



edra

wet-AMD: dagli Studi clinici alla Pratica clinica

Sintesi del percorso di discussione clinica sul territorio

Editors

Claudio Azzolini

Giuseppe De Crecchio

con un unrestricted grant di

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS



Wet-AMD: dagli Studi clinici alla Pratica clinica

**Sintesi del percorso
di discussione clinica sul territorio**

Editors

Claudio Azzolini

Giuseppe De Crecchio

edra



Copyright © 2014 by EDRA LSWR S.p.A.

EDRA LSWR S.p.A.
Via G. Spadolini 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.303

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Stampa: Vela Web Srl – Via Copernico 8, 20082 Binasco (MI)

Edizione riservata per i Sigg. Medici

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire.

Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo “stato dell’arte”, come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l’avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d’impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l’Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall’evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l’impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresta ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l’attualità e l’esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di dicembre 2014



Ringraziamenti

Questa pubblicazione è il frutto di una serie di incontri, che si sono svolti tra aprile e giugno 2014 su tutto il territorio nazionale, sul delicato tema della gestione del paziente affetto da wet-AMD, che hanno coinvolto 68 clinici, esperti oftalmologi e 10 chairmen.

Gli Editors desiderano ringraziare i chairmen e i partecipanti agli incontri territoriali che, attraverso il loro dibattito, hanno permesso lo sviluppo dei contenuti di questo fascicolo.

Un particolare ringraziamento è rivolto al dott. Alfredo Pece che ha contribuito alla revisione dei contenuti di questa pubblicazione editoriale.

IL GRUPPO DI LAVORO “Wet-AMD:
dagli Studi clinici alla Pratica clinica” è costituito da

Editors

Claudio Azzolini

Direttore della Clinica Oculistica,
Dipartimento di Scienze Morfologiche
e Chirurgiche, Scuola di Specializzazione
in Oftalmologia, Università degli Studi
dell’Insubria, Varese

Giuseppe De Crechio

Professore Associato, Direttore della
Scuola di Specializzazione in Oftalmologia,
Dipartimento di Neuroscienze, Scienze
Riproduttive e Odontostomatologiche,
Università degli Studi di Napoli Federico II

Chairmen

Teresio Avitabile

Professore Ordinario di Malattie
dell’Apparato Visivo dell’Università
di Catania

Maurizio Battaglia Parodi

Dipartimento di Oftalmologia Università
Vita-Salute, Istituto Scientifico San Raffaele,
Milano

Vito Belloli

Direttore S.C. Oculistica, Presidio
Ospedaliero di Borgomanero, NO

Alfonso Giovannini

Direttore della Clinica Oculistica,
AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Alfredo Greco

Direttore di Struttura Complessa
di Oftalmologia, Azienda Ospedaliera
Universitaria San Giovanni di Dio
e Ruggi d’Aragona, Salerno

Ugo Introini

Responsabile Servizio Retina Medica -
Maculopatie Dipartimento di Oftalmologia,
Università Vita-Salute, Istituto Scientifico
San Raffaele, Milano

Angelo Minella

Medico Oculista (UOC), Policlinico
Agostino Gemelli, Università Cattolica
del Sacro Cuore, Roma

Massimo Nicolò

Clinica Oculistica, Università di Genova

Alfredo Pece

Direttore UO di Oculistica, Azienda
Ospedaliera di Melegnano, Milano

Andrea Romani

Direttore UO Complessa di Oftalmologia,
USL 8 Prov. di Arezzo

Contributors

- Alfieri Maria Cristina**, Napoli
Altimari Simona, Roma
Arnone Roberto, Milano
Battista Clara, Arezzo
Bocca Lidia, Sestri Ponente (GE)
Castellani Paola, Milano
Catarinelli Giovanni, Roma
Cennamo Gilda, Napoli
Cesarini Marco, Bergamo
Ciccarelli Luigi, Fermo
Ciucci Francesco, Roma
Coggiola Andrea, Alessandria
Comi Natalia, Bergamo
Contento Francesco, Roma
D'Alessio Anna Cristina, Napoli
D'Altobrando Edmondo, Teramo
De Angelis Vincenzo, Napoli
De Benedetto Umberto, Milano
De Molfetta Massimo, Tradate (MI)
Dolce Stefano, Trapani
Fencia Vito, Roma
Ferraris Mauro, Novara
Ferro Maria Elena, Zingonia (BG)
Filiberti Eliana, Savona
Fontana Piero, Seriate (BG)
Fortini Enzo Maria, Milano
Haka Gentiana, Siena
Ghini Carlo, Albenga (SV)
Giacomelli Giovanni, Firenze
Giustolisi Lia, Roma
Gomasca Silvia, Desio (MI)
Invernizzi Tommaso, Bergamo
La Rocca Giorgio, Prato
Levi Grazia, Cremona
Lippera Stefano, Fabriano (AN)
Lizzano Mirella, Paderno Dugnano (MI)
Loda Andrea, Ome (BS)
Maestroni Luca, Monza
Manzi Gianluigi, Napoli
Marino Clara, Catania
Martone Gianluca, Siena
Mele Ruggero, Empoli (FI)
Migliavacca Luca, Milano
Minervino Luigi, Vimercate (MI)
Minicucci Giuseppe, Domodossola
Musso Caterina, Lavagna (GE)
Pensa Maurizio, Avellino
Pescetti Luigi, Biella
Pinackatt Joseph Sajish, Brescia
Porciello Alfonso, Napoli
Porrini Giulio, Fermo
Reibaldi Michele, Catania
Romanazzi Filippo, Abbiategrasso (MI)
Rossiello Marco, Macerata
Sadino Fabio, Milano
Saija Aldo, Bergamo
Salvatori Emanuela, Massa e Carrara
Sartini Maria Sole, Pisa
Savastano Cristina, Roma
Sbrocca Michele, Fabriano (AN)
Scatassi Ilaria, Novi Ligure (AL)
Schmidt Michele, Busto Arsizio (MI)
Stella Giuseppe, Ragusa
Terragna Francesco, Genova
Torrielli Stefano, Casale Monferrato (GE)
Vadalà Maria, Palermo
Vignali Flavio Maria, Vercelli
Vingolo Enzo Maria, Terracina (LT)

Sommario

PRESENTAZIONE

Il progetto “Wet-AMD: dagli Studi clinici alla Pratica clinica”. Obiettivi e struttura	9
------------------------------------------------------------------------------------------------	---

