioni qui pubblicati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori e non dell'Editore. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con la scheda tecnica fornita dalla ditta produttrice.*

# Indice

<i>Prefazione</i>	pag. 5
<i>Premessa</i>	pag. 7
<i>Introduzione</i>	pag. 9
<i>Diagnostica della Degenerazione Maculare Legata all'Età</i>	pag. 13
Premessa	pag. 13
Esame dell'acuità visiva e della funzione visiva	pag. 13
Esame biomicroscopico della macula	pag. 14
Angiografia con fluoresceina	pag. 15
Angiografia con indocianina verde	pag. 16
Optical Coherence Tomography	pag. 16
Autofluorescenza	pag. 17
<i>Trattamento della Degenerazione Maculare Legata all'Età</i>	pag. 25
Premessa	pag. 25
Metodologia	pag. 27
Evidenze & Raccomandazioni	pag. 33
Terapia antiangiogenica con farmaci antiVEGF	pag. 33
Fotocoagulazione laser	pag. 41
Terapia fotodinamica	pag. 43
Corticosteroidi	pag. 44
Chirurgia	pag. 46
Integratori alimentari	pag. 49
Riabilitazione visiva	pag. 53
<i>Farmacovigilanza</i>	pag. 55
<i>Tabelle GRADEpro</i>	pag. 57
<i>Tabella 1a</i>	pag. 73
<i>Tabella 1b</i>	pag. 74
<i>Revisioni e protocolli Cochrane</i>	pag. 75
<i>Altri riferimenti</i>	pag. 77
<i>Appendice 1: Ricerche supplementari</i>	pag. 87
<i>Glossario</i>	pag. 91



# Prefazione

*Il progressivo invecchiamento della popolazione, fenomeno divenuto rilevante soprattutto nel nostro Paese, ha destato una maggiore attenzione verso i bisogni sociosanitari conseguenti alle malattie tipiche di questa età della vita. Tra esse le malattie oculari che causano, o possono causare, una perdita irreversibile della capacità visiva. La perdita di questa funzione induce una minore autosufficienza ed un maggior isolamento in un'ampia e crescente fascia della nostra popolazione, con conseguenti problematiche individuali e sociali il cui peso è destinato ad aumentare. La maculopatia legata all'età è per definizione una patologia dell'invecchiamento e si colloca oramai al primo posto tra le cause di invalidità visiva in Italia. Arrestare o impedire l'evoluzione della maculopatia, o addirittura prevenirla, appare oggi essenziale nella ricerca di un contributo al miglioramento della qualità di vita della popolazione italiana. I progressi della ricerca di base e dell'oftalmologia clinica permettono di affrontare con efficacia sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico la maculopatia legata all'età. In particolare la recente introduzione di nuove categorie di farmaci a somministrazione locale sembra aver aperto, per la prima volta, la prospettiva di un recupero, sia pure parziale, della funzione visiva già perduta. In questa situazione accade talora che le notizie nascano e si alimentino in maniera disordinata e imprecisa, creando incertezza non solo nella popolazione, ma anche tra gli operatori sanitari e gli amministratori pubblici. Per evitare questa «confusione» e per offrire maggiore chiarimento sia agli operatori del settore oftalmologico, che a tutti coloro che a diverso titolo partecipano alle scelte decisionali relative alle patologie da invecchiamento, la Fondazione G.B. Bietti - IRCCS, ha avvertito la necessità di proporre e condurre a termine l'elaborazione di Linee Guida per la diagnosi ed il trattamento della degenerazione maculare legata all'età. È compito istituzionale degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico contribuire al miglioramento della popolazione, e nello svolgimento di questo compito, la Fondazione Bietti ha ritenuto fondamentale coinvolgere tutte le principali Istituzioni e Organizzazioni che operano a questo fine. Il risultato di que-*

*sta elaborazione rappresenta una rigorosa analisi, svolta su basi metodologiche moderne ed innovative, dei dati riportati dalla letteratura scientifica e di conseguenza la proposizione del più corretto approccio al trattamento della maculopatia degenerativa legata all'età.*

*Rivolgo il mio ringraziamento a tutti coloro che hanno partecipato alla stesura di questo documento, nella convinzione che il lavoro svolto, pur nella sua perfettibilità, offra un importante contributo ad un corretto approccio volto a preservare una funzione essenziale del nostro organismo.*

**Prof. Mario Stirpe**

Presidente Fondazione G.B. Bietti - IRCCS

A handwritten signature in black ink, reading "Mario Stirpe". The signature is written in a cursive style with a prominent initial "M" and a stylized "S".



# Linee Guida Italiane per la Degenerazione Maculare Legata all'Età

## Premessa

L'obiettivo principale di queste Linee Guida è stato quello di elaborare raccomandazioni supportate da evidenze cliniche per il trattamento della Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE), destinate agli operatori sanitari italiani del settore oftalmologico. Si è ritenuto inoltre di dover introdurre uno schema di percorso diagnostico mirante ad un'adeguata schematizzazione delle fasi che preludono alla scelta terapeutica. Queste Linee Guida sono anche un documento informativo a beneficio dei pazienti e di altri operatori coinvolti, a diverso titolo, nelle scelte relative alla gestione diagnostico-terapeutica di questa invalidante patologia oculare. Pertanto è stato predisposto un testo di semplice lettura pur sostenuto da rigorose premesse metodologiche.

Queste Linee Guida sono state elaborate da un «*Writing Committee*», espressione dell'intero Gruppo di Lavoro e sono approvate dai seguenti soggetti:

### **Istituzione Promotrice:**

**Fondazione G.B. Bietti per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia - IRCCS**

**Coordinatore: Edoardo Midena**

### **Istituzioni e associazioni partecipanti e loro rappresentanti:**

**Agenzia Internazionale per la Prevenzione della Cecità - Michele Corcio**

**Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali - Bruno Rusticali**

**Associazione Maculopatie Degenerative Onlus - Bruno Lumbroso**

**Fondazione G.B. Bietti per l'Oftalmologia - IRCCS - Monica Varano**

**Fondazione per la Macula Onlus - Felice Cardillo Piccolino**

**Gruppo Italiano di Chirurgia Vitreo-Retinica - Giorgio Tassinari**

**Gruppo Italiano Vitreo - Raffaello Di Lauro**

**Istituto Superiore di Sanità - Flavia Pricci**

**Società Italiana della Retina - Edoardo Midena**

**Società Italiana di Medicina Generale - Antonella Greco**

**Società Italiana Laser in Oftalmologia - Gianni Virgili**

**Società Oftalmologica Italiana - Lucio Zeppa**

**Gruppo di Lavoro:**

Francesco Boscia, Felice Cardillo Piccolino, Michele Corcio, Raffaello Di Lauro, Antonella Greco, Paolo Lanzetta, Bruno Lumbroso, Edoardo Midena, Mariacristina Parravano, Flavia Pricci, Bruno Rusticali, Giovanni Staurengi, Giorgio Tassinari, Monica Varano, Gianni Virgili, Lucio Zeppa.

**Writing Committee:**

Francesco Boscia, Paolo Lanzetta, Edoardo Midena, Mariacristina Parravano, Giovanni Staurengi, Monica Varano, Gianni Virgili.

# Introduzione

## LA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ

La **Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE)** è, nei paesi industrializzati, una delle principali cause della perdita irreversibile della capacità visiva nei soggetti di età superiore a 65 anni.

La DMLE viene comunemente classificata utilizzando i termini di: *iniziale* (o *secca*) ed *evoluta* (*nelle forme essudativa o neovascolare, e atrofica*), per indicare rispettivamente momenti diversi, a significato ingravescente, e a prognosi visiva peggiorativa di questa malattia.

Per ragioni di semplicità e di chiarezza, in queste Linee Guida sarà utilizzata la terminologia di forme iniziale ed evoluta, anche se sono state elaborate a fini di ricerca (sia epidemiologica che interventistica) classificazioni più dettagliate e complesse (Klein 1991, IAE 1995, AREDS 2001a, Rotterdam 2003).

I pazienti con **DMLE iniziale** presentano lesioni retiniche, quali le drusen e aree di alterata pigmentazione (prevalentemente iperpigmentazione), ma quasi sempre mantengono un buon livello di acuità visiva.

Come definitivamente dimostrato dalla letteratura, quanto più le lesioni retiniche iniziali sono numerose (in particolare *soft* drusen e iperpigmentazione) tanto maggiore è il rischio per questi pazienti di sviluppare una DMLE neovascolare (AREDS 2001 a/b, Rotterdam 2003).

La **DMLE neovascolare** provoca una grave perdita della capacità visiva, portando alla formazione di uno scotoma centrale (zona centrale di cecità) secondario alla formazione di neovasi in prossimità o al centro della macula. Questi vasi sanguigni neoformati provengono quasi esclusivamente dalla coroide (neovascolarizzazione coroideale o *choroidal neovascularization*: CNV) e provocano la formazione di una cicatrice fibrovascolare che distrugge la retina centrale.

L'altra forma avanzata di DMLE è quella definita atrofica (cosiddetta **atrofia geografica**), in cui si manifestano alterazioni atrofiche della retina e della coriocapillare in sede maculare. È meno frequente che l'atrofia geografica provochi la perdita improvvisa e completa della capacità visiva.

La maggior parte dei trattamenti disponibili mirano a prevenire o curare la DMLE neovascolare, mentre non esiste ancora alcun trattamento consolidato per l'atrofia geografica.

## **DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ: NOTE EPIDEMIOLOGICHE**

Una recente ricerca, che ha raggruppato tre studi condotti in diversi continenti su un'ampia popolazione, ha evidenziato un rapporto tra la prevalenza della DMLE neovascolare e dell'atrofia geografica di circa 2:1 (Smith 2001). Complessivamente, la DMLE era presente nello 0.2% della popolazione di età compresa tra i 55 e i 64 anni, mentre raggiungeva il 13% nella popolazione di età superiore a 85 anni. A causa dell'incremento dell'aspettativa di vita e della rarità della DMLE nella popolazione nera (Friedman 1999, EDPRG 2004), questa patologia ha un maggiore impatto nei paesi industrializzati, soprattutto occidentali.

La DMLE è quindi una condizione comune tra i soggetti oltre i 65 anni di età. Si caratterizza per la presenza di lesioni visibili del fondo oculare, come vari tipi di drusen e zone di alterata pigmentazione riferibili a modificazioni dell'epitelio pigmentato retinico (EPR). I pazienti con DMLE iniziale e lesioni estese del fondo oculare presentano un rischio significativo di sviluppare una forma evoluta di DMLE, come dimostrato da numerosi studi di coorte. Ad esempio, nello studio AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*, 2001) si è accertato che i partecipanti che mostravano una quantità limitata di *drusen* di piccole dimensioni presentavano una bassissima incidenza cumulativa (circa l'1%) quinquennale di DMLE avanzata, mentre il dato raggiungeva il 18% tra i pazienti con diffuse alterazioni maculari. I pazienti affetti da una forma avanzata di DMLE in un occhio presentavano il rischio più elevato di sviluppare la malattia anche nell'occhio controlaterale (42% in cinque anni).

## **PRESENTAZIONE E DIAGNOSI**

I primi sintomi secondari alla DMLE neovascolare sono rappresentati da: riduzione della visione centrale e metamorfopsia (gli oggetti appaiono distorti nella

porzione centrale del campo visivo). Dato che la DMLE diviene quasi costantemente una malattia bilaterale, la perdita della visione centrale può impedire lo svolgimento di attività quotidiane quali la guida dell'auto, la lettura, il riconoscimento dei volti e l'individuazione di piccoli oggetti. In genere l'orientamento viene solo moderatamente danneggiato, ad eccezione dei casi più gravi. La forma avanzata di DMLE atrofica manifesta il suo impatto funzionale tardivamente, quando le lesioni sono così estese da impedire la percezione di zone del campo visivo interessando inizialmente soprattutto la visione per vicino. In questa forma, data la sua progressione molto lenta, è più facile l'instaurarsi di meccanismi di compenso che hanno origine a livello corticale.

La diagnosi clinica è possibile grazie all'esame accurato del fondo oculare. Nella DMLE neovascolare, la neovascolarizzazione coroideale appare come un sollevamento sottoretinico con vari gradi di pigmentazione, associato alla presenza di edema ed emorragie sottoretiniche; si può avere un distacco sieroso dell'epitelio pigmentato e in alcune lesioni croniche possono comparire essudati duri. Dopo diverse settimane o mesi, la neovascolarizzazione coroideale evolve in una cicatrice fibrotica sottoretinica.

La sezione che segue fornisce alcuni approfondimenti sul tema della diagnostica della DMLE.



# Diagnostica della Degenerazione Maculare Legata all'Età

## PREMESSA

L'analisi dei test clinico-strumentali utilizzati nella DMLE è stata effettuata in modo narrativo e non sistematico sia per le difficoltà tutt'ora esistenti in un compito di questo tipo, che per la sostanziale mancanza di revisioni sistematiche sulle procedure diagnostiche in oftalmologia.

Lo scopo è quindi quello di fornire al lettore di queste Linee Guida informazioni generali di tipo qualitativo sull'uso dei più comuni test diagnostici per la DMLE.

Sono state prese in considerazione:

- Esame dell'acuità visiva e della funzione visiva.
- Esame biomicroscopico della macula.
- Angiografia con fluoresceina.
- Angiografia con indocianina verde.
- Optical Coherence Tomography (OCT).
- Autofluorescenza.

## ESAME DELL'ACUITÀ VISIVA E DELLA FUNZIONE VISIVA

L'esame dell'acuità visiva per lontano rimane il cosiddetto *gold standard* per lo studio della funzione della macula.

Le migliori tavole ottotipiche per questa quantificazione sono le tavole ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) che risultano dalla elaborazione e validazione delle tavole di Bailey-Lovie, che utilizzano le lettere di Sloane. Queste tavole ottotipiche hanno un identico numero e complessità di lettere per ogni riga e seguono una progressione logaritmica, consentendo una quantificazione

di tipo lineare (utilizzando il logMAR: logaritmo del minimo angolo di risoluzione).

L'attuale notazione segue la nomenclatura statunitense, fattore che ha ulteriormente limitato la loro diffusione nella pratica clinica europea.

Le tavole correntemente in uso nel nostro Paese, con notazione decimale ed impossibilità di un'adeguata standardizzazione nella progressione del dato visivo, dovrebbero essere progressivamente sostituite, ma costituiscono ancora, anche dal punto di vista medico-legale, il criterio di definizione del deficit visivo.

La quantificazione dell'acuità visiva per vicino costituisce un buon complemento alla determinazione di quella per lontano. In corso di DMLE fu suggerito l'uso della griglia di Amsler per identificare precocemente la metamorfopsia conseguente ad alterazioni del profilo maculare. Sfortunatamente la griglia di Amsler presenta molti falsi negativi e falsi positivi, e si spera sia rapidamente sostituita da metodiche più affidabili.

## **ESAME BIOMICROSCOPICO DELLA MACULA**

L'esame biomicroscopico della macula è la metodica standard per la diagnosi dei diversi stadi della degenerazione maculare legata all'età.

Questa indagine deve essere correttamente eseguita durante una qualsiasi visita specialistica oculistica, previa midriasi farmacologica.

L'esame si esegue con lente a contatto (tipo Goldmann) o con lente biomicroscopica non a contatto (da 90 o 60 diottrie) alla lampada a fessura: si tratta di una osservazione stereoscopica in grado di determinare la presenza di tutte le lesioni cliniche della DMLE: drusen, alterazioni dell'epitelio pigmentato retinico, atrofia, edema, emorragie a diversa localizzazione, essudati duri, distacco sieroso di epitelio pigmentato retinico e/o neuroepitelio, cicatrice fibrosa.

Al fine di valutare l'evoluzione delle lesioni maculari, indispensabile soprattutto per rilevare il passaggio tra la forma iniziale e quella avanzata, la biomicroscopia stereoscopica è di per sé sufficiente, ma la documentazione fotografica (a colori) della macula consente una registrazione definitiva del dato obiettivo e un più preciso confronto nel tempo, come documentato da numerosi lavori scientifici. La fotografia della regione maculare può essere stereoscopica (più precisa) e richiede la midriasi, o non stereoscopica, comunemente eseguita con apparecchiature non midriatiche.