SEZIONE 1

LE TEMATICHE DEL PROGETTO

Introduzione	11
Fisiopatologia della degenerazione maculare legata all'età (AMD)	12
Impatto della AMD sulla “qualità della vita”	14
Prevalenza, incidenza ed evoluzione della AMD	15
Diagnostica	17
▶ Acutezza visiva (AV)	18
Trattamento della AMD neovascolare	20
▶ Fotocoagulazione laser	20
▶ Terapia fotodinamica	20
▶ Inibitori del <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF)	20
– Pegaptanib	21
– Bevacizumab	21
– Ranibizumab	21
– Aflibercept	23
– Farmaci anti-VEGF a confronto	24
Schemi di trattamento a confronto	25
▶ Trattamento fisso mensile	26
▶ Trattamento fisso bimestrale	26
▶ Trattamento fisso trimestrale	26
▶ Trattamento al bisogno o <i>Pro Re Nata</i> (PRN)	26
▶ <i>Treat-and-extend</i>	28
Pazienti “responder” e “non responder”	29
L'importanza dei programmi di <i>screening</i> e di un trattamento tempestivo	30
Bibliografia	32

SEZIONE 2**I RISULTATI DEL QUESTIONARIO**

Le opinioni del territorio	33
▶ Il progetto.	33
Profilo dei medici partecipanti	34
Concetti emersi	35
Considerazioni conclusive	39

Presentazione

IL PROGETTO “WET-AMD: DAGLI STUDI CLINICI ALLA PRATICA CLINICA”. OBIETTIVI E STRUTTURA

Il progetto editoriale “Wet-AMD: dagli Studi clinici alla Pratica clinica”, di cui il presente fascicolo rappresenta la sintesi, è nato con l’obiettivo di creare un momento di confronto aperto tra specialisti oftalmologi nella delicata gestione dei pazienti affetti da degenerazione maculare legata all’età (AMD - *Age related Macular Degeneration*).

La struttura, l’evoluzione e le tematiche discusse sono state sviluppate e validate dai professori Claudio Azzolini (VA) e Giuseppe De Crecchio (NA), Direttori scientifici del progetto, e si sono concretizzate in 10 incontri locali che si sono svolti da aprile a giugno 2014 sul territorio nazionale con il coinvolgimento di 68 clinici, esperti oftalmologi, e 10 chairmen.

Gli incontri hanno permesso di condividere le conoscenze scientifiche e cliniche della patologia, ponendo a confronto le diverse strategie introdotte nelle varie strutture in cui operano quotidianamente i clinici che devono far fronte alle crescenti problematiche gestionali con sforzi ed energie sempre maggiori. Nel corso degli eventi è stato inoltre sottoposto ai partecipanti un questionario mirato sulla pratica clinica, allo scopo di ottenere dati precisi sulle opinioni dei presenti.

Il presente fascicolo riassume i dati emersi nel corso dei meeting locali e si pone l’obiettivo di sottolineare l’importanza di un trattamento precoce e di un monitoraggio frequente soprattutto nei primi mesi di trattamento per poter ottenere risultati migliori in termini di acutezza visiva (AV) e, di conseguenza, di qualità della vita e di condividere come l’aspetto psicologico stia assumendo un ruolo preponderante rispetto al passato. Inoltre gli incontri sono stati occasione per confrontarsi in merito alla gestione organizzativa dei pazienti, a fronte di una prevalenza e incidenza della patologia in continua crescita, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione. Sono stati discussi approcci diversi, fino a condividere la necessità che le società scientifiche intervengano per uniformare i percorsi diagnostici e terapeutici, indicando le *best practice* da adottare per una corretta gestione del paziente. È stata inoltre fortemente caldeggiata la realizzazione di campagne di informazione per i cittadini e programmi di *screening*, da realizzarsi, si è detto, con la collaborazione delle associazioni di pazienti o di associazioni di sostegno alla cittadinanza: il primo passo verso il successo per una patologia come la degenerazione maculare legata all’età è riconoscere correttamente i sintomi della malattia a più livelli (cittadino; medico di medicina generale; specialista) per intervenire il più precocemente possibile e tradurre queste azioni in una ulteriore riduzione della percentuale di popolazione affetta da cecità legale.

Nella prima parte del fascicolo vengono descritti i temi trattati, nella seconda parte sono riportati gli *output* derivanti dai pareri espressi dai partecipanti al progetto e i dati raccolti dalle risposte ai questionari sottoposti durante gli incontri sul territorio.

Le tematiche del progetto

INTRODUZIONE

La degenerazione maculare legata all'età (AMD - *Age-related Macular Degeneration*) è una patologia severa e rappresenta nel mondo occidentale la causa principale di cecità nei soggetti di età superiore a 50 anni. La prevalenza della malattia varia da 1,6% nei soggetti con un'età compresa fra i 52 e 64 anni a 27,9% nelle persone con più di 75 anni. È caratterizzata da un vasto spettro di eventi clinici e patologici che esordiscono con la formazione di depositi pallidi giallastri chiamati *drusen* e proseguono con la degenerazione dell'epitelio pigmentato retinico (EPR; in inglese RPE - *Retinal Pigment Epithelium*), le neovascolarizzazioni coroideali (CNV - *Choroidal Neovascularization*) e la degenerazione maculare disciforme.

Esistono due forme di AMD, una definita non neovascolare (secca o atrofica) e una definita neovascolare (umida o essudativa). Anche se la forma umida è la meno frequente, è responsabile di circa l'80-90% dei casi di grave perdita della vista. I soggetti affetti presentano una AMD caratterizzata da neovascolarizzazione coroideale (CNV), denominata anche degenerazione maculare senile neovascolare [1]. Negli ultimi 25 anni si è assistito a notevoli cambiamenti nel campo della gestione delle patologie della retina, in modo particolare nel campo della degenerazione maculare senile: la terapia si è evoluta, allontanandosi progressivamente dalla terapia laser e arrivando alla terapia basata su iniezioni intravitreali (IVT - *IntraVitreous Injection*) di agenti anti-fattore di crescita (anti-VEGF), in gran parte guidati da esami di tomografia a coerenza ottica. Notevoli passi avanti sono stati fatti nella ricerca dei meccanismi di base del processo angiogenico, dimostrando che fattori angiogenici quali il VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*, fattore di crescita dell'endotelio vascolare) ed il FGF (*Fibroblast Growth Factor*, fattore di crescita dei fibroblasti), giocano un ruolo importante nella patogenesi della degenerazione maculare senile in quanto stimolano la neovascolarizzazione. Il VEGF è un polipeptide che esercita un potente effetto mitogeno sulle cellule endoteliali, stimola la loro proliferazione e aumenta la permeabilità vasale, fosforilando e rendendo più lasse le proteine di giunzione delle cellule endoteliali. L'impiego di farmaci che bloccano l'attività del VEGF (anti-VEGF) tramite iniezioni intravitreali costituisce oggi la terapia di riferimento nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età [1].