## ANGIOGRAFIA CON FLUORESCEINA

L'angiografia retinica con fluoresceina costituisce l'esame utilizzato in tutti gli studi clinici randomizzati sulla degenerazione maculare senile. Le definizioni di lesione neovascolare classica ed occulta sono state introdotte dal *Macular Photocoagulation Study* nel 1989 (Chamberlin 1989). Le lesioni vennero inoltre classificate in base alla loro localizzazione in extrafoveali, con distanza dalla fovea maggiore di 200  $\mu\text{m}$ , in iuxtafoveali, con distanza inferiore ai 200  $\mu\text{m}$  e in subfoveali quando coinvolgono la fovea. La classificazione di Gass, basata su dati istopatologici, divide le lesioni in tipo 1, lesione che cresce al di sotto dell'epitelio pigmentato retinico, e in tipo 2, lesione che cresce al di sopra dell'epitelio pigmentato retinico (Gass 1994). È stata trovata una buona correlazione tra l'aspetto clinico, l'età del paziente e le lesioni di tipo 1 e 2 (Grossniklaus 1989), ma non chiaramente con l'aspetto angiografico.

Non è sempre vero che le lesioni di tipo 1 sono in fluorangiografia definite come occulte e le lesioni di tipo 2 classiche. Con l'introduzione della terapia fotodinamica le lesioni classiche subfoveali sono state ulteriormente suddivise in prevalentemente classiche, minimamente classiche e totalmente classiche, senza cioè componente occulta visibile in fluorangiografia (TAP 1999). Per lesioni prevalentemente classiche si intendono lesioni neovascolari dove la componente classica ha dimensioni maggiori del 50% dell'intera lesione. Al contrario le minimamente classiche presentano una componente classica inferiore al 50% dell'intera lesione. Le lesioni totalmente classiche non presentano componente occulta.

Questa classificazione, apparentemente senza una chiara base biologica, è strettamente legata alla risposta delle lesioni alla terapia fotodinamica. È da ricordare che questa classificazione è stata ottenuta a posteriori analizzando i risultati dello studio: le lesioni prevalentemente classiche rispondevano meglio al trattamento delle minimamente classiche ed occulte.

Infine è necessario ricordare che la valutazione della localizzazione e del tipo di lesione neovascolare tra esperti è molto variabile (Zayit-Soudry 2007) e questo fattore dovrebbe essere sempre considerato nell'interpretazione dei risultati dei *trials* clinici che utilizzano l'angiografia con fluoresceina come parametro di successo del trattamento.

## CONCLUSIONI

L'angiografia retinica con fluoresceina rimane ancor oggi il *gold standard* per la diagnosi delle lesioni della DMLE avanzata.

## ANGIOGRAFIA CON INDOCIANINA VERDE

L'angiografia con indocianina verde (*Indocyanine Green Angiography*: ICGA) fu introdotta da Flower e Hochneimer (Flower 1972) nei primi anni '70. Ma solo nei primi anni '90 fu introdotta nella pratica clinica (Slakter 1995, Bartsch 1995, Spaide 1995, Yannuzzi 1997). A tutt'oggi non vi sono *trials* clinici pubblicati che hanno utilizzato l'ICGA come esame diagnostico. L'angiografia con indocianina verde è raccomandata per: l'identificazione delle lesioni vasculopatiche coroideali di tipo polipoidale (Moorthy 1998, Yannuzzi 1998, Uyama 1989); neovascolarizzazioni coroideali associate a distacchi dell'epitelio pigmentato retinico (Lim 1997, Gelisken 1998a); neovascolarizzazioni coroideali di tipo occulto (Gelisken 1998b, Lim 1995); membrane neovascolari tipo «*Retinal Angiomatous Proliferation*».

Queste sono tutte le condizioni nelle quali questa metodica contribuisce all'identificazione di lesioni che potrebbero essere trattabili.

L'ICGA è inoltre necessaria per l'identificazione dei *feeder vessels* (vasi afferenti) nella DMLE (Staurenghi e Shiraga 1998).

## CONCLUSIONI

L'angiografia con verde di indocianina, sebbene sia ormai una metodica affermata, mostra chiari vantaggi rispetto alla fluorangiografia in un numero relativamente limitato di patologie corioretiniche. Essa ha tuttavia contribuito alla comprensione dei processi patogenetici che stanno alla base di numerose patologie oculari. Nessun *clinical trial* randomizzato controllato, pubblicato fino ad ora, mostra alcun beneficio nell'uso dell'ICGA per la gestione di una specifica patologia oculare.

## OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

La tomografia a luce coerente (*Optical Coherence Tomography*: OCT) permette di visualizzare e misurare *in vivo* lo spessore della retina e talora dei diversi stra-

ti retinici. L'OCT documenta la presenza di sollevamenti del neuroepitelio, dell'epitelio pigmentato retinico e la presenza di edema intraretinico (Drexler 2008). L'introduzione dei nuovi farmaci antiVEGF e la necessità di trattamenti ogni quattro o sei settimane ha suggerito la necessità di un metodo di valutazione per eseguire il trattamento quando necessario. Alcuni Autori hanno utilizzato l'OCT come strumento atto a tale scopo (Fung 2007). Tuttavia lo studio di pochi pazienti non ha ancora permesso una definitiva risposta sulla possibilità di utilizzare l'OCT per un migliore trattamento.

### CONCLUSIONI

Strumento diagnostico utile per completare la diagnosi di DMLE, sia nella forma iniziale che avanzata, ma non sufficiente ad ottenere una definizione completa della malattia. Potenzialmente utile nella definizione della tempistica del trattamento o ritrattamento della forma neovascolare, dopo conferma in studi con adeguata numerosità. Non comparabili i dati ottenuti con strumentazioni differenti.

### AUTOFLUORESCENZA

L'autofluorescenza con lunghezza d'onda di 488 nm è l'esame attualmente disponibile per la valutazione non invasiva, *in vivo*, dell'attività metabolica dell'epitelio pigmentato retinico.

In letteratura sono presenti numerosi studi per la forma atrofica (Holz 2001, Schmitz-Valckenberger 2008), ma scarsi dati per la forma neovascolare (Vaclavick 2008, Vujosevic 2007).

Uno studio recente ha ipotizzato la possibilità di prevedere il risultato funzionale dopo iniezioni intravitreali di antiVEGF valutando l'autofluorescenza attorno alla fovea (Heimes 2008). Un'aumentata AF sembra essere correlata ad un peggiore risultato funzionale. Tuttavia questo dato, anche se interessante, dovrà essere dimostrato da altri studi con una congrua numerosità del campione.

### CONCLUSIONI

Esame utile per la diagnosi di atrofia geografica. Scarsi dati a sostegno dell'utilità per diagnosi e *follow-up* in caso di degenerazione maculare senile di tipo neovascolare.

## PRIMA OSSERVAZIONE

Acuità visiva FA ICGA (facoltativa) OCT

## SUGGERIMENTI IN MERITO AD ALTRE INDAGINI:

### ANGIOGRAFIA CON FLUORESCINA

- con strumento convenzionale

*quantità colorante* 3-5 cc al 20%

*tempi suggeriti* fine iniezione

nei primi 10 sec  
(possibilmente stereo) a 2 min a 5 min a 10 min

- con strumenti a scansione laser (Scanning Laser Ophthalmoscope)

*quantità colorante* 1-2 cc al 20%

possibilmente con  
tre vie ed ago cannula;  
dopo iniezione rapida  
iniettare 5 cc di soluzione  
fisiologica per aumentare  
il contrasto

*tempi suggeriti* AF prima  
di iniezione

filmato nei primi 10 sec  
stereo tra a 2 min a 5 min a 10 min  
10 e 20 sec

## ANGIOGRAFIA CON INDOCIANINA VERDE

- **con strumento convenzionale**

<i>quantità colorante</i>	3-5 cc al 10%			
<i>tempi suggeriti</i>	fine iniezione	nei primi 10 sec (possibilmente stereo)	a 2 min	a 5 min a 10 min a 20 min

- **con strumenti a scansione laser (Scanning Laser Ophthalmoscope)**

<i>quantità colorante</i>	1-2 cc al 7,5-10%	possibilmente con tre vie ed ago cannula; dopo iniezione rapida iniettare 5 cc di soluzione fisiologica per aumentare il contrasto		
<i>tempi suggeriti</i>	IR prima di iniezione	filmato nei primi 10 sec	stereo tra 10 e 20 sec	a 2 min a 5 min a 10 min più tardiva facoltativa

*In caso di angiografia simultanea può essere iniettato 1 cc di soluzione mista di fluoresceina e indocianina verde. Questa si ottiene prendendo 3-5 cc di fluoresceina al 20% e diluendo con questa quantità 25 mg di polvere di indocianina verde.*

*La quantità da utilizzare per paziente è sempre di 1 cc.*

## OCT

### • con Time domain OCT (Stratus)

scansioni necessarie	orizzontale attraversante la fovea*	verticale attraversante la fovea*	mappa**
dimensione scansione	a 6 mm	a 6 mm	

\* possibile preparare automaticamente le scansioni orizzontali e verticali di 6 mm utilizzando il «custom cross air»  
 \*\* con *Fast Macular Thickness*

### • con Spectral/Fourier domain OCT (SD-OCT)

scansioni necessarie	orizzontale attraversante la fovea***	verticale attraversante la fovea***	mappa***
dimensione scansione	a 6 mm	a 6 mm	

\*\*\* data la variabilità del software è suggeribile trovare scansioni che si avvicinano a quelle utilizzate con Stratus

N.B.: le misure ottenute con gli SD-OCT sono differenti dalle misure ottenute con Stratus e diverse tra loro.

N.B.: le misure degli studi clinici sono ottenute con Stratus

### Terapia con antiVEGF

- **tra 24 e 72 ore dopo ogni iniezione**

Visita per controllo: esclusione infezioni o valutazione effetti collaterali.

- **a un mese**

Acuità visiva OCT

*se non peggioramento e prosecuzione terapia prima di ogni iniezione per le prime tre*

Acuità visiva OCT

*se peggioramento*

Acuità visiva FA ICGA (facoltativa) OCT

- **dopo le prime tre iniezioni**

Acuità visiva OCT

*se peggioramento con OCT > 300  $\mu$ m o riduzione acuità visiva*

Acuità visiva FA ICGA (facoltativa) OCT

**N.B.:** Ricordare al paziente:

1. Somministrare terapia locale come prescritto dopo l'iniezione.
2. Avvertire in caso di qualsiasi sintomo oculare: occhio rosso, dolore, fastidi o ulteriore riduzione dell'acuità visiva (che potrebbe indicare un'endofthalmitis) nelle prime due settimane dopo l'iniezione.
3. Contattare l'oftalmologo in caso di peggioramento.

## Terapia con PDT

- **a un mese**

Acuità visiva OCT

**se peggioramento**

Acuità visiva FA ICGA (facoltativa) OCT

- **dopo tre mesi**

Acuità visiva FA ICGA (facoltativa) OCT

- **successivi controlli ogni tre mesi salvo peggioramento soggettivo**

Acuità visiva

**N.B.:** Ricordare al paziente:

1. Possibile peggioramento dopo trattamento che può perdurare per 3-5 giorni.
2. Contattare l'oftalmologo in caso di peggioramento.



### Terapia con fotocoagulazione laser

- **a 15 giorni**

Acuità visiva OCT

se **peggioramento**

Acuità visiva FA ICGA (facoltativa) OCT

- **dopo tre mesi**

Acuità visiva FA ICGA (facoltativa) OCT

*N.B.: Ricordare al paziente di contattare l'oftalmologo in caso di peggioramento.*

#### Abbreviazioni

FA Angiografia con fluoresceina  
 ICGA Angiografia con indocianina verde  
 OCT Optical Coherence Tomography  
 AF Autofluorescenza  
 IR Retinografia con radiazione infrarossa



# Trattamento della Degenerazione Maculare Legata all'Età

## PREMESSA

### **RAZIONALE DELLE SCELTE METODOLOGICHE RELATIVE ALL'UTILIZZO DI EVIDENZE CLINICHE PROVENIENTI SOLO DA STUDI CLINICI RANDOMIZZATI, PER LA SEZIONE DEDICATA AL TRATTAMENTO DELLA DMLE**

Per l'elaborazione di queste raccomandazioni si è deciso di considerare evidenze di buona qualità provenienti da revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (SCR) e da singoli SCR, principalmente perché tale limitazione consente di partire con il massimo livello qualitativo di evidenza e seguire un metodo articolato in più fasi, che può prevedere l'inclusione di altri tipi di ricerche in momenti successivi. Infatti, se le revisioni sistematiche dei risultati provenienti da studi clinici randomizzati sono molto diffuse e basate su metodiche solide e rigorose, le revisioni sistematiche dei risultati di studi non randomizzati sono piuttosto rare. Inoltre, non è ancora stata rigorosamente definita una metodologia per eseguirle e per affrontare i problemi relativi alla ricerca, alla valutazione e alla sintesi dei risultati.

Una soluzione diffusamente adottata dai gruppi di esperti che vogliono elaborare raccomandazioni in mancanza di evidenze di buona qualità è quella di basarsi sul consenso. Metodi informali spesso portano a raccomandazioni orientate dal parere di uno o pochi esperti. In futuro potranno essere prese in considerazione metodologie formalizzate per la ricerca del consenso, come il metodo Delphi o simili.

Vi è la consapevolezza che queste Linee Guida basate sulle evidenze cliniche non riusciranno a rispondere a tutte le problematiche di tipo clinico degli operatori sanitari italiani. Pertanto, il Gruppo di Lavoro è pronto a ricevere ed elaborare commenti in merito a questo documento, al fine di rendere il documento stesso più esauriente e completo.

Si è scelto inoltre di utilizzare le revisioni sistematiche Cochrane perché si tratta generalmente di revisioni di buona qualità, basate su metodologie rigorose, finalizzate a sintetizzare l'efficacia degli interventi, e recentemente anche l'accuratezza diagnostica, in ambito sanitario. A tale proposito si veda il sito:

<http://www.cochrane.org>

Ai fini dell'elaborazione delle raccomandazioni e per l'analisi degli studi utilizzati si è utilizzato il metodo GRADE. Il GRADE è un metodo trasparente per valutare la qualità delle evidenze e la forza delle raccomandazioni. Il sito *web* del metodo GRADE propone pubblicazioni, link di grande utilità, un *software* GRADEpro, comprensivo di una guida dettagliata all'applicazione del metodo. A tale proposito si veda il sito:

<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>

Recentemente il metodo GRADE è stato adottato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'elaborazione di Linee Guida. A tale proposito si veda il sito:

[http://medicine.plosjournals.org/archive/15491676/4/5/pdf/10.1371\\_journal.pmed.0040119-L.pdf](http://medicine.plosjournals.org/archive/15491676/4/5/pdf/10.1371_journal.pmed.0040119-L.pdf)

## COMMENTI E SUGGERIMENTI ALLE LINEE GUIDA

Queste Linee Guida verranno aggiornate periodicamente a seguito delle informazioni provenienti dalla letteratura internazionale e dalle revisioni critiche. Si invitano i lettori a comunicare eventuali problematiche cliniche ritenute rilevanti e non affrontate in questo documento indirizzandole a:

[lineeguida@fondazionebietti.it](mailto:lineeguida@fondazionebietti.it)

## NOTA METODOLOGICA ALL'INTERPRETAZIONE DELLE TABELLE GRADEPRO

Per poter comprendere correttamente le porzioni quantitative di questo documento e le Tabelle GRADEpro, il lettore deve essere a conoscenza del significato dei seguenti termini:

1. **Rischio Relativo**, indicato anche come RR: è il rapporto tra il rischio che un determinato evento negativo (o anche positivo), come la perdita (o il miglioramento) della capacità visiva, si verifichi in pazienti trattati e il rischio che si

verifichi nei gruppi di controllo. Ad esempio, se la probabilità di una perdita della visione è del 20% nei pazienti trattati e del 30% nei controlli, il Rischio Relativo (RR) è 20/30, ossia 0.67, e significa che il trattamento oggetto dello studio riduce il rischio di perdita visiva del 33% (ossia 1 - 67%).

Un RR pari a 1 indica che l'intervento non ha alcuna efficacia;

2. **Odds Ratio** (rapporto di probabilità), indicato anche come OR: ha significato analogo al RR, anche se questo corrisponde esattamente al vero solo se l'evento in questione è raro per lo studio. Per maggiori chiarimenti, si veda questo documento del Ministero della Salute (in italiano):

[http://www.ministerosalute.it/imgs/C\\_17\\_bif\\_bollettino\\_6\\_file\\_itemName\\_15\\_filePdf.pdf](http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_bif_bollettino_6_file_itemName_15_filePdf.pdf)

3. **Intervallo di confidenza al 95%**, indicato come 95%CI: esprime l'incertezza riguardo al valore RR (o per qualunque altra misura). Ad esempio, un RR di 0.67 con un 95%CI da 0.41 a 1.11 significa che il beneficio riscontrato è molto incerto e statisticamente non significativo, poiché l'equivalenza (ossia 1) è compresa nell'intervallo di confidenza al 95%. Nel caso di un singolo studio, ciò è spesso dovuto alle dimensioni contenute del campione o alla presenza di pochi eventi, cosicché lo studio non è in grado di misurare con certezza i possibili benefici o rischi del trattamento.

## METODOLOGIA

### METODI PER LA SINTESI DELLE EVIDENZE

È stato riconosciuto che il sistema GRADE (applicato con l'ausilio del *software* GRADEpro 3.2) è un metodo adeguato per valutare le evidenze cliniche utilizzate per elaborare queste Linee Guida.

Il sistema GRADE consente di formulare raccomandazioni basate sui due parametri, come illustrato nella guida per l'uso del *software* GRADEpro:

1. Qualità delle evidenze.
2. Forza delle raccomandazioni.

Nella meta-analisi la **qualità delle evidenze** è stata classificata in base ai criteri GRADE (Atkins 2004) tenendo conto della portata dell'effetto, della rilevanza rispetto agli interrogativi clinici posti, delle dimensioni del campione allo stu-

dio, della metodologia utilizzata e della coerenza dei risultati. In questo sistema l'evidenza viene classificata come:

1. **Alta:** è improbabile che ricerche successive modificheranno il livello di confidenza nella valutazione degli effetti.
2. **Moderata:** è probabile che ricerche successive abbiano un impatto importante sul livello di confidenza nella valutazione degli effetti e possano modificarla.
3. **Bassa:** è molto probabile che ricerche successive abbiano un impatto importante sul livello di confidenza nella valutazione degli effetti e possano modificarla.
4. **Molto bassa:** qualunque stima degli effetti è poco affidabile.

Alla fine di ciascuna sezione delle Linee Guida vengono elencati i rispettivi livelli di evidenza.

La **forza delle raccomandazioni** si basa su considerazioni in merito all'efficacia dell'intervento terapeutico, alla forza dell'evidenza, alle risorse implicate, al rapporto tra benefici e rischi e alle eventuali implicazioni di ordine etico. Come viene suggerito nel sistema GRADE, le raccomandazioni vengono suddivise in due livelli di forza:

1. **Raccomandazioni forti:** una raccomandazione è forte se gli effetti benefici previsti di un intervento superano gli effetti indesiderati (indicazione forte a favore del ricorso a un intervento), ovvero se gli effetti indesiderati di un intervento superano gli effetti benefici previsti (indicazione forte contro il ricorso a un intervento).

Una raccomandazione forte implica che la maggior parte o tutti gli individui considerati trarranno il massimo giovamento dall'applicazione dell'azione raccomandata.

2. **Raccomandazioni deboli:** una raccomandazione è debole se probabilmente gli effetti benefici previsti superano gli effetti indesiderati (indicazione debole a

favore di un intervento), ovvero se è probabile che gli effetti indesiderati superino gli effetti benefici previsti (indicazione debole contro il ricorso a un intervento), ma comunque permane un livello apprezzabile di incertezza.

Una raccomandazione debole implica che non tutti gli individui trattati trarranno il massimo giovamento dall'applicazione dell'azione raccomandata. È necessario prendere in esame con maggiore attenzione del solito le condizioni, le preferenze e i valori del paziente.

## TIPI DI STUDI E FONTI DI EVIDENZE

Come illustrato nella Premessa, il Gruppo di Lavoro ha deciso di comune accordo che queste Linee Guida si sarebbero basate esclusivamente su evidenze cliniche provenienti da **studi controllati e randomizzati (SCR)** e che le **revisioni sistematiche Cochrane** avrebbero costituito la principale fonte di evidenze. Si ritiene che questa sia una soluzione adeguata perché si pensa che la forte valenza sociale della DMLE necessiti di Linee Guida che poggino su evidenze di buona qualità. Ci si aspetta che la maggior parte delle nostre esigenze sia coperta da evidenze cliniche provenienti da SCR già pubblicati.

È stato anche deciso che, qualora le evidenze trovate nelle revisioni Cochrane non fossero state sufficientemente aggiornate, esse sarebbero state affiancate dall'esame di altri SCR. Pertanto, per individuare *abstract* e selezionare studi utili all'elaborazione di indicazioni che possano tenere conto anche di queste revisioni future è stata utilizzata la funzione di ricerca di Medline, impostandola con criteri ampi e senza limitazioni circa la struttura dello studio. Queste ricerche supplementari sono presentate nell'*Appendice*. I risultati ottenuti con questa strategia saranno valutati indipendentemente da alcuni membri del Gruppo di Lavoro, che decideranno quali articoli considerare e quali studi includere nelle varie sezioni specifiche delle Linee Guida.

## TIPI DI OUTCOME

L'importanza degli *outcome* e degli eventi negativi associati agli *outcome* positivi, è stata decisa in base al consenso dell'intero Gruppo di Lavoro.

## Benefici

Il metodo GRADE impone che le raccomandazioni si basino su *outcome* di **importanza critica** per i pazienti. Saranno citati anche gli *outcome* importanti pur non utilizzandoli per l'elaborazione delle raccomandazioni.

Sono stati individuati i seguenti *outcome* critici:

1. **Acuità visiva** definita come segue:
  - a. percentuale di pazienti che hanno perso almeno 15 lettere ETDRS (3 linee), comunemente definita come perdita visiva moderata;
  - b. percentuale di pazienti che hanno guadagnato almeno 15 lettere ETDRS (3 linee).
2. **Sensibilità al contrasto** come viene definita dai ricercatori; per la sua misurazione vengono comunemente utilizzate le tavole di Pelli-Robson.
3. **Progressione verso una forma avanzata di DMLE**; si suppone che sia applicabile alla somministrazione di antiossidanti in pazienti a rischio; per DMLE avanzata si intende il manifestarsi di atrofia geografica o di CNV.

Per quanto riguarda gli *outcome* di **acuità visiva**, si è consapevoli del fatto che la perdita e il guadagno della visione sono solo due diversi valori critici dell'acuità visiva intesa come grandezza continua e, quindi, devono essere considerati in stretta correlazione. La perdita di 3 o più linee di acuità visiva si è imposta ormai da decenni come standard per la ricerca clinica, mentre il guadagno visivo rappresenta un parametro importante in quanto i nuovi trattamenti farmacologici dovrebbero essere in grado di migliorare la visione, esigenza questa molto sentita dai pazienti. Pertanto, per avere una forte raccomandazione è necessario che siano raggiunti entrambi gli *outcome*.

Anche altre espressioni dell'acuità visiva possono essere considerate come *outcome* importanti, ma non sono state predefinite come *outcome* critici. Tra questi parametri saranno riportate sempre l'acuità visiva media o la variazione dell'acuità visiva, in quanto sono fattori importanti per capire meglio la portata dei benefici apportati dal trattamento rispetto al gruppo di confronto. Ci si attende che l'acuità visiva media confermi i dati delle due definizioni dicotomiche di acuità visiva.

Nel caso in cui non fossero disponibili *outcome* critici, verranno citati altri *outcome* di acuità visiva considerati come importanti.



Oltre a quelli sopra citati, è stato specificato anche il seguente **outcome importante ma non critico**: qualità della vita misurata con un questionario validato.

Questo *outcome* non è di importanza critica perché la metodica è relativamente nuova per l'Oftalmologia e non ne sono ancora ben conosciute le relazioni con lo stato di benessere dei pazienti.

### **Rischi**

Gli effetti indesiderati provocati da farmaci o interventi terapeutici di altra natura vengono considerati come **rischi importanti**. Si riportano quelli individuati dalle revisioni Cochrane e da singoli studi controllati randomizzati. I rischi non sono stati considerati come elemento critico ai fini della valutazione della qualità delle evidenze a supporto delle raccomandazioni, ma sono stati essenziali per giudicare la forza delle raccomandazioni dal momento che questo parametro include anche il rapporto rischi-benefici.

### **Costi**

Per elaborare le raccomandazioni contenute in queste Linee Guida **non è stata presa in considerazione la voce costi**. Tuttavia, si terrà conto dei ben noti limiti imposti alle strutture sanitarie italiane in termini di risorse umane ed economiche **al fine di formulare domande interessanti nell'ottica del sistema sanitario pubblico italiano** che mira a fornire una copertura completa delle cure sanitarie. Verranno forniti riferimenti a importanti valutazioni economiche e di tecnologia sanitaria relative alle terapie qui prese in esame, basate su una ricerca condotta dal *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) e dalle competenze del *Writing Committee*.

### **Analisi statistiche**

Le analisi statistiche supplementari a cui si è dovuto talvolta ricorrere per completare la sintesi delle evidenze, sono ampiamente e chiaramente descritte caso per caso.

### **Tipi di intervento**

Gli interventi considerati per il trattamento della DMLE sono quelli comunemente in uso nella pratica clinica e comprendono:

1. Terapia antiangiogenica con farmaci antiVEGF.
2. Fotocoagulazione laser.

3. Terapia fotodinamica.
4. Corticosteroidi.
5. Chirurgia.
6. Integratori alimentari.
7. Riabilitazione visiva.

### **Tipi di interrogativi clinici**

Inizialmente è stata affrontata la questione generale dell'efficacia e della sicurezza, valutate nel corso di numerosi studi, degli interventi terapeutici abitualmente utilizzati nella pratica clinica in Italia.

Successivamente sono state formulate domande importanti relative all'uso, comune o possibile, di questi interventi per chi è affetto da DMLE. Per rispondere a queste domande non si è tenuto conto solo dell'efficacia e della sicurezza teoriche di ciascun intervento, ma anche di come **l'intervento può essere realizzato nella quotidiana pratica clinica** alla luce delle risorse umane ed economiche disponibili. Lo scopo che ci si è dunque prefissi è stato quello di elaborare Linee Guida utili per la pratica clinica nello specifico contesto italiano e che potrebbero non essere applicabili ad altri sistemi sanitari, con regole e coperture differenti.

Sono stati esclusi interventi terapeutici non utilizzati abitualmente e farmaci non ancora disponibili in Italia.

## EVIDENZE & RACCOMANDAZIONI

### TERAPIA ANTIANGIOGENICA CON FARMACI ANTIVEGF

#### Fonte delle evidenze

È stata reperita una revisione sistematica Cochrane con ricerche aggiornate al febbraio 2008. La revisione comprendeva studi controllati randomizzati volti a raffrontare la somministrazione intravitreale di pegaptanib e ranibizumab con gruppi di controllo o PDT. La revisione non includeva studi controllati randomizzati mirati a valutare l'efficacia del bevacizumab. Pertanto, si è estesa la ricerca al 20 maggio 2008 utilizzando una strategia di ricerca semplice ma non restrittiva, illustrata nell'*Appendice 1*, e ricercando manualmente nelle principali pubblicazioni di oftalmologia elencate nella stessa appendice.

#### Pegaptanib

Negli Stati Uniti e in Europa sono stati condotti due studi (riuniti in un unico progetto denominato *Studio VISION*) con struttura simile, mirati a raffrontare la somministrazione di pegaptanib con pratiche cliniche abituali, tra cui la PDT in pazienti con CNV prevalentemente classica (810 pazienti). In questi studi sono state impiegate tre diverse dosi di pegaptanib (0.3 mg, 1 mg e 3 mg).

#### Ranibizumab

L'efficacia del ranibizumab è stata esaminata nel corso di quattro studi. Un primo studio ha posto a confronto ranibizumab 0.3 mg e 0.5 mg (somministrato con cadenza mensile) e placebo in pazienti con CNV minimamente classica o occulta (716 pazienti, studio MARINA, *Tabella GRADEpro 2*). Un secondo studio ha raffrontato ranibizumab 0.3 mg e 0.5 mg (somministrato con cadenza mensile) con la PDT in pazienti con CNV prevalentemente classica (423 pazienti, studio ANCHOR, *Tabella GRADEpro 3*). Il terzo studio ha posto a confronto ranibizumab 0.5 mg (somministrato con cadenza mensile) associato a PDT (eseguita all'inizio dello studio e successivamente quando richiesto) con la sola PDT in pazienti con CNV prevalentemente classica (162 pazienti, studio FOCUS, *Tabella GRADEpro 4*).

Grazie a una ricerca supplementare, è stato individuato un altro studio che metteva a confronto ranibizumab 0.5 mg (somministrato con cadenza mensile per

tre mesi e poi trimestralmente) con placebo in pazienti con vari tipi di CNV (184 pazienti, studio PIER, *Tabella GRADEpro 5*). Lo studio è stato pubblicato successivamente alla revisione Cochrane. Pertanto, si è provveduto direttamente alla valutazione dello studio e all'estrazione dei dati. I calcoli del Rischio Relativo sono stati eseguiti con RevMan 5.

### **Bevacizumab**

Seguendo la decisione della revisione Cochrane, è stato escluso uno studio indipendente relativamente ampio (Lazic 2007) che raffrontava bevacizumab, PDT e un'associazione dei due interventi a causa della brevità del *follow-up* (3 mesi).

Si è deciso, invece, di includere un piccolo studio su 64 pazienti che raffrontava bevacizumab e PDT e prevedeva un *follow-up* di sei mesi (Bashshur 2007, *Tabella GRADEpro 7*), escluso dalla revisione Cochrane per via del *follow-up* di durata inferiore a un anno. In questo studio il bevacizumab veniva somministrato al basale e successivamente quando richiesto, ma comunque con non più di tre iniezioni a cadenza mensile nella fase di induzione. Si è ritenuto che un *follow-up* di sei mesi potesse rappresentare un'evidenza indiretta per le valutazioni a 1 anno.

Per lo stesso motivo, è stato preso in esame anche un altro studio condotto solo su 28 pazienti e pubblicato dopo il febbraio 2008 (Weigert 2008, *Tabella GRADEpro 8*). Lo studio metteva a confronto bevacizumab (3 dosi a cadenza mensile) con un'associazione di PDT e triamcinolone (1 mg) e aveva un *follow-up* di 6 mesi. È lecito supporre che uno studio così piccolo sia molto impreciso.

***I farmaci antiVEGF somministrati con elevata frequenza possono essere utilizzati per trattare la DMLE neovascolare?***

### **Benefici**

Numerosi studi controllati randomizzati esaminano questo argomento. Negli studi VISION (*Tabella GRADEpro 1*), si è riscontrato che il pegaptanib iniettato per via intravitreale ogni 6 settimane riduceva il rischio di perdita della visione a un anno (RR 0.71; 95%CI da 0.6 a 0.84) e incrementava la possibilità di miglioramento visivo (RR 2.94, 95%CI da 1.25 a 6.92). La qualità della raccomandazione generale è moderata a causa dell'incertezza statistica di uno degli *out-*

come critici (eccessiva ampiezza dell'intervallo di confidenza relativa al miglioramento visivo). Nello studio MARINA (*Tabella GRADEpro 2*), si è riscontrato che il ranibizumab iniettato per via intravitreale con cadenza mensile riduceva il rischio di perdita della visione a un anno (RR 0.14, 95%CI da 0.1 a 0.22) e incrementava la possibilità di miglioramento visivo (RR 5.81, 95%CI da 3.29 a 10.26). La qualità della raccomandazione generale è alta per entrambi gli *outcome*.

Non sono stati trovati studi sul trattamento con bevacizumab somministrato con elevata frequenza.