A partire dall'anno 2000 nel Regno Unito è stato introdotto un programma di *screening* della retinopatia diabetica coordinato a livello nazionale, che sottolinea come l'onere della cecità possa essere ridotto ed ha rafforzato l'importanza di programmi di *screening* dedicati, sottolineando come un intervento precoce rappresenti la più efficace strategia per ridurre la cecità, qualunque ne sia la causa. I futuri progressi nella diagnostica per immagini della retina, la

genetica e la farmacologia, permetteranno di migliorare ulteriormente i risultati per i pazienti: la prossima sfida per gli oculisti specializzati in retina medica sarà affrontare il sempre crescente carico di lavoro, dovuto ad una maggiore diffusione delle patologie della retina, applicando quotidianamente il concetto di “trattamento personalizzato”, oggi sempre più richiesto e reso disponibile anche dai recenti progressi medici [2].

FISIOPATOLOGIA DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETA (AMD)

La degenerazione maculare legata all'età (AMD) è la principale causa di cecità legale nei soggetti d'età superiore ai 50 anni nei Paesi industrializzati. È una malattia degenerativa multifattoriale che colpisce la macula, vale a dire la porzione della retina più importante in quanto sede della visione distinta. La AMD insorge quando le porzioni della retina responsabili della nutrizione dei coni e dei bastoncelli e dell'eliminazione dei prodotti del metabolismo perdono di efficacia nello svolgimento di queste funzioni a causa dei processi di invecchiamento. Di conseguenza i fotorecettori si deteriorano e muoiono, causano la perdita della visione nella parte centrale del campo visivo, la macula, più delicata e sensibile, lasciando però intatta la visione periferica. Nella maggior parte dei casi si tratta di una malattia progressiva che spesso colpisce entrambi gli occhi, generalmente a distanza di pochi anni uno dall'altro. La sede anatomica in cui si sviluppano gli eventi patologici che caratterizzano la AMD è rappresentata dal complesso retina esterna-coriocapillare [3].

In questa sede si verificano gli eventi più importanti per il ciclo della visione che vede coinvolti i fotorecettori (coni e bastoncelli) e l'epitelio pigmentato retinico (EPR), importante nel garantire il corretto funzionamento del ciclo visivo. Uno degli eventi più importanti è rappresentato dall'eliminazione continua di frammenti apicali dei segmenti esterni dei fotorecettori che vengono fagocitati dall'EPR e degradati enzimaticamente. Tale processo di eliminazione e rinnovamento dei segmenti esterni dei fotorecettori avviene per tutta la vita ma con l'avanzare degli anni perde di efficacia, provocando l'inizio del fenomeno di alterazione degli strati retinici esterni: si accumulano depositi di lipofusina, derivata dalla perossidazione dei lipidi cellulari conseguentemente a fenomeni di autossidazione o di esposizione ai radicali liberi dell'ossigeno (ROS), generati dalla continua esposizione alla luce e all'alta concentrazione di ossigeno. Pertanto lo stress ossidativo è ritenuto un'importante causa della degenerazione maculare senile. L'EPR alterato e gli strati sottostanti della coriocapillare possono andare incontro a un processo di atrofia (AMD di tipo secco) oppure promuovere la proliferazione vasale con formazione di nevasi sottoretinici provenienti dalla coroide (AMD di tipo umido) [3].

La AMD è suddivisa in due tipi:

1. **AMD secca**, detta anche non neovascolare, non essudativa, a carta geografica o atrofica, di Biber-Haab-Dimmer; è caratterizzata da un assottigliamento progressivo della retina centrale, che, scarsamente nutrita dai capillari, muore;
2. **AMD umida**, detta anche neovascolare, essudativa, disciforme o sierosa, di Junius-Kuhnt [3].

I quadri clinici possono presentarsi con varie manifestazioni:

- *Drusen, o corpi colloidali*, sono formazioni degenerative di colore giallastro e forma rotondeggiante presenti soprattutto al polo posteriore. Istologicamente si distinguono in *drusen dure* (caratteristicamente piccole e a margini netti) e *drusen soffici* (margini non ben definiti, che tendono a confluire e a diventare più grandi). Le *drusen* possono rimanere invariate per anni, non dando alcun segno clinico, oppure evolvere verso la forma atrofica o quella essudativa.
- *Atrofia a carta geografica o atrofia areolare* si presenta invece come una o più chiazze di colorito chiaro che lasciano intravedere i grossi vasi coroideali. Le lesioni tendono a ingrandirsi col tempo e a confluire fino ad assumere una forma circolare, ovale o policiclica con margini regolari [3].

La forma secca è molto più comune della forma umida e costituisce approssimativamente l'80% dei casi di AMD. La AMD umida è caratterizzata da neovascolarizzazione coroideale (CNV), cioè dalla formazione di nuovi vasi sanguigni anomali che provengono dalla sottostante coriocalpillare e proliferano, attraverso rotture della membrana di Bruch, nello spazio sottoretinico e nello spazio intraretinico (rispettivamente neovascolarizzazione sottoretinica "occulta" o intraretinica "manifestata"). Questi nuovi vasi sanguigni sono fragili e perdono sangue e liquidi che possono portare al distacco dell'epitelio pigmentato retinico e/o della retina neurosensoriale, al danno degli strati retinici più esterni fino alla formazione di una cicatrice maculare fibrovascolare [3].

Un'ulteriore classificazione è quella A.R.E.D.S. (*Age-Related Eye Disease Study*) che prende in considerazione il numero e la dimensione delle *drusen* e/o la presenza di alterazioni dell'epitelio pigmentato retinico (ipo/iperpigmentazione). Sulla scorta di questa classificazione l'AMD viene distinta in:

- **Early AMD:** poche *drusen* di diametro intermedio; anomalie pigmentarie quali ipo/iperpigmentazione.
- **Intermediate AMD:** almeno una *drusen* di diametro largo; numerose *drusen* di diametro intermedio; atrofia a carta geografica che non si estende al centro della macula.
- **Advanced Non-neovascular AMD:** *drusen* e atrofia a carta geografica che si estende al centro della macula.
- **Advanced Neovascular AMD:** neovascolarizzazione coroideale con una qualsiasi delle possibili sequele quali edema, emorragia, distacco epitelio pigmentato retinico, cicatrice fibrosa.

Nella forma neovascolare l'evoluzione è generalmente più rapida e grave e costituisce la causa dell'80-90% dei casi di ipovisione o cecità. Lo stadio terminale è caratterizzato dalla formazione di una cicatrice disciforme. La fase delle *drusen* è generalmente asintomatica e senza riduzione del visus. A volte si può presentare con una modica distorsione delle immagini, soprattutto delle linee rette (metamorfopsie). La forma umida è invece caratterizzata da una diminuzione dell'acutezza visiva (AV), metamorfopsie e scotoma centrale (cioè zona cieca centrale nel campo visivo, con difficoltà di lettura e del riconoscimento delle fisionomie). Per la forma secca si riscontrano gli stessi sintomi della forma umida, ma meno accentuati, con evoluzione più lenta. Tra i sintomi accessori vanno invece menzionati una aumentata sensibilità alla luce forte, diminuita sensibilità al contrasto, diminuita visione dei colori e fotopsie (sfarfallii o lampi luminosi). I sintomi, se presenti

in un solo occhio, possono passare inosservati, mentre sono prontamente recepiti quando l'affezione colpisce di seguito il secondo occhio. La AMD è una condizione estremamente frustrante in quanto crea notevoli difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane: rende difficile scrivere, leggere, guidare e riconoscere i volti. Può risultare difficoltoso vedere gli oggetti sotto una forte luce solare e l'adattamento dalla condizione di buio a quella di luce [3].