### **Rischi**

Nelle *Tabella 1a e 1b* sono elencati gli effetti indesiderati attribuiti ai farmaci antiVEGF (somministrati per via intravitreale) riscontrati nei principali studi, come indicato dalla revisione Cochrane. Le seguenti osservazioni riguardano i rischi descritti nella *Tabella 1*. La maggior parte degli effetti indesiderati è correlata alla procedura di iniezione. Relativamente alla capacità visiva, la complicanza più pericolosa è l'endoftalmite settica, che si manifesta con una bassa frequenza (circa 1/1000, Jager 2004) e che negli studi citati va da 0.7% a 4.7%. Occorre ricordare che il rischio può essere cumulativo nel caso di iniezioni ripetute: in altri termini, nel caso in cui vengano somministrate 20 iniezioni si avrà un rischio pari al 2%. È possibile che le procedure di asepsi adottate nella pratica clinica in Italia (ambienti sterili, campo operatorio sterile, elevatore palpebrale, irrigazione con povidone-iodio prima dell'iniezione) possano ridurre il rischio di infezione rispetto ai protocolli clinici. Monitorare e documentare questo effetto indesiderato nella pratica clinica può aiutare a raccogliere informazioni concrete su questa fonte di rischio.

Negli studi clinici esaminati sono stati rilevati molti altri effetti indesiderati a livello oculare e sistemico (*Tabella 1*), ma è difficile attribuirli agli antiVEGF perché sono molto rari. Tra gli effetti a livello sistemico, viene monitorato il rischio di eventi emorragici o tromboembolici in quanto i farmaci antiVEGF somministrati per via sistemica possono aumentarlo, come accade per il bevacizumab utilizzato nella terapia del tumore del colon in fase metastatica. Può essere difficile rilevare un aumento del rischio in individui che hanno già un bassissimo rischio di base, come quelli arruolati negli studi clinici. Comunque, anche un piccolo aumento del rischio (come un RR di 1.2 o di 1.5) può essere importante per i pazienti suscettibili di eventi emorragici o tromboembolici, che non erano

stati arruolati negli studi clinici (gli SCR non sono lo strumento migliore per individuare possibili rischi rari, ma gravi).

### **Rapporto rischi-benefici**

Rispetto ai rari rischi, i benefici sono sufficientemente dimostrati per giustificare una forte raccomandazione a favore dell'uso dei farmaci antiVEGF.

#### **Raccomandazioni**

- Prendendo in considerazione solo le evidenze cliniche, la terapia antiangiogenica con farmaci antiVEGF somministrata con frequenza elevata *dovrebbe essere utilizzata* per curare pazienti affetti da DMLE (forte raccomandazione per il pegaptanib e il ranibizumab; evidenze di alta qualità per il ranibizumab; evidenze di qualità moderata per il pegaptanib, a causa della ridotta qualità di un *outcome* critico).
- *Tuttavia*, queste raccomandazioni basate su evidenze cliniche possono essere applicate *solo a regimi terapeutici con elevata frequenza di somministrazione* di pegaptanib (ogni 6 settimane) e ranibizumab (ogni mese). Anche in mancanza di una valutazione economica rigorosa, **il Panel ritiene che un programma terapeutico così intenso non sia sostenibile dalla maggior parte dei sistemi sanitari pubblici europei** in termini di risorse umane ed economiche. Inoltre, esporrebbe i pazienti a un verisimile eccessivo numero di somministrazioni e a maggiori rischi.

#### **Note**

Purtroppo, benché ottimizzino i benefici terapeutici per i pazienti, i regimi di trattamento adottati in questi studi clinici non possono essere trasferiti nella pratica clinica della realtà italiana. Sarebbe necessario condurre una ricerca più pragmatica al fine di poter trasferire le evidenze così ottenute anche nella realtà quotidiana di strutture sanitarie affollate e con gravi problemi di contenimento dei costi, come sono la maggior parte delle realtà cliniche che erogano cure oftalmologiche in Italia. Come sarà illustrato nella trattazione della prossima domanda si osserva che, se i trattamenti mensili con farmaci antiVEGF vengono considerati un'evidenza indiretta a favore dell'uso di un programma terapeutico con una fase di induzione seguita da un regime di mantenimento «*as needed*», secondo il parere del *Panel* si ha una grave limitazione (-2 punti di qualità nel sistema GRADE) dovuta alla natura indiretta delle evidenze. In tal caso, la raccomandazione restereb-

be forte ma si baserebbe su evidenze di qualità bassa o molto bassa e potrebbe subire delle modifiche a seguito di nuove ricerche.

***Dopo un periodo di induzione di tre dosi iniziali, occorre adottare un regime di mantenimento «as needed» (basato su valutazioni cliniche e strumentali) per la DMLE neovascolare?***

Questa è una domanda importante perché il *Panel* ritiene che in Italia il trattamento con farmaci antiVEGF per via intravitreale sia abitualmente somministrato, nella maggior parte delle strutture sanitarie, in tre dosi iniziali e poi «all'occorrenza» («*as needed*»), anche in accordo, per quanto riguarda ranibizumab, con il foglio illustrativo approvato dall'EMA (disponibile in rete all'indirizzo <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lucentis/H-715-en1.pdf>) e consultato il 19 febbraio 2008.

### **Benefici e rischi**

Non sono stati individuati studi che raffrontino diversi regimi di mantenimento/ritrattamento con farmaci antiVEGF. Pertanto, per rispondere a questa domanda, nel caso del pegaptanib e del ranibizumab possono essere citati come evidenza indiretta gli stessi benefici presentati nelle Tabelle GRADE riportate a proposito della domanda precedente, ossia relativa ai trattamenti con elevata frequenza di somministrazione. Applicando il metodo GRADE, si ritiene che la disponibilità di evidenze indirette sui farmaci antiVEGF sia una limitazione molto grave e che la valutazione della qualità delle evidenze dovrebbe essere ridotta di due punti, sia per il pegaptanib che per il ranibizumab.

Questa considerazione vale anche per i risultati dello studio PIER (*Tabella GRADEpro 5*), che prevede un regime di mantenimento/ritrattamento trimestrale con ranibizumab. In questo studio, dopo 1 anno si è osservata una forte riduzione del rischio di perdita della capacità visiva (RR 0.26, 95%CI da 0.16 a 0.44) ma non un significativo miglioramento visivo (RR 1.28, 95%CI da 0.71 a 2.3).

### **Rapporto rischi-benefici**

Si ritiene che i benefici previsti continuino ad essere superiori ai rischi nel mantenimento/ritrattamento «*as needed*». Pertanto, si esprime una forte raccomandazione per l'adozione di questo regime terapeutico.

### **Raccomandazioni**

I farmaci antiVEGF dovrebbero essere utilizzati in tre dosi iniziali e poi all'occorrenza (in base a valutazioni di ordine clinico). Considerata la natura indiretta delle evidenze disponibili, provenienti da studi su regimi ad elevata frequenza di somministrazione, questa è una raccomandazione forte basata su evidenze di qualità molto bassa (pegaptanib) o bassa (ranibizumab).

### **Note**

È necessario che siano condotti studi mirati a raffrontare regimi di mantenimento/ritrattamento con elevata frequenza di somministrazione e regimi a bassa frequenza di somministrazione («*as needed*») adottati dopo una fase di induzione di tre iniezioni a base di farmaci antiangiogenici.

***I pazienti con DMLE neovascolare per i quali è attualmente indicata la terapia fotodinamica andrebbero trattati con antiVEGF o con terapia fotodinamica?***

L'argomento è stato esaminato da uno studio controllato randomizzato con somministrazione di ranibizumab (studio ANCHOR) e da un piccolo SCR con somministrazione di bevacizumab (Bashshur 2007).

### **Benefici**

Il primo studio considerato è un'ampia ricerca utilizzata per l'approvazione del ranibizumab (studio ANCHOR, *Tabella GRADEpro 3*). Il ranibizumab consentiva di avere grandi benefici sia nell'evitare perdite della capacità visiva (RR 0.16, 95CI da 0.08 a 0.33) che nel miglioramento visivo (RR 4.44, 95%CI da 1.40 a 14.08). Da questo studio provengono evidenze di alta qualità.

Il secondo studio metteva a confronto la somministrazione del bevacizumab (2.5 mg) al basale e successivamente all'occorrenza, osservando gli effetti in 64 pazienti (*Tabella GRADEpro 6*). Da questo studio non è stato possibile estrarre *outcome* critici ma viene segnalato un *outcome* importante, ossia la percentuale di pazienti con acuità visiva inferiore a 20/100 a sei mesi, che suggerisce la presenza di un beneficio (RR 0.23, 95%CI da 0.07 a 0.75). Dal momento che questo non viene considerato un *outcome* critico e che il periodo di *follow-up* è inferiore a 1 anno, si tratta di un'evidenza di bassa qualità (evidenza indiretta -2).



Un altro studio ha messo a confronto il ranibizumab 0.5 mg (somministrato mensilmente) associato alla terapia fotodinamica (eseguita al basale e poi ripetuta all'occorrenza) con la sola terapia fotodinamica in pazienti con CNV prevalentemente classica (106 pazienti, studio FOCUS, *Tabella GRADEpro 4*). Dal momento che la terapia fotodinamica è sempre stata eseguita al basale, ma raramente ripetuta durante il *follow-up*, su questo specifico argomento lo studio fornisce informazioni meno dirette rispetto allo studio ANCHOR.

### **Rischi**

I rischi attribuibili ai farmaci antiVEGF sono stati ricordati sopra; quelli attribuibili alla terapia fotodinamica verranno citati in un paragrafo successivo.

### **Rapporto rischi-benefici**

Entrambi i tipi di intervento presentano un rapporto vantaggioso tra i benefici e i rischi.

#### **Raccomandazioni**

I pazienti affetti da DMLE dovrebbero essere trattati prevalentemente con *farmaci antiVEGF piuttosto che con la terapia fotodinamica*. Si tratta di una raccomandazione forte, supportata da evidenze di alta qualità nel caso del ranibizumab e di bassa qualità nel caso del bevacizumab.

### **Note**

La domanda verte su un aspetto diverso dal ricorso a una terapia combinata per ridurre la frequenza di ritrattamento mantenendo l'efficacia dei farmaci antiVEGF. Quest'ultima questione sarà affrontata separatamente dalle Linee Guida.

***Per il trattamento della DMLE neovascolare si dovrebbe utilizzare il pegaptanib, il ranibizumab o il bevacizumab?***

Non sono stati individuati studi che mettano a confronto i diversi farmaci con proprietà antiangiogeniche.

#### **Raccomandazioni**

Non viene formulata alcuna raccomandazione. Ci si riserva di elaborare raccomandazioni in futuro.

## Note

È necessario che siano condotti studi che raffrontino gli effetti dei diversi farmaci antiangiogenici. Sebbene si possa ipotizzare un raffronto indiretto tra pegaptanib, ranibizumab e bevacizumab, per la preparazione delle Linee Guida non è stato preso in considerazione il ricorso a questa metodologia. Si ritiene che con il metodo indiretto sia possibile confrontare gli *outcome* visivi del pegaptanib e del ranibizumab (rispetto al placebo) per i pazienti con CNV minimamente classica o occulta inclusi negli studi MARINA e VISION. Si è osservato che sia la riduzione del rischio di perdita della visione che l'aumento del miglioramento visivo erano maggiori con il ranibizumab rispetto al pegaptanib nella maggior parte degli studi clinici. Si ricorda ai lettori che questi raffronti indiretti possono essere condotti con specifici metodi statistici, ma che essi hanno comunque un livello qualitativo *inferiore* per via della natura indiretta delle evidenze, dovuta a un'eterogeneità possibile o comprovata della popolazione e dei metodi dello studio.

***Per il trattamento della DMLE neovascolare si dovrebbe preferire l'uso di farmaci antiVEGF associati a terapia fotodinamica o a corticosteroidi, rispetto alla sola somministrazione di antiVEGF?***

È stato individuato un piccolo studio che esamina questo aspetto nel caso del bevacizumab (Bashshur 2007). Lo studio non indica *outcome* ritenuti critici ai fini di queste Linee Guida; viene citato un *outcome* importante, ma non critico, che tuttavia non può essere utilizzato a supporto di raccomandazioni.

È stato individuato anche un altro piccolo studio che mette a confronto il bevacizumab con la terapia fotodinamica associata al triamcinolone (Weigert 2008) in 28 pazienti. Questo studio non suggerisce una differenza statisticamente significativa per *outcome* importanti. Gli Autori riferiscono di un beneficio statisticamente significativo per l'acuità visiva media rilevato utilizzando una tecnica per misure ripetute. Non è stato possibile estrarre e riportare i dati di questa analisi. Inoltre, l'acuità visiva media viene considerata un *outcome* importante ma non critico ai fini dell'elaborazione di queste Linee Guida e non è stato utilizzato per formulare raccomandazioni.

Uno studio più ampio (studio FOCUS) ha dimostrato che l'associazione del ranibizumab (somministrazione mensile) e della terapia fotodinamica (eseguita al basale e ripetuta all'occorrenza) risulta più efficace della sola terapia fotodina-

mica per i pazienti con CNV prevalentemente classica. Non si tratta tuttavia del raffronto necessario per rispondere alla nostra domanda. Inoltre, la terapia fotodinamica è sempre stata associata al ranibizumab al basale, ma è stata ripetuta solo nel 10% dei casi durante il *follow-up*. Ciò significa che in quasi tutti i casi la terapia di mantenimento/ritrattamento è coincisa con la somministrazione del solo ranibizumab.

### **Raccomandazioni**

Non viene formulata alcuna raccomandazione. Ci si riserva di elaborare raccomandazioni in futuro.

### **Note**

È necessario condurre studi che raffrontino la terapia antiVEGF in associazione alla terapia fotodinamica, o alla somministrazione di corticosteroidi, e il trattamento con i soli farmaci antiVEGF. Studi di questo genere sono in corso.

## **FOTOCOAGULAZIONE LASER**

### **Fonte delle Evidenze**

È stata individuata una revisione sistematica Cochrane con ricerche aggiornate al febbraio 2007. Lo scopo della revisione era di valutare l'efficacia della fotocoagulazione laser in pazienti con DMLE neovascolare.

Sono stati individuati 15 studi, 8 dei quali valutavano l'efficacia della fotocoagulazione laser diretta della CNV, la tecnica più comunemente utilizzata, rispetto alla osservazione. Venivano inclusi nella meta-analisi principale quattro studi del *Macular Photocoagulation Study Group* e uno studio britannico, che includevano sia lesioni extrafoveali che juxtafoveali o subfoveali (*Tabella GRADEpro 8*).

### **Benefici**

La fotocoagulazione laser diretta della CNV ha effetti lievemente sfavorevoli a 3 mesi (RR: 1.41, 95%CI da 1.08 a 1.82), principalmente per lesioni subfoveali, ma con una direzione dell'effetto simile per tutti i 5 studi. L'*outcome* utilizzato era la perdita visiva di almeno 6 linee, un *outcome* non considerato critico, ma che è ritenuto importante nella stesura di queste Linee Guida. Dopo 24 mesi il

trattamento riduce il rischio relativamente a questo *outcome* (RR 0.67, 95%CI da 0.53 a 0.83).

Nella revisione è disponibile l'analisi sull'*outcome* critico «sensibilità al contrasto peggiorata del 10%». Questa revisione si basava su due studi che includevano solo lesioni subfoveali con visione piuttosto ridotta. Per questo *outcome* il trattamento era benefico sia a 3 mesi (RR 0.83, 95%CI: 0.72 a 0.96) che a 24 mesi (RR: 0.73, 95%CI da 0.64 a 0.83).

### **Rischi**

È noto che la fotocoagulazione causa una zona cieca (scotoma assoluto) nella parte del campo visivo corrispondente alla zona retinica trattata.

Gli studi MPS sul trattamento di lesioni subfoveali dimostrano che si produce, in questi casi, una grave e brusca riduzione dell'acuità visiva, particolarmente in soggetti con acuità visiva più elevata al momento del trattamento.

### **Rapporto rischi-benefici**

Rispetto alla osservazione, i benefici sono superiori ai rischi per lesioni extrafoveali, ma il rapporto è incerto per lesioni juxta- o subfoveali.

*Per il trattamento della neovascolarizzazione coroideale extrafoveale nella DMLE è preferibile usare ancora la fotocoagulazione oppure una terapia antiVEGF?*

Non sono stati individuati studi che mettano a confronto la fotocoagulazione e la terapia antiVEGF per pazienti con neovascolarizzazione coroideale non-subfoveale.

### **Raccomandazioni**

Non viene formulata alcuna raccomandazione. Ci si riserva di elaborare raccomandazioni in proposito in futuro.