IMPATTO DELLA AMD SULLA “QUALITÀ DELLA VITA”

Data la crescente importanza di integrare le diagnosi con valutazioni sulla “qualità della vita” nella pratica medica in generale, data la crescente prevalenza di AMD a causa del generale invecchiamento della popolazione di oggi e il pesante fardello di questa malattia, è fondamentale comprendere l'impatto della AMD sulla qualità della vita e migliorare la misurazione del QoL (*Quality of Life*) nel contesto della pratica oftalmologica [4].

È stato documentato che, rispetto a persone non affette da degenerazione maculare e normovedenti, coloro che risultano ipovedenti, evidenziano una significativa riduzione delle qualità della vita [5], che si manifesta come una maggiore dipendenza sociale, una difficoltà a condurre la normale vita quotidiana (**Figura 1**), un'alta incidenza di depressione clinica, un aumento del rischio di cadute, un inserimento prematuro in case di cura e, in situazioni particolarmente estreme e compromesse, anche il suicidio. L'abbattimento della qualità della vita per questi pazienti è stato fino ad oggi fortemente sottovalutato: i pazienti soffrono di una moltitudine di problemi visivi come la riduzione centrale dell'acutezza visiva (AV), visione dei colori alterata, diminuita sensibilità al contrasto e metamorfopsia. Mentre normalmente la visione periferica risulta inalterata, le alterazioni visive possono compromettere la capacità di svolgere la maggior parte delle attività della vita quotidiana, rendendo difficile condurre una vita indipendente. In particolare è colpita la visione centrale, necessaria per attività come la lettura, la guida e il riconoscimento facciale.

Fin dai primi mesi di insorgenza della patologia possono comparire i primi sintomi della compromissione visiva con effetti di sfocatura e distorsione della visione centrale: è proprio

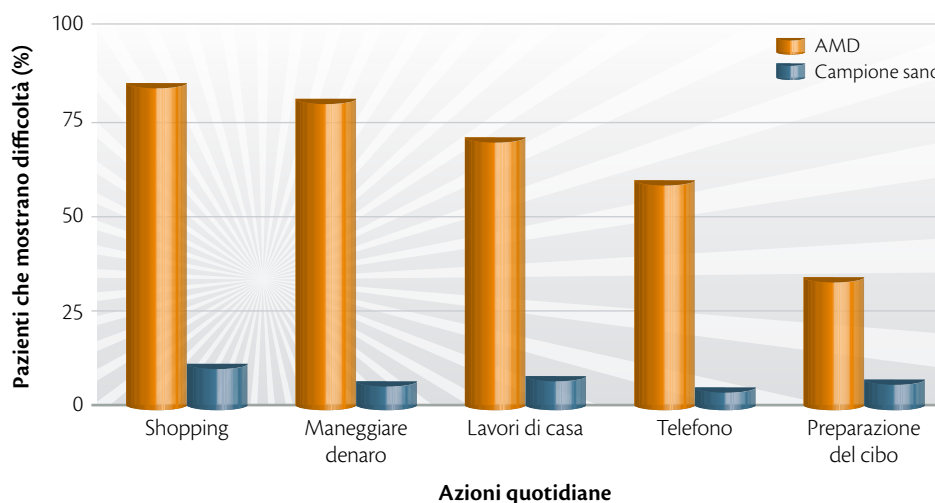


FIGURA 1. La perdita di visione centrale associata all'AMD, ha conseguenze devastanti sull'abilità [5].

il progressivo deterioramento della visione centrale che impatta profondamente sulla qualità della vita. I pazienti affetti da *Early AMD* riportano normalmente sintomi lievi di visione distorta, che ha un impatto minimo sulla loro qualità della vita. Pazienti con malattia moderatamente grave (*Intermediate AMD*) in un occhio hanno spesso difficoltà a leggere caratteri piccoli ma mantengono un campo visivo accettabile. Al contrario, i pazienti nei quali la degenerazione colpisce entrambi gli occhi, riportano una forte riduzione della qualità della vita a causa della scarsa capacità di riconoscimento facciale, difficoltà a scrivere o leggere caratteri piccoli e la compromessa capacità di svolgere attività della vita quotidiana. I pazienti con malattia in fase avanzata (*Advanced AMD*), hanno una qualità di vita molto scarsa a causa della visione centrale gravemente colpita e AV estremamente ridotta, arrivando ad avere difficoltà anche a distinguere i colori. Dagli studi clinici emerge che un paziente sano ha un valore della qualità della vita pari al 63% mentre per un paziente affetto da *Advanced AMD* questo valore scende drasticamente al 17%, paragonabile ai valori di qualità della vita riportati da pazienti affetti da malattie sistemiche come il cancro o successive a cardiopatia ischemica od ictus. Valutare l'impatto della malattia sulla qualità della vita è una parte importante della gestione del paziente [6].

PREVALENZA, INCIDENZA ED EVOLUZIONE DELLA AMD

Dagli studi fino ad oggi condotti emerge una sostanziale omogeneità dei dati di prevalenza e incidenza della AMD nei diversi Paesi del mondo [3]. La rilevanza o peso, di una malattia dal punto di vista della salute pubblica, dipende dall'incidenza della malattia stessa, dall'impatto della malattia sulla vita delle persone che colpisce e l'impatto dei costi sul servizio sanitario nazionale (SSN). In sostanza, la corretta valutazione dell'impatto socio-economico di una patologia, permette di stabilire quale sia il carico totale di una malattia e la sua rilevanza per la salute pubblica: dal punto di vista dell'incidenza, è chiaro che la AMD è un importante problema di salute pubblica [4] e l'incidenza di tutte le forme tardive di AMD (atrofica o essudativa) aumenta in modo significativo con l'età, oltre a rappresentare la principale causa di grave perdita dell'AV e di cecità legale nella popolazione occidentale di età superiore ai 65 anni. Numerosi studi epidemiologici mostrano una variabilità di prevalenza e incidenza delle forme di AMD in rapporto a etnia, razza, distribuzione geografica, alla diversità dei sistemi di classificazione utilizzati, alla varietà dei fattori genetici della popolazione in studio (**Figura 2**) [7].

Un recente studio europeo (EUREYE: *The European Eye Study*) è stato condotto con l'obiettivo di stimare la prevalenza della AMD tra la popolazione anziana europea. Hanno aderito al progetto sette Paesi (Norvegia, Estonia, Regno Unito, Francia, Italia, Grecia e Spagna). Compito d'ogni centro era reclutare dalle 800 alle 900 persone d'età ≥ 65 anni. Sono state considerate le fotografie dei fondi oculari di 4.753 soggetti. L'AMD avanzata (neovascolare o atrofica) era presente nel 3,32% (IC 95%: 2,52-4,13) della popolazione. La prevalenza dell'AMD neovascolare in almeno uno dei due occhi, era del 2,29% (IC 95%: 1,73%-2,86%): 8 persone avevano atrofia geografica in un occhio e AMD neovascolare nell'altro, 101 persone solo AMD neovascolare (40 bioculare e 61 monoculare); in 33 casi erano presenti entrambe le forme nello stesso occhio. Il braccio italiano in particolare era costituito da 605 anziani con una prevalenza dell'AMD avanzata pari al 3,68% (IC 95%: 2,17-5,18). Questi dati sono confermati anche dal *Rotterdam Study*

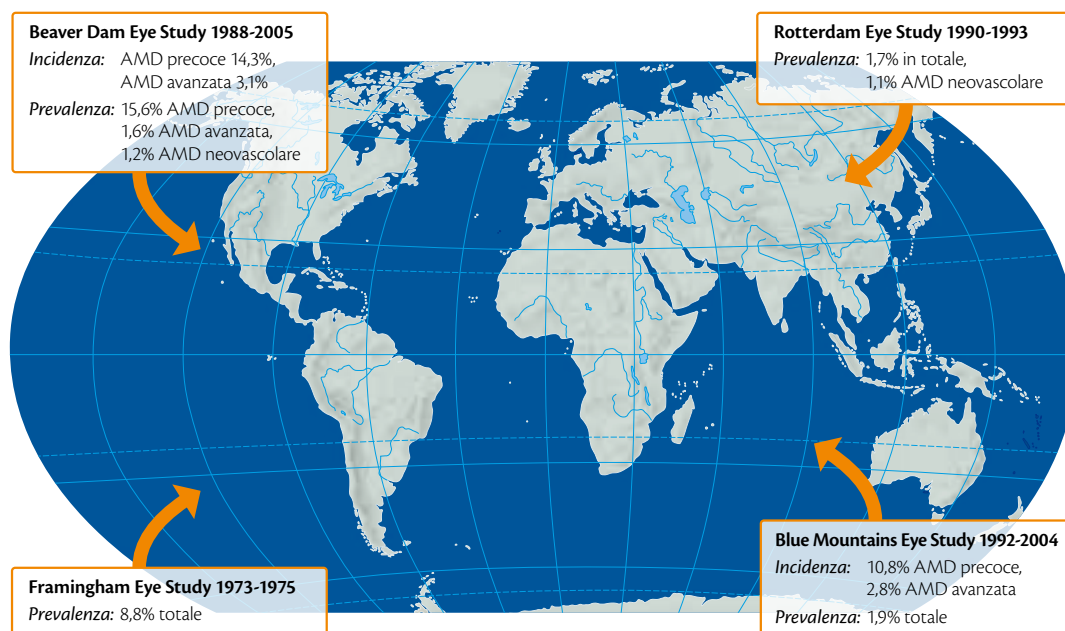
(6.251 partecipanti di età compresa tra 55 e 98 anni) dal quale si evince che la prevalenza della AMD varia dallo 0,2% al 11% rispettivamente nei soggetti di età comprese nelle classi 55-64 e ≥ 85 anni, mentre la prevalenza della forma neovascolare variava nelle stesse classi da 0,1% a 7,4% [4]. Sebbene nella popolazione italiana siano stati fino ad ora condotti un limitato numero di studi, indaganti la prevalenza e/o l'incidenza della AMD, in particolare si calcola che la AMD colpisca circa un milione di italiani. Di questi, 200.000-300.000 sono rappresentati dalla forma avanzata neovascolare o atrofica [7].

Le prevalenze riscontrate nello studio europeo risultano comparabili con quelle derivanti da analisi condotte in America.

Nel 2004, il "Eye Diseases Prevalence Research Group" ha infatti realizzato una metanalisi di sette studi (*Bardados Eye Study, Beaver Dam Eye Study, Baltimore Eye Survey, Blue Mountains Eye Study, Vision Impairment Project, Rotterdam Study e Salisbury Eye Evaluation Project*) indaganti la prevalenza delle diverse forme di AMD. Il numero di malati di AMD con forma neovascolare si era stimato essere nel 2000 pari a 1,22 milioni. Gli stessi autori hanno poi previsto che si assisterà a un sostanziale incremento del numero dei malati di AMD maggiore del 50%: dai 1.75 milioni del 2000 ai 2.95 milioni del 2020 negli USA [3].

Da una revisione dei dati di letteratura, pubblicata da Wang et al. nel 2014 [8], si evince che oggi circa il 9% della popolazione mondiale è affetto da AMD e si stima che il numero dei malati salirà a circa 196 milioni nel 2020 e 288 milioni nel 2040. Dalla metanalisi emerge che la forma precoce della degenerazione maculare è maggiormente presente in Europa, meno in Asia e Africa, ma che la diffusione della forma avanzata è simile nei diversi continenti, sebbene la popolazione asiatica mostri una maggiore propensione, quantunque non statisticamente significativa, a sviluppare la forma essudativa o neovascolare rispetto alla razza caucasica. Dalla metanalisi non emerge alcuna evidenza di genere e nessuna differenza in termini di prevalenza delle varie forme di malattia in base al sesso di appartenenza.

FIGURA 2.
Rappresentazione globale dei dati di prevalenza e incidenza per la AMD [7].



Le tendenze e le differenze tra le Regioni sono principalmente dovute alla struttura e alla stima della progressione demografica della popolazione sulla base dei dati di proiezione dell'aumento della popolazione e dell'invecchiamento diffusi dalle Nazioni Unite. La differenza di sviluppo della malattia nelle diverse aree geografiche è anche dovuta alla sconcertante realtà che più di due terzi dei pazienti affetti da AMD in Asia, Africa e America Latina potrebbero non avere accesso alle terapie anti-angiogenesi ora ampiamente utilizzate in Nord America e in Europa [8]. Le analisi condotte hanno consentito di stilare una proiezione di aumento della prevalenza della malattia per Regione e per tipo (**Figura 3**): si stima che a livello mondiale il numero di casi di AMD nel 2020 sarà di 196 milioni (95% CI 140-261), salendo a 288 milioni (205-399) nel 2040, con il maggior numero di casi in Asia (113 milioni nel 2040). L'Europa dovrebbe essere seconda con un numero di casi previsti (69 milioni nel 2040), seguita da Africa (39 milioni), America Latina e Caraibi (39 milioni), Nord America (25 milioni) e Oceania (2 milioni) [8].