### **Note**

Sebbene si possa ipotizzare un raffronto indiretto tra terapia antiVEGF e fotocoagulazione, per la preparazione delle Linee Guida non è stato preso in considerazione il ricorso a questa metodologia. Si ritiene che con il metodo indiretto

to sia possibile confrontare gli *outcome* visivi del pegaptanib e del ranibizumab (rispetto al placebo) per i pazienti con CNV minimamente classica o occulta inclusi negli studi MARINA e VISION rispetto a quelli della fotocoagulazione subfoveale dello studio MPS. Si ricorda ai lettori che si presume che questi raffronti indiretti abbiano un livello qualitativo inferiore per via della natura indiretta delle evidenze, dovuta a un'eterogeneità possibile o comprovata della popolazione. Infine, si ritiene che studi che raffrontino la fotocoagulazione laser con i farmaci antiangiogenici non saranno probabilmente mai condotti.

## TERAPIA FOTODINAMICA

### Fonte delle evidenze

È stata individuata una revisione sistematica Cochrane con ricerche aggiornate al marzo 2007. Lo scopo primario di questa revisione era quello di studiare gli effetti della terapia fotodinamica (PDT) nel trattamento della DMLE neovascolare.

La revisione comprendeva tre studi (TAP 1999, VIP 2001, VIM 2005; *Tabella GRADEpro 9*). Lo studio TAP 1999 ha messo a confronto la PDT con il placebo in pazienti con CNV subfoveale con una componente occulta e almeno qualche lesione di tipo classico. Lo studio VIP 2001 limitava il raffronto agli individui con lesioni occulte, mentre lo studio VIM 2005 a pazienti con lesioni minimamente classiche.

### Benefici

La meta-analisi dei tre studi (TAP, VIP, VIM; *Tabella GRADEpro 9*) ha mostrato alcuni benefici per l'*outcome* critico «perdita di 3 o più linee di acuità visiva» (RR: 0.78, 95%CI da 0.7 a 0.87). Analisi supplementari condotte utilizzando RevMan 5 hanno evidenziato maggiori probabilità di guadagnare 3 o più linee di acuità visiva (RR: 2.40, 95%CI da 1.23 a 4.72).

Attualmente la terapia fotodinamica è approvata dall'EMA per CNV prevalentemente classiche. Gli studi presentavano un'analisi dei sottogruppi che evidenziava benefici maggiori per questo tipo di pazienti (per la perdita di 3 o più linee, RR: 0.6, 95%CI da 0.48 a 0.75). Si è deciso di sottrarre un punto alla valutazione della qualità di queste evidenze (da alta a moderata) in virtù del fatto che la revisione Cochrane ricordava come non fosse chiaro se queste analisi fossero esplorative o *post-hoc*. Inoltre, i risultati dello studio VIO (*Visudyne in occult CNV*) non

sono inclusi nella revisione Cochrane in quanto non pubblicati, ma resi recentemente disponibili solamente sul sito dell'EMA (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Visudyne/H-305-II-53-AR.pdf>). I dati riportati nel documento dell'EMA indicano che non vi era differenza tra PDT e placebo in pazienti con CNV occulta di piccole dimensioni o con visus inferiore a 4/10 inclusi nello studio.

### **Rischi**

La revisione Cochrane riportava stime secondo le quali il rischio di un grave calo della capacità visiva (4 o più linee) immediatamente dopo la PDT è del 2% negli studi clinici e dello 0.6% in uno studio di fase IV. Altri effetti indesiderati erano costituiti da reazioni nel sito di iniezione, reazioni di fotosensibilizzazione e dolori dorsali legati all'infusione.

### **Rapporto rischi-benefici**

I benefici della PDT sono superiori ai rischi.

### **Raccomandazioni**

In base a questi studi si evince che la PDT è superiore rispetto al placebo nel trattamento della CNV prevalentemente classica. Tuttavia, considerata la superiorità di alcuni antiVEGF rispetto alla PDT non viene formulata alcuna raccomandazione.

## **CORTICOSTEROIDI**

### **Fonte delle evidenze**

È stata individuata una revisione sistematica Cochrane con ricerche aggiornate all'ottobre 2006. Lo scopo primario di questa revisione era studiare gli effetti della somministrazione intra- e perioculare di corticosteroidi con proprietà antiangiogeniche nel ritardare la perdita della visione nella DMLE neovascolare. La revisione comprendeva tre studi, due dei quali sull'anecortave acetato (AACS 2003 e Slatker 2006) e uno sul triamcinolone intravitale (IVTS 2003). AACS 2003 ha messo a confronto la somministrazione, come deposito iuxtasclerale, di tre dosi di anecortave acetato (30 mg, 15 mg, e 3 mg) e iniezioni di placebo in 63 pazienti. In Slatker 2006 l'intervento era costituito da una somministrazione

ne, come deposito iuxtascclerale, di 15 mg di anecortave acetato ogni 6 mesi e il controllo era costituito dalla PDT, somministrata ogni tre mesi e ripetuta in base a evidenze di *leakage* rilevate con angiografia con fluoresceina. In ciascun braccio dello studio, comprendente 630 pazienti, sono state adottate procedure di controllo con placebo. IVTS 2003 ha messo a confronto il triamcinolone acetone, 4 mg (40 mg/ml: 0.1 ml di Kenacort 40; Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals) somministrato per via intravitreale e placebo in 151 pazienti.

Si è estesa la ricerca dall'ottobre 2006 fino al 6 giugno 2008, utilizzando la strategia illustrata nell'*Appendice 1*. Sono stati individuati 10 studi controllati randomizzati che utilizzavano il triamcinolone intravitreale principalmente come terapia associata alla PDT e lo confrontavano con la sola somministrazione della PDT. Gli studi sono elencati nell'*Appendice*.

Non è stata considerata la terapia a base di anecortave poiché al momento non è disponibile né in Italia né in Europa. Diversamente il triamcinolone intravitreale è disponibile in Italia come farmaco *off-label*. A questo riguardo, IVTS 2003 ha studiato l'effetto di una sola iniezione intravitreale di triamcinolone, intervento che al momento si ritiene non interessante per il trattamento della DMLE neovascolare.

Non è stato possibile utilizzare gli studi individuati poiché non è disponibile una loro valutazione sistematica rigorosa, comprensiva di valutazione della qualità, estrazione dei dati e, possibilmente, meta-analisi. Inoltre, il raffronto tra l'associazione di triamcinolone intravitreale più PDT e la sola PDT è di scarso interesse per l'attuale pratica clinica, a meno che non si vogliano condurre raffronti indiretti, visto che gli studi sulle terapie combinate dovrebbero includere farmaci antiVEGF oppure proporre un raffronto con farmaci antiVEGF. Uno di questi studi è stato individuato e incluso nel capitolo sui farmaci antiVEGF (Weigert 2008).

### **Raccomandazioni**

Non viene formulata alcuna raccomandazione circa l'uso di corticosteroidi in pazienti affetti da DMLE neovascolare. Ci si riserva di elaborare raccomandazioni in futuro.

### **Note**

Sarebbe necessario condurre altre revisioni sistematiche sulla somministrazione intravitreale di corticosteroidi, soprattutto nel caso di terapie combinate, in pa-

zienti affetti da DMLE neovascolare. Quando i supposti benefici di questa terapia saranno stati valutati potranno essere raffrontati con gli effetti indesiderati severi della somministrazione intraoculare di corticosteroidi.

## CHIRURGIA

Negli ultimi anni alcune tecniche chirurgiche sono state utilizzate in pazienti con DMLE neovascolare, ci si riferisce alla traslocazione maculare e alla chirurgia submaculare.

### Fonte delle Evidenze

Sono stati individuati due protocolli Cochrane pubblicati nel gennaio 2008: uno riguardava la traslocazione maculare (Eandi 2008) e l'altro la chirurgia submaculare (Giansanti 2008), ossia la rimozione della CNV dallo spazio subretinico durante vitrectomia. I risultati di questi protocolli verranno inclusi non appena saranno pubblicati sotto forma di revisione. Nel frattempo è stata utilizzata una strategia di ricerca ampia con l'uso delle parole chiave indicate nell'*Appendice*. Sono stati individuati un piccolo studio controllato randomizzato sulla traslocazione maculare (Gelisken 2007; *Tabella GRADEpro 10*) e 3 studi sulla chirurgia submaculare (*Tabella GRADEpro 11*), tra cui uno studio pilota che raffrontava l'intervento chirurgico con la fotocoagulazione (SST 2000) e due grandi studi multicentrici che confrontavano la chirurgia submaculare con l'osservazione (SST 2004 gruppo N, SST 2004 gruppo B).

## Traslocazione maculare

### Benefici

Nel quadro di uno studio non in cieco che assegnava casualmente 50 pazienti alla traslocazione maculare o alla PDT, Gelisken 2007 ha rilevato evidenze inconsistenti, suggerendo che la traslocazione maculare è migliore della PDT per pazienti con una CNV prevalentemente classica (*Tabella GRADEpro 10*).

Un beneficio statisticamente non significativo è stato osservato per l'*outcome* della perdita di 3 o più linee di acuità visiva (RR: 0.56, 95%CI da 0.22 a 1.46) e della sensibilità media al contrasto (1 lettera ETDRS a favore della traslocazio-



ne, 95%CI da -3.5 a 5.5 lettere); 10/25 pazienti trattati con traslocazione e nessuno dei 25 trattati con PDT (RR: 21, 95%CI da 1.3 a 340; questo calcolo pone problemi di ordine statistico perché non sono stati rilevati eventi relativi ai pazienti trattati con PDT). In considerazione del fatto che si tratta di uno studio non in cieco e data l'incertezza statistica di alcuni degli *outcome* critici, lo studio è difficile da valutare e presenta evidenze di qualità molto bassa per gli effetti della traslocazione raffrontati a quelli della PDT in pazienti affetti da DMLE neovascolare.

### **Rischi**

La traslocazione è una tecnica chirurgica invasiva caratterizzata da una lunga curva di apprendimento. Non è stata eseguita una ricerca sistematica di studi che riportano gli effetti indesiderati della traslocazione.

Nello studio citato, gli effetti indesiderati erano di ordine moderato per i pazienti trattati con PDT. In 11 occhi su 25 trattati con traslocazione maculare si è manifestato un edema maculare e in 6 casi si è reso necessario un intervento chirurgico per distacco della retina. In 23 occhi di questo gruppo è stato praticato anche un intervento di chirurgia muscolare. In cinque pazienti che lamentavano diplopia a seguito della controrotazione è stata applicata una correzione prismatica.

### **Rapporto rischi-benefici**

Per quanto riguarda la traslocazione, il rapporto tra i potenziali benefici (rispetto alla PDT) e i rischi non è chiaro, soprattutto se si considerano le difficoltà di questa tecnica e la necessità di una formazione supplementare per la maggior parte dei chirurghi vitreo-retinici che potrebbero volerla utilizzare.

***Nei pazienti che presentano riduzione della capacità visiva nonostante il trattamento con farmaci antiVEGF per la cura della DMLE, si dovrebbe ricorrere alla traslocazione maculare o all'osservazione?***

Questa domanda è stata formulata in quanto oggi un raffronto diretto tra farmaci antiVEGF e traslocazione maculare sarebbe probabilmente non etico per la maggior parte dei pazienti affetti da DMLE neovascolare.

Lo studio Gelisken 2007 non rappresenta un'evidenza diretta per rispondere a questa domanda.

### **Raccomandazioni**

Non viene formulata alcuna raccomandazione. Ci si riserva di elaborare raccomandazioni in proposito in futuro.

### **Note**

A causa dei rischi insiti nella tecnica della traslocazione e della difficoltà esecutiva di questa procedura chirurgica, è improbabile che essa divenga di uso comune anche qualora ricerche future condotte su pazienti selezionati ne dimostrassero in modo più regolare i benefici.

## **Chirurgia submaculare**

### **Benefici**

Due ampi studi multicentrici (*Tabella GRADEpro 11*) hanno messo a confronto la chirurgia submaculare con l'osservazione di pazienti precedentemente non trattati con acuità visiva pari o inferiore a 20/100, in assenza (SST 2004 gruppo N) o in presenza (SST 2004 gruppo B) di lesioni con oltre il 50% dell'area ricoperta da sangue. La meta-analisi di questi due studi è stata effettuata utilizzando RevMan 5. Dopo 1 anno, non sono state individuate indicazioni di beneficio per il guadagno di 2 o più linee di acuità visiva (RR: 0.95; 95%CI da 0.83 a 1.08), un valore critico che è stato considerato come un indicatore indiretto accettabile per la variazione di 3 o più linee. Un risultato simile è stato riscontrato per la perdita di 0.15 unità log di soglia di contrasto (RR: 0.87; 95%CI da 0.65 a 1.15), estratta solo dal gruppo B di SST 2004, e per la qualità della vita (perdita di 6+ punti nel NEI-VFQ generale, RR: 1.23; da 0.93 a 1.61). Il livello qualitativo dell'evidenza per i due *outcome* critici è stato ritenuto alto. L'*outcome* della qualità della vita era di bassa qualità, ma si tratta di un *outcome* importante e non critico e quindi non è stato utilizzato per la formulazione delle raccomandazioni.

Uno studio pilota più piccolo (SST 2000, *Tabella GRADEpro 12*) ha raffrontato interventi di chirurgia submaculare con la fotocoagulazione laser in pazienti con CNV subfoveale. Anche qui non è stato riscontrato beneficio per la perdita di 2 o più linee di acuità visiva (RR: 1.06; 95%CI da 0.4 a 2.82). Le evidenze fornite da questo studio sono di bassa qualità a causa dell'incertezza statistica.

### **Rischi**

In questi studi il principale rischio oculare rilevato è stato il distacco retinico reghmatogeno, riscontrato in 27 (16%) dei 168 occhi sottoposti a intervento chirurgico nel gruppo B di SST 2004 e in 12 (5%) dei 228 occhi sottoposti a intervento chirurgico contro 1 occhio sottoposto a osservazione nel gruppo N di SST 2004.

### **Rapporto rischi-benefici**

Non sono stati dimostrati benefici per i pazienti affetti da DMLE neovascolare trattati con la chirurgia submaculare, laddove sono evidenti alcuni rischi. Pertanto, per questo tipo di intervento non ci sono argomenti clinici d'interesse.

### **Raccomandazioni**

In base a questi studi si evince che la chirurgia submaculare non è superiore rispetto all'osservazione nel trattamento della DMLE neovascolare.

## **INTEGRATORI ALIMENTARI**

### **Fonte delle evidenze**

È stata individuata una revisione sistematica Cochrane con ricerche aggiornate all'agosto 2007. La revisione includeva studi controllati randomizzati che mettevano a confronto zinco, diversi tipi di complessi multivitaminici o la loro combinazione e il placebo. Da questa revisione sono stati presi in considerazione meta-analisi o studi singoli che riportavano *outcome* ritenuti importanti o critici.

### **Studi basati sull'impiego del solo zinco**

Newsome 1988 ha considerato 174 individui seguiti per 1-2 anni. I pazienti venivano trattati con dosi da 100 mg di solfato di zinco somministrate due volte al giorno. Holz 1993 ha considerato 58 individui seguiti per 12-24 mesi. I pazienti venivano trattati con dosi da 100 mg di solfato di zinco somministrate due volte al giorno. Stur 1996 ha considerato 112 individui seguiti per 2 anni. I pazienti venivano trattati con 200 mg di solfato di zinco in un'unica somministrazione giornaliera.

### **Studi su integratori antiossidanti multivitaminici o a componente unica**

Lo studio AMDSG ha considerato 71 anziani seguiti per 18 mesi. I pazienti venivano trattati con Ocuguard (Twin Lab Inc, Ronkonkoma, NY), antiossidante ad ampio spettro: beta-carotene 20,000 UI, vitamina E 200 UI, vitamina C

750 mg, complesso citro-bioflavonoide 125 mg, quercitina (bioflavonoide) 50 mg, estratto di mirtillo nero (bioflavonoide) 5 mg, rutina (bioflavonoide) 50 mg, zinco picolinato 12.5 mg, selenio 50 mcg, taurina 100 mg, n-acetil-cisteina 100 mg, l-glutatione 5 mg, vitamina B2 25 mg, cromo 100 mcg.

Lo studio VECAT riguardava 1204 individui seguiti per 4 anni. I pazienti ricevevano 500 UI di vitamina E al giorno.

Kaiser 1995 ha considerato 20 individui seguiti per 6 mesi. I pazienti venivano trattati con Visaline (Novopharma Cham, Svizzera) due volte al giorno per 5 giorni a settimana. Ogni compressa contiene 1.5 mg di bufenina HCl, 10 mg di beta-carotene, 10 mg di tocoferolo acetato e 50 mg di acido ascorbico.