DIAGNOSTICA

L'approccio diagnostico alla AMD prevede la valutazione dell'acutezza visiva (AV), l'esame del fundus oculare, la fluorangiografia (FA) e la tomografia a coerenza ottica (OCT) per la diagnosi definitiva e la caratterizzazione delle lesioni [1]. In alcuni casi, l'effettuazione di un test preliminare, il **test di Amsler**, consente una rapida individuazione di un problema maculare da sottoporre a successivo approfondimento diagnostico. Il test di Amsler, proprio in virtù della sua semplicità di esecuzione, viene anche utilizzato nel *follow-up* del trattamento poiché permette allo stesso paziente di rilevare facilmente cambiamenti del visus. A completamento dell'iter diagnostico è prevista anche la valutazione della sensibilità al contrasto [9].

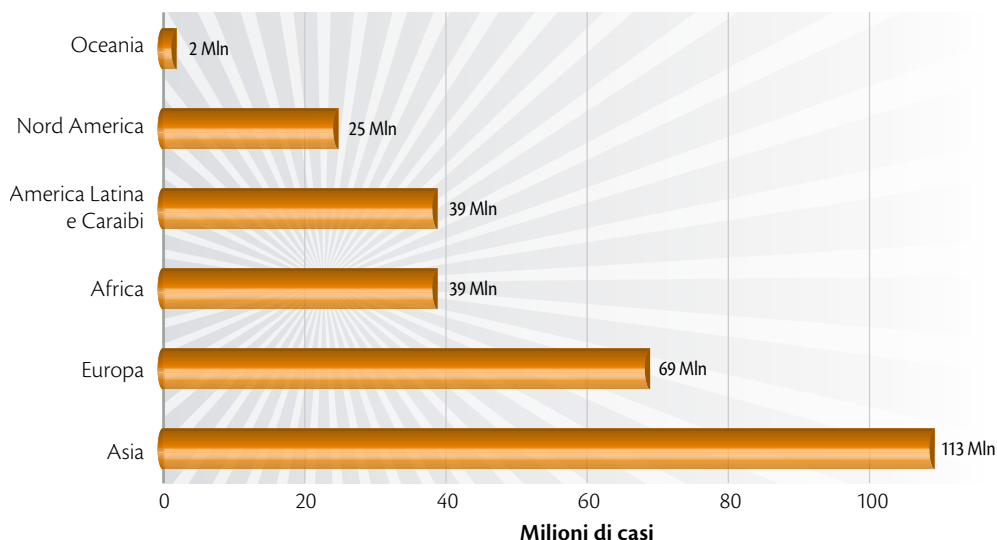


FIGURA 3. Stima dell'aumento globale della prevalenza di pazienti affetti da AMD nel 2040 (dati rilevati dalla letteratura) [8].

Acutezza visiva (AV)

In base al tipo di stimoli visivi usati si possono riconoscere almeno quattro tipi fondamentali di acutezza visiva:

1. **l'acutezza di visibilità** nella quale si tratta di accertare o escludere la presenza di un oggetto;
2. **l'acutezza di risoluzione** nella quale si tratta di percepire i dettagli di un oggetto;
3. **l'acutezza di localizzazione** nella quale si valuta la localizzazione spaziale relativa di due oggetti;
4. **l'acutezza di ricognizione o morfoscopica** nella quale si vanno a riconoscere le caratteristiche o la forma di un oggetto.

L'acutezza visiva è rilevata con gli **ottotipi**, strumenti che possono essere raggruppati in diverse categorie a seconda che impieghino le lettere dell'alfabeto (come la tavola di Snellen o l'ottotipo ETDRS) o i numeri, i simboli (e di diverso tipo: Albini, Snellen, Tumbling, Pgluger, Clandolt) o le griglie e le scacchiere. Le lettere maiuscole dell'alfabeto sono gli elementi più diffusamente impiegati negli ottotipi. L'acutezza visiva misurata con le lettere rappresenta l'acutezza di ricognizione, la quale si fonda, oltre che sull'acutezza di visibilità, di risoluzione e di localizzazione, anche sul concorso di altri fattori di carattere percettivo e cognitivo [9].

Le tavole ottotipiche di più comune impiego sono la tavola classica di Snellen e l'ottotipo ETDRS; nel contesto italiano, nonostante la migliore accuratezza dell'ottotipo ETDRS, le tavole Snellen continuano a essere frequentemente impiegate [9]. Utilizzando le **tavole di Snellen** l'acutezza visiva è espressa come rapporto tra un numeratore che indica la distanza alla quale solitamente il test viene condotto (6 m in Europa, 20 piedi in USA) e un denominatore che si riferisce alla grandezza delle lettere dell'ultima riga chiaramente distinguibile, misurata come distanza alla quale, comunemente, tale lettera riesce a essere letta. Gli **ottotipi di ricognizione ETDRS** (*Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study*) utilizzano le lettere SLOAN, che consentono uno *scoring* lettera per lettera, piuttosto che riga per riga, e quindi misurazioni più accurate e ripetibili. Proprio per tale ragione gli ottotipi ETDRS sono comunemente impiegati nell'ambito degli studi clinici [9].

I test di acutezza visiva sono fondamentali per valutare:

1. numero di lettere mantenute o perse rispetto al *baseline*;
2. numero di lettere guadagnate rispetto al *baseline*;
3. acutezza visiva media;
4. cambiamento medio dell'acutezza visiva [9].

Il **test di Amsler** permette di individuare precocemente l'AMD e viene impiegato nel *follow-up* del trattamento come rapida valutazione per individuare eventuali peggioramenti del *visus*. L'esame si esegue utilizzando un quadrilatero quadrettato, posto alla distanza di 30 cm, e la correzione per lettura. Se le linee della quadrettatura appaiono ondulate, deformate o discontinue, o se il paziente nota una modifica della loro percezione rispetto all'ultima volta in cui il test è stato eseguito, è necessario eseguire ulteriori indagini al fine di diagnosticare la presenza o il peggioramento della degenerazione maculare [9].

L'**esame biomicroscopico** della macula è la metodica standard per la diagnosi dei diversi stadi della degenerazione maculare legata all'età. L'esame consiste in una osservazione stereoscopica in grado di determinare la presenza di tutte le lesioni cliniche della AMD: *drusen*, alterazioni dell'epitelio pigmentato retinico, atrofia, edema, emorragie a diversa focalizzazione, essudati duri, distacco sieroso di epitelio pigmentato retinico e/o neuroepitelio, cicatrice fibrosa [10].

La **fluorangiografia (FAG)** è, insieme all'OCT, l'esame diagnostico fondamentale nella degenerazione maculare legata all'età e consente di caratterizzare le lesioni e di valutare la loro progressione. La FAG viene effettuata iniettando una sostanza fluorescente alla luce blu (fluoresceina) capace di impregnare la membrana neovascolare e, quindi, di evidenziare aree di neovascolarizzazione che possono essere chiaramente localizzabili (neovascolarizzazione classica), oppure mal definite e solo sospettabili (neovascolarizzazione occulta). Le lesioni possono essere classificate in base alla loro localizzazione in **extrafoveali** (distanza dalla fovea maggiore di 200 μm), in **iuxtafoveali** (distanza inferiore ai 200 μm) e in **subfoveali** quando coinvolgono la fovea. Secondo la classificazione di Gass, le lesioni sono distinte in tipo I e II a seconda che la crescita vascolare avvenga al di sotto o al di sopra dell'epitelio pigmentato retinico. In fluorangiografia le lesioni di tipo I sono definite come occulte e le lesioni di tipo II classiche [9].