### **Studi su zinco e/o complessi multivitaminici**

Lo studio AREDS ha coinvolto 3640 individui seguiti per 7 anni. I pazienti venivano trattati con antiossidanti (500 mg di vitamina C, 400 UI di vitamina E, 15 mg di beta carotene), zinco (80 mg di zinco sotto forma di ossido di zinco e 2 mg di rame sotto forma di ossido rameico) o con una loro combinazione con un disegno fattoriale 2x2.

Lo studio LAST ha considerato 90 individui seguiti per 12 mesi. I pazienti venivano assegnati casualmente a uno dei due gruppi di trattamento: il gruppo 1 L: luteina, 10 mg di luteina non esterificata (FloraGlo, Kemin Foods International, Des Moines, Iowa); il gruppo 2 L/A: luteina più antiossidanti e nutrienti (OcuPower, Nutraceutical Sciences Institute - NSI, Boynton Beach, Florida). È in corso di valutazione uno studio cinese condotto su 400 individui. L'intervento terapeutico in questo caso includeva la somministrazione di 80 mg al giorno di ossido di zinco, vitamina C e vitamina E.

Il raffronto è stato fatto con placebo in tutti gli studi citati, ad eccezione dello studio LAST (maltodestrina).

***È vantaggioso utilizzare integratori vitaminici antiossidanti e minerali per ritardare la progressione della DMLE?***

Gli anzidetti studi avevano lo scopo, ciascuno per il proprio trattamento, di rispondere alla stessa domanda posta da questo Gruppo di Lavoro. Alcune ricerche hanno fatto ricorso solo alla somministrazione di integratori antiossidanti mul-

tivitaminici o a singola componente; altri studi hanno utilizzato soltanto lo zinco. Il terzo gruppo di ricerche ha utilizzato entrambe le categorie di integratori.

In Italia sono in vendita diversi tipi di antiossidanti che, generalmente, comprendono almeno la luteina o altre vitamine, e talvolta lo zinco o altri nutrienti. Recentemente, gli acidi grassi omega-3 sono stati inclusi insieme agli antiossidanti tra gli integratori alimentari in commercio e prescritti a pazienti affetti da DMLE. Riesaminando le strategie della revisione Cochrane si è notato che non sono stati ricercati studi controllati randomizzati riguardanti gli acidi grassi omega-3 in quanto non inclusi tra gli antiossidanti.

### **Benefici**

L'*outcome* primario nella revisione Cochrane era l'acuità visiva, fattore di massima rilevanza per i pazienti in quanto *outcome* funzionale. Si è considerato come *outcome* critico la perdita di 3 o più linee di acuità visiva (*Tabella GRADEpro 13*) e sono state utilizzate le analisi relative a integratori antiossidanti multivitaminici o a componente singola contro placebo.

Tre studi citati nella revisione Cochrane riportavano questo *outcome* e sono stati utilizzati per la meta-analisi (AREDS, Newsome 1998, VECAT). I risultati della meta-analisi sono stati in larga parte condizionati da quelli dello studio più ampio, lo studio AREDS, che forniva valutazioni degli effetti a 5 anni. Nei pazienti che assumevano integratori antiossidanti o minerali il valore OR per il calo della capacità visiva era di 0.81 (95%CI: 0.67, 0.98) che corrisponde a un piccolo beneficio con un grado di incertezza elevato (ossia, bassa qualità delle evidenze). Anche utilizzando la stima puntuale di questa meta-analisi (OR: 0.81), assumendo antiossidanti per 5 anni circa 5 pazienti su 100 eviterebbero di sviluppare una forma avanzata di DMLE se il rischio basale è pari al 43% come nella categoria 4 dello studio AREDS (ossia, in presenza di una forma di DMLE avanzata nell'occhio controlaterale).

L'*outcome* secondario nella revisione Cochrane era la progressione della DMLE come definito dagli sperimentatori (*Tabella GRADEpro 10*). Sono stati individuati 4 studi che riportavano questo *outcome* (AREDS, Holz 1993, Stur 1996, VECAT), ma tra essi vi è significativa eterogeneità dal punto di vista statistico e non è stata eseguita alcuna meta-analisi. Quindi le stime degli effetti sono differenti.

Qui vengono riportati solo i risultati dello studio AREDS nel quale sono stati

riscontrati effetti benefici, ossia un valore OR di 0.68 (da 0.53 a 0.87) a 5 anni. Ci sono anche due studi molto piccoli (Holz 1993, Stur 1996) che non sono riusciti a dimostrare il beneficio. Uno studio ampio relativo alla sola somministrazione di vitamina E non ha riscontrato benefici per questo *outcome* (OR: 1.11,95%CI da 0.80 a 1.55).

### **Rischi**

Nella revisione Cochrane il principale effetto indesiderato citato come causa del ritiro dallo studio è costituito dai disturbi gastrointestinali.

Dei 286 pazienti randomizzati (integrazione con solfato di zinco rispetto al placebo) 5/146 individui trattati con zinco e 2/140 controlli si sono ritirati per disturbi gastrointestinali. Nessun paziente ha sviluppato anemia da carenza di rame. Lo studio AREDS ha considerato una serie di *outcome* di sicurezza. I partecipanti assegnati ai bracci con antiossidanti presentavano con maggiore frequenza una colorazione gialla della pelle (8.3% contro 6.0%,  $P = 0.008$ ). I partecipanti assegnati ai bracci con zinco presentavano più casi di anemia (13.2% contro 10.2%,  $P = 0.004$ ); tuttavia, i livelli di ematocrito erano gli stessi. Il successivo *follow-up* della coorte di pazienti inclusi nello studio AREDS ha evidenziato un incremento significativo dell'ospedalizzazione per disturbi genitourinari nei pazienti che assumevano integratori a base di zinco (11.1% contro 7.6%  $P = 0.0003$ ) (Johnson 2007). Nella *Tabella GRADE 13* sono presentati nel dettaglio i risultati quantitativi.

### **Raccomandazioni**

Gli integratori antiossidanti e minerali dovrebbero essere utilizzati in pazienti che presentano un alto rischio di sviluppare una DMLE avanzata e, principalmente, nei pazienti già affetti da una DMLE avanzata in un occhio (raccomandazione forte basata su evidenze di bassa qualità, a causa della qualità delle evidenze dell'*outcome* di acuità visiva).

### **Note**

Il beneficio assoluto è probabilmente trascurabile in pazienti con un rischio molto basso di DMLE avanzata, come coloro che presentano solo piccole drusen senza aree di iperpigmentazione.

Lo studio AREDS ha utilizzato dosaggi di integratori alimentari non disponibili nella stessa formulazione in Italia.

***Quali integratori alimentari e in che dosi si dovrebbero utilizzare per rallentare la progressione della DMLE?***

Nessuno degli studi controllati randomizzati inclusi nella revisione Cochrane forniva evidenze in risposta a questo interrogativo.

**Raccomandazioni**

Non vengono formulate raccomandazioni. Ci si riserva di elaborare raccomandazioni in proposito in futuro.

**Note**

Sono disponibili evidenze provenienti da studi trasversali, studi caso-controllo e studi di coorte sulla relazione tra antiossidanti e DMLE. Sebbene questi studi possano fornire alcune evidenze in risposta all'interrogativo posto, non sono stati presi in considerazione raffronti non randomizzati.

**RIABILITAZIONE VISIVA**

La riabilitazione alla lettura è considerata un intervento interessante, ma la revisione pubblicata da Cochrane riguardava solo un particolare aspetto della riabilitazione alla lettura (Virgili 2006). Esiste un altro protocollo Cochrane che raffronta la riabilitazione multidisciplinare in contrapposizione a quella monodisciplinare, ma non è ancora stato pubblicato come revisione (Langelaan 2007). Vista la complessità della questione, si ritiene che sia più appropriato attendere la pubblicazione di questa revisione prima di elaborare raccomandazioni sulla riabilitazione dell'ipovisione.





# Farmacovigilanza

L'impiego di terapie di vecchia e soprattutto nuova introduzione nel trattamento della DMLE, neovascolare e non, pone anche agli oftalmologi compiti sempre più importanti di rilievo e comunicazione di qualsiasi effetto indesiderato correlato, in maniera ipotetica o certa, alle terapie di questa malattia. La farmacovigilanza, ancora troppo poco conosciuta tra gli operatori sanitari del nostro Paese, è una funzione indispensabile per definire nel tempo gli effetti collaterali dei farmaci di uso clinico e la sua corretta applicazione è in grado di confermare o meno la validità delle attuali terapie della DMLE, come di qualsiasi malattia umana.

Si ricorda che ogni effetto collaterale presumibilmente riferibile ad una sostanza assunta da un paziente deve essere immediatamente segnalato alla Agenzia Italiana del Farmaco utilizzando la modulistica e le istruzioni disponibili sul sito: <http://www.agenziafarmaco.it>



# Tabelle GRADEpro



Tabella GRADE<sub>pro</sub> 1

Data: 2008-07-11

**Domanda: Per la cura della DMLE neovascolare si dovrebbe usare il pegaptanib anziché altre terapie consuete (tra cui la PDT, quando indicata)?**

**Bibliografia:** Vedula SS, Krizytollik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub2.

Studi (ref)	Valutazione della Qualità					Riassunto dei Risultati				Importanza		
	Disegno dello Studio	Defetti di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	N° di pazienti		Effetto			
							Pegaptanib	Terapia consueta (inclusa PDT quando indicata)	Relativo (95% CI)		Absoluto	
<b>Perdita di 15 o più lettere di acuità visiva nel follow-up ad 1 anno (pazienti con misurazioni dopo 1 anno) - Pegaptanib vs placebo</b>												
2	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	254/810 (31.4%)	121/275 (44.1%)	RR 0,71 (0,6 - 0,84)	127 in meno per 1,000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Guadagno di 15 o più lettere di acuità visiva nel follow-up ad 1 anno - Pegaptanib vs placebo (analisi supplementare I.1)</b>												
2	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	51/890 (5.7%)	6/296 (2%)	RR 2,94 (1,25 - 6,92)	38 in più per 1,000	⊕⊕⊕⊕ MODERATA	CRITICA
<b>Acuità visiva media nel follow-up ad 1 anno (Numero medio di lettere ETDERS alla visita di follow-up ad 1 anno) - Pegaptanib 0,3 mg vs placebo (range dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più bassi)</b>												
2	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	294	296	-	MD 7,2 (4,27 - 10,13)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Acuità visiva media nel follow-up ad 1 anno (Numero medio di lettere ETDERS alla visita di follow-up ad 1 anno) - Pegaptanib 1 mg vs placebo (range dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più bassi)</b>												
2	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	300	296	-	MD 5,76 (2,76 - 8,77)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Acuità visiva media nel follow-up ad 1 anno (Numero medio di lettere ETDERS alla visita di follow-up ad 1 anno) - Pegaptanib 3 mg vs placebo (range dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più bassi)</b>												
2	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	296	296	-	MD 3,64 (0,78 - 6,51)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

<sup>1</sup> Ampio intervallo di confidenza al 95%; il limite inferiore si avvicina allo zero.

## ANALISI SUPPLEMENTARI ESEGUITE PER L'ELABORAZIONE DI QUESTE TABELLE

### 1.1 Guadagno di 15 o più lettere di acuità visiva nel *follow-up* a un anno - Pegaptanib *versus* placebo

Quest'analisi supplementare è stata condotta poiché la meta-analisi per questo *outcome* non era riportata nella revisione Cochrane, probabilmente perché le stime del valore RR erano eterogenee nei due studi VISION. Tuttavia, il numero di eventi è molto piccolo e le stime di eterogeneità statistica sono imprecise. Inoltre, si tratta di un *outcome* importante. Pertanto, è stata utilizzata una regressione logistica con effetto random eseguita con il *software* Stata 10.2 in modo da raggruppare i valori OR in tutte le dosi, convertendoli poi in RR applicando il metodo Delta per la funzione Stata *rdrr*.

## Tabella GRADEpro 2

Data: 2008-07-11

**Domanda: Per la cura della DMLE neovascolare si dovrebbe usare il ranibizumab (mantenimento mensile) rispetto al placebo?**

Bibliografia: Vedula SS, Krzyzotolk MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub2.

Studi (ref)	Valutazione della Qualità							Riassunto dei Risultati				Importanza
	Disegno dello Studio	Difficoltà di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	N° di pazienti	Effetto				
								Ranibizumab (mantenimento mensile)	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto	
<b>Perdita di 15 o più lettere di acuità visiva nel follow-up ad 1 anno</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	26/478 (5,4%)	90/238 (37,8%)	RR 0,14 (0,11 - 0,22)	32,5 in meno per 1000 (295-340)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Guadagno di 15 o più lettere di acuità visiva nel follow-up ad 1 anno</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	140/478 (29,3%)	12/238 (5%)	RR 5,81 (3,29 - 10,26)	241 in più per 1000 (114-463)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Variazione media dell'acuità visiva nel follow-up ad 1 anno (0,3 mg) (misurata con : lettere ETDRS; range dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più alti)</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	238	238	-	MD 16,9 (14,23 - 19,57)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Variazione media dell'acuità visiva nel follow-up ad 1 anno (0,5 mg) (misurata con : lettere ETDRS; range dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più alti)</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	240	238	-	MD 17,6 (14,8-20,4)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Variazione media del punteggio NEI-VFQ 25 nel follow-up ad 1 anno (0,3 mg) (misurata con : punteggio composito NEI-VFQ 25; intervallo dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più alti)</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	238	238	-	MD 8,0 (7,8 - 8,16)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Variazione media del punteggio NEI-VFQ 25 nel follow-up ad 1 anno (0,5 mg) (intervallo dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più alti)</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	240	238	-	MD 8,4 (8,24 - 8,56)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

### Tabella GRADEpro 3

Data: 2008-07-11

## Domanda: Per la cura della DMLE neovascolare si dovrebbe usare il ranibizumab o la terapia fotodinamica?

Bibliografia: Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub2.

Studi (ref)	Valutazione della Qualità					Riassunto dei Risultati				Qualità	Importanza	
	Disegno dello Studio	Defetti di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	N° di pazienti	Terapia fotodinamica	Relativo (95% CI)			Assoluto
<b>Perdita di 15 o più lettere di acuità visiva nel follow-up ad 1 anno</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	13279 (4.7%)	51/143 (35.7%)	RR 0.16 (0.08 - 0.33)	300 in meno per 1000 (239 - 328)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Guadagno di 15 o più lettere di acuità visiva nel follow-up ad 1 anno (Copy)</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	106279 (38%)	8/143 (5.6%)	RR 4.44 (1.40 - 14.08)	193 in più per 1000 (22 - 752)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Variazione media dell'acuità visiva nel follow-up ad 1 anno (0.3 mg) (misurata con: lettere ETDRS; range dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più alti)</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	140	143	-	MD 18 (14.38 - 21.61)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Variazione media dell'acuità visiva nel follow-up ad 1 anno (0.5 mg) (misurata con: lettere ETDRS; range dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più alti)</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	139	143	-	MD 20.8 (17.18 - 24.42)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA



## Tabella GRADEpro 4

Data: 2008-07-11

**Domanda: Per la cura della DMLE neovascolare si dovrebbe usare il ranibizumab associato a PDT o la sola PDT?**

**Bibliografia:** Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2, Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub2. Studi supplementari: Heier 2006 (FOCUS study).

Studi (ref)	Valutazione della Qualità					Riassunto dei Risultati			Qualità	Importanza	
	Disegno dello Studio	Difetti di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	N° di pazienti Ranibizumab più PDT	sola PDT			Effetto Relativo (95% CI) Assoluto
<b>Perdita di 15 o più lettere di acuità visiva nel follow-up ad 1 anno</b>											
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	10/105 (9,5%)	18/56 (32,1%)	RR 0,3 (0,15 - 0,6) 225 in meno per 1000 (128 - 273)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Guadagno di 15 o più lettere di acuità visiva nel follow-up ad 1 anno</b>											
I	Studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	25/105 (23,8%)	3/56 (5,4%)	RR 4,44 (1,4 - 14,08) 186 in più per 1000 (22 - 706)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Variazione media dell'acuità visiva nel follow-up ad 1 anno (0,5 mg) (misurata con: lettere E/TDRS; range dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più alti)</b>											
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	105	56	MD 13,1 (7,99 - 18,21)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

## Tabella GRADEpro 5

Data: 2008-07-11

**Domanda: Per la cura della DMLE neovascolare si dovrebbe usare il ranibizumab (mantenimento trimestrale) anziché il placebo?**

Bibliografia: Studi supplementari: Regilio, 2008 (PIER study).