La **tomografia a coerenza ottica o OCT** (*Optical Coherence Tomography*) è una tecnica di *imaging* non invasiva che fornisce immagini ad alta risoluzione di sezioni della retina. L'OCT è un esame semplice, rapido, non invasivo e altamente riproducibile. Dal punto di vista qualitativo, su ogni scansione si può effettuare un'analisi della morfologia e del grado di riflettività degli strati retinici. Per quanto riguarda la valutazione quantitativa, lo strumento permette di misurare lo spessore della retina. Nell'AMD essudativa l'OCT può essere associato agli esami angiografici per avere ulteriori informazioni sulle caratteristiche strutturali della membrana neovascolare, sulla sua localizzazione e sulla presenza di attività essudativa. L'OCT fa rilevare eventuali distacchi dell'epitelio pigmentato associati alla neovascolarizzazione ed è particolarmente utile nel *follow-up* dopo terapia, per confermare la presenza di attività essudativa di una lesione. Nell'ambito degli studi clinici l'OCT consente, insieme alla FAG, di caratterizzare le lesioni e di valutare la loro progressione [9].

Tra gli esami diagnostici è importante anche citare l'**angiografia con verde di indociana (ICG)**, una metodica oggi utilizzata meno frequentemente, ma che ha contribuito alla comprensione dei processi patogenetici che stanno alla base di numerose patologie oculari: consente il riconoscimento di manifestazioni particolari del processo neovascolare nell'ambito della degenerazione maculare, quali la vasculopatia coroideale polipoide e la proliferazione angiomatosa retinica [9].

TRATTAMENTO DELLA AMD NEOVASCOLARE

Attualmente le terapie a disposizione per l'AMD neovascolare sono:

- la **fotocoagulazione laser**;
- la **terapia fotodinamica**;
- i **farmaci antiangiogenici** (anti-VEGF).

Fotocoagulazione laser

Fino a pochi anni fa l'unica terapia disponibile, applicabile esclusivamente nel trattamento della degenerazione maculare di tipo umido, era la fotocoagulazione laser, una terapia consistente nella distruzione dell'area della retina coinvolta dalla proliferazione fibrovascolare. Ad oggi questa terapia è scarsamente impiegata a favore di terapie più efficaci, in grado di migliorare e di mantenere più a lungo la funzionalità visiva [9].

Terapia fotodinamica

La terapia fotodinamica, che ha rappresentato un passo avanti nel trattamento dei processi neovascolari, introdotta alla fine degli anni '90, ha ampliato le possibilità di cura per pazienti non altrimenti trattabili con il laser convenzionale. Questa terapia ha permesso per la prima volta di stabilizzare la funzionalità visiva nei pazienti con AMD ma, attualmente, il suo impiego è limitato

Inibitori del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

Il processo dell'angiogenesi è regolato da un complesso insieme di fattori proangiogenici e antiangiogenici. L'ipossia e alcune condizioni infiammatorie possono liberare fattori angiogenici quali il VEGF, molecola di cui esistono quattro isoforme in grado di legare tre diversi recettori a livello delle cellule endoteliali dei vasi oculari. A livello retinico le cellule in grado di liberare il VEGF sono quelle che formano la parete dei capillari (cellule endoteliali, periciti e cellule muscolari lisce). La terapia antiangiogenica mira a contrastare i fattori angiogenici, come accade con i farmaci anti-VEGF che bloccano appunto l'azione del VEGF ed impediscono la migrazione e proliferazione delle cellule endoteliali. Il trattamento antiangiogenico della AMD essudativa si caratterizza per essere un trattamento quasi cronico, della durata di mesi o anni, non esente da effetti collaterali, anche sistemici, a seconda dei farmaci utilizzati. I farmaci antiangiogenici per il trattamento della AMD vengono somministrati per iniezione intravitreale (IVT): il farmaco diffonde nel corpo vitreo e nello spessore della retina, raggiungendo la neovascolarizzazione ed esercitando diversi effetti, tra i quali l'inibizione della crescita e dell'estensione del processo neovascolare, la regressione della neovascolarizzazione, la stabilizzazione delle membrane endoteliali e il decremento del grado di permeabilità nel microcircolo della CNV, la riduzione dell'intensità di diffusione delle molecole proteiche e lipidiche negli spazi extravascolari, la diminuzione dell'edema e la normalizzazione dello spessore retinico maculare centrale.

I farmaci antiangiogenici oggi disponibili sono: pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab e aflibercept [9].

► **Pegaptanib** È un aptamero, cioè un piccolo frammento di RNA sintetico che, legandosi all'isoforma 165 del VEGF, ne impedisce il legame con il proprio recettore, bloccando la conseguente formazione di vasi anomali e l'aumento della permeabilità vascolare. Esso viene somministrato tramite IVT (0,3 mg) ogni 6 settimane per almeno due anni, previa anestesia locale. Il pegaptanib è stato il primo agente anti-VEGF disponibile per uso oculare e anche il primo aptamero terapeutico approvato dalla FDA (*Food and Drug Administration*) nel dicembre del 2004. La sicurezza e l'efficacia del trattamento sono state valutate da due trial multicentrici, randomizzati, controllati e in doppio cieco che hanno reclutato 1.186 pazienti affetti da CNV prevalentemente e minimamente classica e occulta in 117 centri di tutto il mondo. I risultati dopo 12 mesi di terapia hanno evidenziato che circa il 70% dei pazienti trattati con pegaptanib (70% con 0,3 mg, 71% con 1 mg e 65% con 3 mg) aveva manifestato un calo visivo inferiore a 15 lettere, in confronto al 55% del gruppo di controllo. A 102 settimane il 59% dei soggetti trattati aveva perso meno di 15 lettere rispetto al 45% dei soggetti trattati con placebo. Sulla base di questi risultati e della scarsità di eventi avversi, il pegaptanib è stato approvato per il trattamento di tutti i tipi di CNV secondaria ad AMD [9].

Le recenti Linee Guida stilate da Euretina per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare non raccomandano il trattamento con il pegaptanib, per via dell'inferiore efficacia rispetto agli altri anti-VEGF. In particolare, si sottolinea come l'efficacia sia stata ampiamente superata da ranibizumab [11].

► **Bevacizumab** È un anticorpo monoclonale umanizzato anti-VEGF, prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante [12], autorizzato per la cura di alcuni tipi di tumori utilizzato *off label* come somministrazione intravitreale per alcune patologie oculari.