Studi (ref)	Valutazione della Qualità						Riassunto dei Risultati				Importanza	
	Disegno dello Studio	Difetti di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	N° di pazienti		Effetto			Qualità
							Ranibizumab (mantenimento trimestrale)	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto		
<b>Perdita di 15 o più lettere di acuità visiva nel follow-up ad 1 anno</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	16/121 (13.2%)	32/63 (50.8%)	RR 0.26 (0.16-0.44)	376 in meno per 1000 (284 -427)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Quadragno di 15 o più lettere di acuità visiva nel follow-up ad 1 anno</b>												
I	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	grave <sup>1</sup>	nessuna	15/121 (12.4%)	6/57 (10.5%)	RR 1.28 (0.71 - 2.3)	29 in più per 1000 (30-136)	⊕⊕⊕⊕ MODERATA	CRITICA

<sup>1</sup> L'intervallo di confidenza al 95% del RR non esclude un beneficio significativo, quale ad esempio un aumento due volte maggiore della probabilità di miglioramento della capacità visiva.

## Tabella GRADE<sub>pro</sub> 6

Data: 2008-07-11

### Domanda: Per la cura della DMLE neovascolare si dovrebbe usare il bevacizumab anziché la terapia fotodinamica?

Bibliografia: Studi supplementari: Bashshur 2008.

Studi (ref)	Valutazione della Qualità				Riassunto dei Risultati			Qualità	Importanza	
	Disegno dello Studio	Difetti di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	N° di pazienti			Effetto
Acuità visiva inferiore a 20/100 nel follow-up a sei mesi							Bevacizumab	Relativo (95% CI)	Assoluto	
1	Studio randomizzato	limitazione molto grave <sup>1</sup>	nessuna incertezza grave	incertezza grave <sup>2</sup>	nessuna <sup>3</sup>	nessuna	3/32 (9.4%)	RR 0.23 (0,07-0.75)	308 in meno per 1000 (100 - 372)	⊕○○○ MOLTO BASSA
							12/30 (40%)			⊕○○○ IMPORTANTE

<sup>1</sup> Il metodo di randomizzazione non viene descritto e non viene menzionato alcun mascheramento nella suddivisione dei pazienti. Non è chiaro se pazienti, operatori sanitari e valutatori dei risultati fossero o meno indicati in cieco.

<sup>2</sup> Poiché la visita di follow-up viene eseguita solo dopo sei mesi, riteniamo si tratti di una evidenza indiretta di una potenziale efficacia a più lungo termine.

<sup>3</sup> Gli intervalli di confidenza al 95% sono ampi ma escludono chiaramente lo zero.

## Tabella GRADEpro 7

Data: 2008-07-11

**Domanda: Per la cura della DMLE neovascolare si dovrebbe usare il bevacizumab anziché la PDT associata al triamcinolone?**

Bibliografia: Studi supplementari Weigert 2008.

Studi (ref)	Valutazione della Qualità					Riassunto dei Risultati				Qualità	Importanza	
	Disegno dello Studio	Difetti di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	N° di pazienti	Effetto	Relativo (95% CI)			Absoluto
Perdita di 15 o più lettere di acuità visiva a 6 mesi (follow-up a 6 mesi)												
1	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	incertezza molto grave <sup>1</sup>	incertezza statistica molto grave <sup>2</sup>	nessuna	0/14 (0%)	2/14 (14.3%)	RR 0.2 (0.01 - 3.82)	114 in meno per 1000 (142 - 403)	⊕000 MOLTO BASSA	CRITICA
Guadagno di 15 o più lettere di acuità visiva a 6 mesi (follow-up a 6 mesi)												
1	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	incertezza molto grave <sup>1</sup>	incertezza statistica molto grave <sup>2</sup>	bias <sup>3</sup>	5/14 (35.7%)	3/14 (21.4%)	RR 1.67 (0.49 - 5.67)	143 in più per 1000 (109 - 999)	⊕000 MOLTO BASSA	CRITICA

<sup>1</sup> Follow-up a 6 mesi e non ad 1 anno.

<sup>2</sup> Intervalli di confidenza al 95% molto ampi a causa del campione molto ridotto.

<sup>3</sup> Studi randomizzati su scala ridotta fischiano di non essere pubblicati in caso di risultati negativi.

Tabella GRADE<sub>pro</sub> 8

Data: 2008-07-11

**Domanda: Per la cura della DMLÈ neovascolare si dovrebbe usare la fotocoagulazione diretta della CNV anziché l'osservazione?**

Bibliografia: Virgili B, Bini A. Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD004763. DOI: 10.1002/14651858.CD004763.pub2.

Studi (ref)	Valutazione della Qualità						Riassunto dei Risultati			Qualità	Importanza		
	Disegno dello Studio	Defetti di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	Fotocoagulazione laser diretta della CNV vs osservazione	N° di pazienti	Controllo			Effetto	
												Relativo (95% CI)	Absoluto
<b>Perdita di 6 o più linee di acuità visiva a 3 mesi</b>													
5	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	118/710 (16,6%)	84/713 (11,4%)	RR 1.41 (1.08-1.82)	46 in più per 1,000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA	
<b>Perdita di 6 o più linee di acuità visiva a 2 anni</b>													
5	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	214/638 (33,5%)	301/620 (54,2%)	RR 0.67 (0.53 - 0.83)	178 in meno per 1,000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA	
<b>Sensibilità al contrasto peggiorata del 10% a 3 mesi</b>													
2	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave <sup>1</sup>	incertezza statistica grave <sup>1</sup>	nessuna	118/203 (58,1%)	137/198 (67,7%)	RR 0.83 (0.72 - 0.96)	115 in meno per 1,000	⊕⊕⊕⊕ BASSA	CRITICA	
<b>Sensibilità al contrasto peggiorata del 10% a 2 anni</b>													
2	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave <sup>1</sup>	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	95/147 (64,6%)	140/158 (87,1%)	RR 0.73 (0.64 - 0.83)	235 in meno per 1,000	⊕⊕⊕⊕ MODERATA	CRITICA	

<sup>1</sup> Sono stati inclusi in questa analisi solamente i pazienti con lesioni subfoveali.<sup>2</sup> Ampi intervalli di confidenza al 95% quando il limite è vicino allo zero.

## Tabella GRADEpro 9

Data: 2008-07-11

### Domanda: Per la cura della DMLE neovascolare si dovrebbe usare la terapia fotodinamica + verteporfina rispetto al placebo?

Bibliografia: Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD002030. DOI: 10.1002/14651858.CD002030.pub3.

Studi (ref)	Valutazione della Qualità							Riassunto dei Risultati				Importanza
	Disegno dello Studio	Difetti di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	N° dei pazienti		Effetto		Qualità	
							Terapia fotodinamica con verteporfina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto		
<b>Effetto complessivo: &gt;=3 linee perse a 24 mesi (follow-up 24 mesi; tabelle ETDRS)</b>												
3	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna	327/659 (49,6%)	228/358 (62,3%)	RR 0,78 (0,7 - 0,87)	137 in meno per 1,000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Sottogruppi con CNV classica: &gt;=3 linee perse a 24 mesi - CNV classica &gt; 50% (a predominanza classica) (follow-up a 24 mesi; tabelle ETDRS)</b>												
2	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna	75/175 (42,9%)	60/86 (84,3%)	RR 0,6 (0,48 - 0,75)	337 in meno per 1,000	⊕⊕⊕⊕ MODERATA	CRITICA
<b>Effetto complessivo: sensibilità al contrasto 6 o più lettere perse a 24 mesi (follow-up a 24 mesi)</b>												
1	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna	86/402 (21,4%)	94/207 (45,4%)	RR 0,47 (0,37 - 0,6)	240 in meno per 1,000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

1 Non è chiaro se gli autori abbiano pianificato a priori l'analisi dei sottogruppi con effetto maggiore sulla CNV a predominanza classica.

Tabella GRADE<sub>pro</sub> 10

Data: 2008-07-11

**Domanda: Per la cura della DMLE neovascolare si dovrebbe usare la traslocazione maculare anziché la terapia fotodinamica?**

Bibliografia: Eandi CM, Giannanti F, Virgili G. Macular translocation for age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; Issue 1. Art. No.: CD006928. DOI: 10.1002/14651858.CD006928.

Studi (ref)	Valutazione della Qualità					Riassunto dei Risultati				Qualità	Importanza	
	Disegno dello Studio	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	N° di pazienti		Terapia fotodinamica	Effetto Relativo (95% CI)			Assoluto
						Traslocazione maculare	Assoluto					
<b>Perdita di 3 o più linee ETDRS a 12 mesi</b>												
1	studio randomizzato	nessuna incertezza grave <sup>1</sup>	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica molto grave <sup>2</sup>	nessuna	5/25 (20%)	9/25 (36%)	RR 0.56 (0.22 - 1.43)	158 in meno per 1,000	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICA
<b>Guadagno di 3 o più linee ETDRS a 12 mesi</b>												
1	studio randomizzato	limitazione grave <sup>1</sup>	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica molto grave <sup>2</sup>	nessuna	10/25 (40%)	0/25 (0%)	RR 2.1 (1.3 -340.02)	400 in più per 1000 (200 -600) <sup>3</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICA
<b>Variazione media dell'acuità visiva a 12 mesi (range dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più bassi)</b>												
1	studio randomizzato	limitazione grave <sup>1</sup>	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	25	25	-	MD 14.6 (5.39 - 23.81)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
<b>Variazione media della sensibilità al contrasto a 12 mesi (range dei punteggi: 0-0; Meglio indicato da valori più bassi)</b>												
1	studio randomizzato	limitazione grave <sup>1</sup>	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	25	25	-	MD 1 (-3.51 - 5.51)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICA

<sup>1</sup> Studio non in cieco.<sup>2</sup> Incertezza molto elevata della valutazione, i.e. ampio intervallo di confidenza al 95%; rischio relativo calcolato aggiungendo 0.5 ad ogni elemento Revman ogni qual volta il risultato sia zero.<sup>3</sup> Basato su di un intervallo di confidenza esatto per la differenza del rischio assoluto.

## Tabella GRADEpro 11

Data: 2008-07-11

### Domanda: Per la cura della DMLE neovascolare si dovrebbe usare la chirurgia submaculare o l'osservazione?

**Bibliografia:** Giansanti F, Eandi CM, Virgili G. Submacular surgery for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD006931. DOI: 10.1002/14651858.CD006931.

Studi (ref)	Valutazione della Qualità					Riassunto dei Risultati				Importanza		
	Disegno dello Studio	Defetti di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	N° di pazienti		Effetto			
							Chirurgia maculare	Osservazione dopo 1 anno	Relativo (95% CI)		Absolute	Qualità
<b>Perdita di 2 o più linee di acuità visiva</b>												
2	studio randomizzato	nessuna limitazione grave <sup>1</sup>	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	200/366 (54,6%)	201/349 (58,1%)	RR 0,95 (0,83 - 1,08)	29 in meno per 1,000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Perdita di sensibilità al contrasto di 0,15 log unità o più dopo 1 anno</b>												
1	studio randomizzato	nessuna limitazione grave <sup>1</sup>	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	56/147 (38,1%)	59/134 (44%)	RR 0,87 (0,65 - 1,15)	57 in meno per 1,000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Perdita di 6 o più punti sul punteggio complessivo NEIVFQ</b>												
2	studio randomizzato	nessuna limitazione molto grave <sup>2</sup>	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	78/331 (23,6%)	71/358 (21,2%)	RR 1,23 (0,93-1,61)	48 in più per 1,000	⊕⊕⊕⊕ BASSA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Pazienti e oculisti non in cieco, ma esaminatori dell'acuità visiva in cieco e con utilizzo di procedura standard.

<sup>2</sup> La modalità non in cieco per i pazienti da sottoporre a procedura chirurgica è inevitabile, ma rappresenta una limitazione grave riguardo ai dati sulla qualità della vita, estrapolati con un questionario.



Tabella GRADE<sub>pro</sub> 12

Data: 2008-07-11

**Domanda: Per la cura della DMLE neovascolare si dovrebbe usare la fotocoagulazione diretta della CNV o la chirurgia submaculare?**

Bibliografia: Virgili G, Bini A. Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD004763. DOI: 10.1002/14651858.CD004763.pub2.

Studi (ref)	Valutazione della Qualità					Riassunto dei Risultati			Importanza			
	Disegno dello Studio	Difetti di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	Fotocoagulazione diretta della CNV	N° dei pazienti		Chirurgia submaculare	Effetto Relativo (95% CI)	Effetto Assoluto
<b>Perdita di 2 o più linee di ETDRS acuità visiva</b>												
1	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica molto grave <sup>2</sup>	nessuna	7/34 (20,6%)	6/31 (19,4%)	RR 1.06 (0.4 - 3.2)	1.1 in più per 1,000	@@OO BASSA	CRITICA

<sup>1</sup> Pazienti e oculisti non in cieco, ma esaminatori dell'acuità visiva in cieco e con utilizzo di procedura standard.<sup>2</sup> Studio Pilota con intervalli di confidenza al 95% molto ampi.

## Tabella GRADEpro 13

Data: 2008-07-11

### Domanda: Per rallentare la progressione della DMLE occorre usare un integratore antiossidante multi- o monovitaminico rispetto al placebo?

Bibliografia: Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD000254. DOI: 0.1002/14651858.CD000254.pub2.

Studi (ref)	Valutazione della Qualità							Riassunto dei Risultati				Importanza
	Disegno dello Studio	Difetti di conduzione	Eterogeneità (tra gli Studi)	Trasferibilità	Incertezza statistica	Altre considerazioni	N° di pazienti		Effetto		Qualità	
							Integratore antiossidante multi- o monovitaminico	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto		
5	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	146	140	-	SMD 0,02 (-0,21 - 0,26)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Progressione della DMLE nello studio AREDS</b>												
1	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza statistica grave	nessuna	0/0 (0%)	18% <sup>2</sup> 43% <sup>2</sup>	OR 0,68 (0,53 - 0,87)	52 in meno per 1.000 114 in meno per 1.000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Perdita di 3 o più linee di acuità visiva (follow-up 2-5 anni)</b>												
3	studio randomizzato	nessuna limitazione grave	nessuna incertezza grave	nessuna incertezza grave	incertezza statistica molto grave <sup>1</sup>	nessuna	0/0 (0%)	0/0 (28%)	OR 0,81 (0,67 -0,98)	45 in meno per 1.000	⊕⊕⊕⊕ BASSA	CRITICA

<sup>1</sup> Il limite dell'intervallo di confidenza al 95% è vicino a OR=1.

<sup>2</sup> Il rischio tra i controlli e quello delle categorie 3 (18%) e 4 (43%) dello studio AREDS.

(Veduta 2008)

**Tabella 1a - Effetti indesiderati del ranibizumab**

	Anchor		Marina		FOCUS		PIER	
	Ranibizumab n. 280 (0.3 mg = 240, 0.5 mg = 240)	Verteporfina n. 143	Ranibizumab n. 478 (0.3 mg = 238, 0.5 mg = 240)	Placebo n. 238	Ranibizumab + verteporfina n. 106	Verteporfina n. 56	Ranibizumab n.120 (0.3 mg = 59, 0.5 mg = 61)	Placebo n. 63
Endoftalmite	2	0	6	0	5	0	0	0
Uveite o eventi infiammatori intraoculari	1	0	6	0	40	3	7	2
Distacco retinico regmatogeno	1	1	0	1			0	0
Emorragia vitreale 1	1	0	2	2	13	6		
Manifestazione di ipertensione	12	12	80	38	13	4	9	6
Variazione della pressione intraoculare post-iniezione di 30 mm Hg o più	24	6	73	8	14	2		
Variazione della pressione intraoculare post-iniezione di 40 mm Hg o più	8	1	11	0				
Cataratta	33	10	74	37	13	6		
Infarto miocardico	4	1	9	4				
Ictus/infarto cerebrale	2	1	9	2				
Decesso	5	2	11	6			0	0
Eventi tromboembolici arteriosi (utilizzando i criteri della Antiplatelet Trialists Collaboration)					4	2	1	0
Eventi sistemici vascolari					9	3		
Eventi sistemici non vascolari					14	11		
Emorragia non-oculare							5	4

**Tabella 1b - Effetti indesiderati del pegaptanib**

(Vedula 2008)

	Pegaptanib				placebo
	0.3 mg	1 mg	3 mg	Tutte le dosi	
Endoftalmite	6	3	3	12	0
Distacco retinico	1	2	2	5	0
Cataratta traumatica	1	2	2	5	0
Emorragia retinica	1	0	1	2	0
Emorragia vitreale	0	0	1	1	0
Uveite	0	0	1	1	0
Elevata pressione intraoculare	1	0	0	1	0
Papilledema	0	0	0	0	1
Disturbi cardiaci	11	4	10	25	14
Neoplasie (benigne, maligne, non specificate)	11	7	8	26	12
Disturbi del sistema nervoso	10	5	10	25	7
Infezioni e infestazioni	2	7	11	20	5
Lesioni e complicazioni procedurali	10	9	8	27	3
Disturbi gastrointestinali	3	6	5	14	4
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	2	5	5	12	4
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	1	5	3	9	2
Disturbi renali e urinari	2	3	2	7	3
Disturbi vascolari	3	2	2	7	3
Disturbi epatobiliari	1	0	2	3	0

# Revisioni e protocolli Cochrane

## **Eandi 2008 (protocol)**

Eandi CM, Giansanti F, Virgili G. Macular translocation for age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006928. DOI: 10.1002/14651858.CD006928.

## **Evans 2008**

Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD000254. DOI: 10.1002/14651858.CD000254. pub2.

## **Geltzer 2007**

Geltzer A, Turalba A, Vedula SS. Surgical implantation of steroids with antiangiogenic characteristics for treating neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005022. DOI: 10.1002/14651858.CD005022.pub2.

## **Giansanti 2008 (protocol)**

Giansanti F, Eandi CM, Virgili G. Submacular surgery for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006931. DOI: 10.1002/14651858.CD006931.

## **Langelaan 2007**

Langelaan M, van Nispen RMA. Multidisciplinary rehabilitation and monodisciplinary rehabilitation for visually impaired adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD006543. DOI: 10.1002/14651858.CD006543.

## **Vedula 2008**

Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub2.

**Virgili 2006**

Virgili G, Acosta R. Reading aids for adults with low vision. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003303. DOI: 10.1002/14651858.CD003303.pub2.

**Virgili 2007**

Virgili G, Bini A. Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004763. DOI: 10.1002/14651858.CD004763.pub2.

**Wormald 2007**

Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD002030. DOI: 10.1002/14651858.CD002030.pub3.

# Altri riferimenti

## **AACS 2003**

D'Amico DJ, Goldberg MF, Hudson H, Jerdan JA, Krueger S, Luna S, Robertson SM, Russell S, Singerman L, Slakter JS, Sullivan EK, Yannuzzi L, Zilliox P. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD): interim (month 6) analysis of clinical safety and efficacy. *Retina* 2003;23:14-23.

## **AMD SG 1996**

Multicenter ophthalmic and nutritional age-related macular degeneration study-part 1: design, subjects and procedures. Age-related Macular Degeneration Study Group. *J Am Optom Assoc* 1996;67:12-29. Erratum in: *J Am Optom Assoc* 1996;67:256.

## **Anchor Study 2006**

ANCHOR Study: Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.

## **AREDS 2001a**

The Age-Related Eye Disease Study System for Classifying Age-related Macular degeneration from Stereoscopic Color Fundus Photographs: The Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol* 2001;132:668-681.

## **AREDS 2001b**

Age-related Eye Disease Study Research Group. A randomised, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-1436.

## **ATKINS 2004a**

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-1494.

**ATKINS 2004b**

Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW Jr. GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004;4:38.

**Bartsch 1995**

Bartsch DU, Weinreb RN, Zinser G, Freeman WR. Confocal scanning infrared laser ophthalmoscopy for indocyanine green angiography. *Am J Ophthalmol* 1995;120:642-651.

**Bashshur 2007**

Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saab M, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol* 2008;145:249-256. Epub 2007 Dec 11.

**Chamberlin 1989**

Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler SB, Elman MJ, Murphy RP, Flood TP, Hawkins BS, Maguire MG, Fine SL. The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. The Macular Photocoagulation Study Group. *Ophthalmology* 1989;96:1526-1534.

**Drexler 2008**

Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:45-88.

**EDPRG 2004**

The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572.

**Flower 1972**

Flower RW, Hochheimer BF. Clinical infrared absorption angiography of the choroid [letter]. *Am J Ophthalmol* 1972;73:458.



**Fine 1986**

Fine AM, Elman MJ, Ebert JE, Prestia PA, Starr JS, Fine SL. Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Arch Ophthalmol* 1986;104:513-514.

**Focus 2007**

Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, Kotlovker D, Chung CY, Kim RY. FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1532-1542. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2007;125:138.

**Friedman 1999**

Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999;106:1049-1055.

**Fung 2007**

Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-583.

**Gass 1994**

Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:91-111.

**Gelisken 1998a**

Gelisken F, Inhoffen W, Schneider U, et al. Indocyanine green angiography in classic choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:300-303.

**Gelisken 1998b**

Gelisken F, Inhoffen W, Schneider U, et al. Indocyanine green videoangiography of occult choroidal neovascularization: a comparison of scanning laser ophthalmoscope with high resolution digital fundus camera. *Retina* 1998;18:37-43.

### **Grossniklaus 1998**

Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998;126:59-69.

### **Heimes 2008**

Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, Gutfleisch M, Spital G, Bird AC, Pauleikhoff D. Foveal RPE autofluorescence as a prognostic factor for anti-VEGF therapy in exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1229-1234.

### **Holz 1993**

Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, Gross-Jendroska M, Arden GB, Bird AC. Oral zinc-therapy in age-related macular degeneration: a double-blind study (abstract). *German Journal of Ophthalmology* 1993;2:391.

### **Holz 2001**

Holz FG, Bellman C, Staudt S, Schütt F, Völcker HE. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1051-1056.

### **IAE 1995**

The International AMD Epidemiological Study Group. An international classification and grading system for Age-related maculopathy and Age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology* 1995;39:367-374.

### **IVTS 2003**

Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchell P, Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-673.

### **Jager 2004**

Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-698. Review.

**Kaiser 1995**

Kaiser HJ, Flammer J, Stümpfig D, Hendrickson P. Visualin in the treatment of age-related macular degeneration: a pilot study. *Ophthalmologica* 1995;209:302-305.

**Klein 1991**

Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98:1128-1134.

**LAST 2004**

Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky M, Nyland J. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75:216-230.

**Lazic 2007**

Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1179-1185.

**Lim 1997**

Lim JJ, Aaberg TM Sr, Capone A Jr, Sternberg P Jr. Indocyanine green angiography-guided photocoagulation of choroidal neovascularization associated with retinal pigment epithelial detachments. *Am J Ophthalmol* 1997;123:524-532.

**Lim 1995**

Lim JJ, Sternberg P Jr, Capone A Jr, et al. Selective use of indocyanine green angiography for occult choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1995;120:75-82.

**Marina Study 2006**

MARINA Study: Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New Eng J Med* 2006;355:1419-1431.

**Miura 2002**

Miura M, Elsner AE, Beausencourt E, Kunze C, Hartnett ME, Lashkari K, Trempe CL. Grading of infrared confocal scanning laser tomography and video displays of digitized color slides in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:300-308.

**Moorthy 1998**

Moorthy RS, Lyon AT, Rabb MF, et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy of the macula. *Ophthalmology* 1998; 105:1380-1385.

**Newsome 1988**

Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988;106:192-198.

**Pier 2008**

Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.

**Rotterdam 2003**

Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PTVM. The risk and natural course of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:319-326.

**Schmitz-Valckenberger 2008**

Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, P Göbel A, Sehmi K, Fitzke FW, Holz FG, Tufail A. Evaluation of Autofluorescence Imaging with the Scanning Laser Ophthalmoscope and the Fundus Camera in Age-related Geographic Atrophy. *Am J Ophthalmol* 2008;146:183-192.

**Shiraga 1998**

Shiraga F, Ojima Y, Matsuo T, et al. Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondare to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998; 105:662-669

**Slakter 1995**

Slakter JS, Yannuzzi LA, Guyer DR, et al. Indocyanine-green angiography. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6:25-32.

**Slakter 2006**

Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, Marks B, Jerdan J, Sullivan EK, Robertson SM, Slakter JS, Sullins G, Zilliox P. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:3-13. Epub 2005 Dec 20.

**Smith 2001**

Smith W, Assink J, Kein R, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK et al. Risk factors for Age-related Macular Degeneration. Pooled Findings from Three Continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.

**Spaide 1995**

Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15:100-110.

**SST 2000**

Bressler NM, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Sternberg P Jr, Thomas MA. Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number 1. *Am J Ophthalmol* 2000;130:387-407.

**SST 2004**

Hawkins BS, Bressler NM, Bressler SB, Davidorf FH, Hoskins JC, Marsh MJ, Miskala PH, Redford M, Sternberg P Jr, Thomas MA, Toth CA; Submacular Surgery Trials Research Group. Surgical removal vs observation for subfoveal choroidal neovascularization, either associated with the ocular histoplasmosis syndrome or idiopathic: I. Ophthalmic findings from a randomized clinical trial: Submacular Surgery Trials (SST) Group H Trial: SST Report No. 9. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1597-1611. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2005;123:28.

### **Staurenghi 1998**

Staurenghi G, Orzalesi N, La Capria A, Aschero M. Laser treatment of feeder vessels in subfoveal choroidal neovascular membranes. A revisitation using dynamic indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1998;105:2297-2305.

### **Stur 1996**

Stur M, Tittl M, Reitner A, Meisinger V. Oral zinc and the second eye in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1225-1235.

### **TAP 1999**

Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2000;118:488.

### **Uyama 1999**

Uyama M, Matsubara T, Fukushima I, et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1035-1042.

### **Vaclavik 2008**

Vaclavik V, Vujosevic S, Dandekar SS, Bunce C, Peto T, Bird AC. Autofluorescence imaging in age-related macular degeneration complicated by choroidal neovascularization: a prospective study. *Ophthalmology* 2008;115:342-346.

### **VECAT 1999**

Tikellis G, Robman LD, Harper CA, Garrett SK, McNeil JJ, Taylor HR, McCarty CA. The VECAT study: methodology and statistical power for measurement of age-related macular features. Vitamin E, Cataract, and Age-related Maculopathy Study. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:181-194.

### **VIM 2005**

Azab M, Boyer DS, Bressler NM, Bressler SB, Cihelkova I, Hao Y, Immonen I, Lim JI, Menchini U, Naor J, Potter MJ, Reaves A, Rosenfeld PJ, Slakter JS, Soucek P, Strong HA, Wenkster A, Su XY, Yang YC. Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group. Verteporfin therapy of sub-

foveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:448-457.

#### **VIP 2001**

Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report No. 1. *Ophthalmology* 2001;108:841-852.

#### **Vision Study 2006**

VISION Study: Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1508.e1-25. Epub 2006 Jul.

#### **Vujosevic 2007**

Vujosevic S, Vaclavik V, Bird AC, Leung I, Dandekar S, Peto T. Combined grading for choroidal neovascularisation: colour, fluorescein angiography and auto-fluorescence images. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1453-1460.

#### **Weigert 2008**

Weigert G, Michels S, Sacu S, Varga A, Prager F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:356-360.

#### **Yannuzzi 1997**

Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, et al. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:478-485.

#### **Yannuzzi 1998**

Yannuzzi LA, Nogueira FB, Spaide RF, et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy: a peripheral lesion. *Arch Ophthalmol* 1998;116:382-383.

**Zayit-Soudry 2007**

Zayit-Soudry S, Alfasi M, Goldstein M, Moisseiev J, Axer-Siegel R, Pollack A, Yassur Y, Loewenstein A. Variability among retina specialists in evaluating fluorescein angiograms of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:798-803.



# APPENDICE 1

## Ricerche supplementari

Aggiornamento Giugno 2008

### BEVACIZUMAB

**Strategia:** (avastin\* OR bevacizumab) AND (macula\* OR choroid\*) AND (degener\* OR neovascular\* OR “macular degeneration”[Mesh]) Limiti: pubblicazione a partire dal 01/02/2008

**Titoli:** 72

**Articoli completi:** 10

**Studi trovati:** 1

### TRASLOCAZIONE MACULARE E CHIRURGIA SUBMACULARE

**Strategia:** (translocation OR surgery) AND (macula\* OR choroid\*) AND (degener\* OR neovascular\* OR “macular degeneration”[Mesh])

**Titoli:** 2660

**Articoli completi:** 15

**Studi trovati:** 4 (8 articoli)

### CORTICOSTEROIDI

**Strategia:** triamcinol\* AND (macula\* OR choroid\*) AND (degener\* OR neovascular\* OR “macular degeneration”[Mesh])

**Titoli:** 248

**Articoli completi:** 15

**Studi trovati:** 4 (8 articoli)

**6:** *Br J Ophthalmol* 2008 Mar;92(3):356-60.

## STUDI CLINICI RANDOMIZZATI SULL'USO DEL TRIAMCINOLONE (PIÙ ALTRI TRATTAMENTI) VS PLACEBO NELLA CURA DELLA DMLE NEOVASCOALRE

1. Weigert G, Michels S, Sacu S, Varga A, Prager F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:356-60.
2. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, Badia M, Rubio M, Pujol O. Optical coherence tomography analysis of a randomized study combining photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:245-254. Epub 2007 Aug 3.
3. Chaudhary V, Mao A, Hooper PL, Sheidow TG. Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial. *Ophthalmology* 2007;114:2183-2189.
4. Lee J, Freeman WR, Azen SP, Chung EJ, Koh HJ. Prospective, randomized clinical trial of intravitreal triamcinolone treatment of neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Retina* 2007;27:1205-1213.
5. Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Periocular Corticosteroids, Photodynamic Therapy (NAPP) Trial Research Group, Gilson MM, Bressler NM, Jabs DA, Solomon SD, Thorne JE, Wilson DJ. Periocular triamcinolone and photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1713-1721.
6. Hahn R, Sacu S, Michels S, Varga A, Weigert G, Geitzenauer W, Vécsei-Marlovits P, Schmidt-Erfurth U. [Intravitreal bevacizumab versus verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in patients with neovascular age-related macula degeneration]. *Ophthalmologie* 2007;104:588-593.

7. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, Badia M, Rubio M, Pujol O. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2006;113:2243-2250. Epub 2006 Sep 25.
8. Agurto-Rivera R, Diaz-Rubio J, Torres-Bernal L, Macky TA, Colina-Luquez J, Papa-Oliva G, Jager RD, Martinez-Jardon S, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H. Intravitreal triamcinolone with transpupillary therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. A randomized controlled pilot study [ISRCTN74123635]. *BMC Ophthalmol* 2005;5:27.
9. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchell P, Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-673.
10. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-250.



# Glossario

DMLE:	Degenerazione Maculare Legata all'Età.
SCR:	Studi Clinici Randomizzati.
RR:	Rischio Relativo.
OR:	Odds Ratio.
95%CI:	Intervallo di Confidenza del 95%.
CNV:	Choroidal Neovascularization o Neovascolarizzazione Coroideale.
EPR:	Epitelio Pigmentato Retinico.
AREDS:	The Age-Related Eye Disease Study.
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
NICE:	National Institute of Clinical Excellence.
PDT:	Terapia fotodinamica (photodynamic therapy).
MARINA:	The Minimally classic/occult trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration.
ANCHOR:	Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration Study.
FOCUS:	Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration Study.
PIER:	Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age related macular degeneration.
VEGF:	Vascular endothelial growth factor.
EMEA:	The European Medicines Agency.
TAP:	Treatment of Age Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy investigation Study.
VIP:	The Verteporfin in Photodynamic Therapy trial.
VIM:	The Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group.
VIO:	The Verteporfin in Occult CNV trials.
IVTS:	Intravitreal injection of triamcinolone acetonide Study.
AACS:	The Anecortave Acetate Clinical Study.
SST:	Submacular Surgery Trial.
AMDSDG:	Age-Related Eye Disease Study.
VECAT:	The Vitamin E, Cataract and Age-related Maculopathy Study.
LAST:	Lutein Antioxidant Supplementation Trial.





Coordinamento Organizzativo

Science  Promotion

ISBN 978-88-86193-77-1