Il principale studio di evidenza di livello 1 (CATT – *Comparison of Age – related macular degeneration Treatments Trials*) condotto su bevacizumab per valutare la sua efficacia nel trattamento della wet-AMD ha rivelato effetti equivalenti di ranibizumab e bevacizumab sulla migliore acutezza visiva corretta (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*) quando somministrato mensilmente per 12 mesi. Quando somministrato *Pro Re Nata* (PRN), sono stati ottenuti miglioramenti analoghi nella BCVA con un numero di iniezioni significativamente inferiore per ranibizumab rispetto a bevacizumab. Inoltre è stato osservato un tasso significativamente più basso di eventi avversi gravi (SAE - *Serious Adverse Events*) per ranibizumab rispetto a bevacizumab [13]. Le Linee Guida per il trattamento della AMD neovascolare di Euretina contengono delle avvertenze specifiche relative all'utilizzo di bevacizumab per il trattamento di questa patologia, sottolineando come numerosi studi *head-to-head* riportino un rischio sistemico ed oculare più elevato con il farmaco *off-label* [11].

► **Ranibizumab** È un frammento umanizzato dell'anticorpo monoclonale IgG 1 diretto contro il VEGF [12], progettato appositamente per l'uso intravitreale. Ranibizumab lega e blocca tutte le forme di VEGF (VEGF165, VEGF121 e VEGF110), prevenendo così il legame del VEGF ai suoi recettori VEGFR-1 e VEGFR-2 e, di conseguenza, la proliferazione delle cellule endoteliali, la neovascolarizzazione e l'aumento della permeabilità vasale. Rispetto al suo precursore bevacizumab, ranibizumab è una molecola più piccola con raggio e peso molecolare inferiore (48 kDa), caratteristiche che giustificano la maggior capacità di penetrare tutti gli strati della retina e, quindi, di diffondere nello spazio sottoretinico dopo somministrazione intravitreale.

Ciò massimizza l'effetto inibitorio nei confronti del VEGF nella retina minimizzando al contempo l'esposizione sistemica e l'inibizione del VEGF in altri distretti corporei. Le più importanti evidenze scientifiche circa l'efficacia di ranibizumab derivano da tre trial clinici:

1. lo **studio MARINA** (*Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD*);
2. lo **studio ANCHOR** (*ANTI-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CHORoidal Neovascularization in AMD*);
3. lo **studio PIER** (*Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration*).

Lo **studio MARINA** (**Figura 4A**), condotto su 716 pazienti con AMD e CNV minimamente classica o occulta randomizzati a ricevere o trattamento con 0,3 o 0,5 mg/mese di ranibizumab intravitreale o placebo, ha dimostrato che, a 2 anni, il 92% e il 90% dei pazienti con AMD essudativa, trattati rispettivamente con 0,3 mg e 0,5 mg di ranibizumab, aveva un'acutezza visiva migliorata o stabile (perdita minore di 15 lettere), rispetto al 52,9% dei pazienti trattati con placebo. Il trattamento si è, inoltre, dimostrato in grado di far guadagnare un numero di lettere uguale o superiore a 15 in circa il 25% e il 33% dei soggetti trattati con 0,3 mg e 0,5 mg di ranibizumab rispetto al 5% del gruppo di controllo. Lo **studio ANCHOR** (**Figura 4B**), che ha considerato soggetti con AMD e CNV prevalentemente classica, a 24 mesi, ha riportato che il 90% e l'89,9% dei pazienti che avevano ricevuto, rispettivamente, 0,3 mg e 0,5 mg di ranibizumab avevano perso meno di 15 lettere contro il 65,7% di coloro trattati con PDT-V. Inoltre il 34,3% e il 41% dei soggetti trattati con 0,3 o con 0,5 mg di ranibizumab avevano guadagnato più di 15 lettere rispetto al 6,3% di coloro trattati con PDT-V. Lo **studio PIER**, condotto su 184 pazienti con AMD e CNV di tutti i tipi, randomizzati a ricevere 0,3 mg o 0,5 mg di ranibizumab intravitreale ogni mese, per i primi 3 mesi, e, successivamente, ogni 3 mesi per 2 anni, ha dimostrato che, a 12 mesi, l'83,3% e il 90,2% dei pazienti trattati con ranibizumab (0,3 e 0,5 mg rispettivamente) avevano perso meno di 15 lettere rispetto al 49,2% del gruppo di controllo; l'11,7% e il 13,1% dei pazienti trattati con 0,3 mg e 0,5 mg di ranibizumab avevano guadagnato 15 o più lettere.

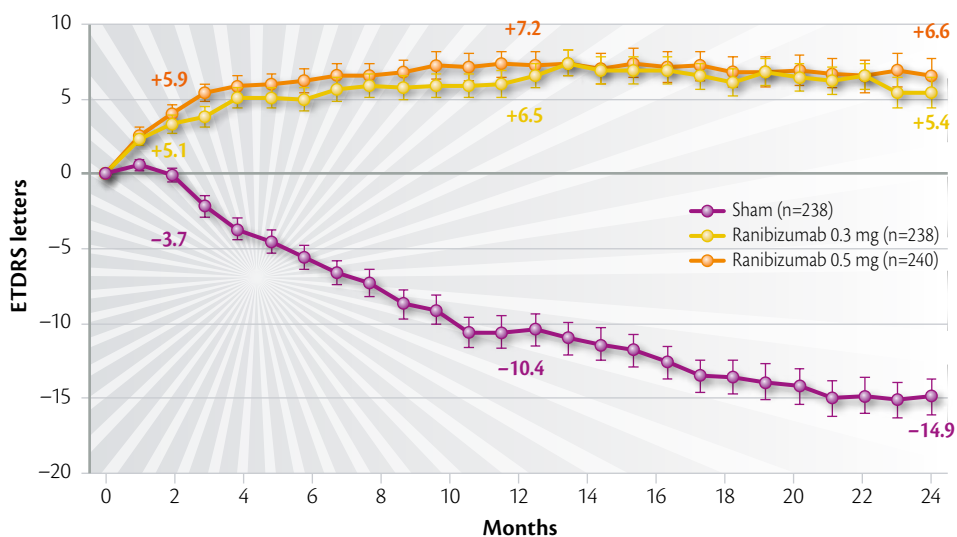
Nel 2006 e nel 2007, rispettivamente FDA (*Food and Drug Administration*) ed EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicine Products*) hanno approvato l'utilizzo di questo farmaco per la terapia dell'AMD neovascolare, sulla base dei dati prodotti dalla ricerca scientifica [9]. Ranibizumab è oggi indicato e rimborsato negli adulti per:

- Il trattamento della **degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età** (AMD).
- Il trattamento della **diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico** (DME - *Diabetic Macular Edema*).
- Il trattamento della **diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca** (BRVO - *Branch Retinal Vein Occlusion*).
- Il trattamento della **diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di centrale** (CRVO - *Central Retinal Vein Occlusion*).

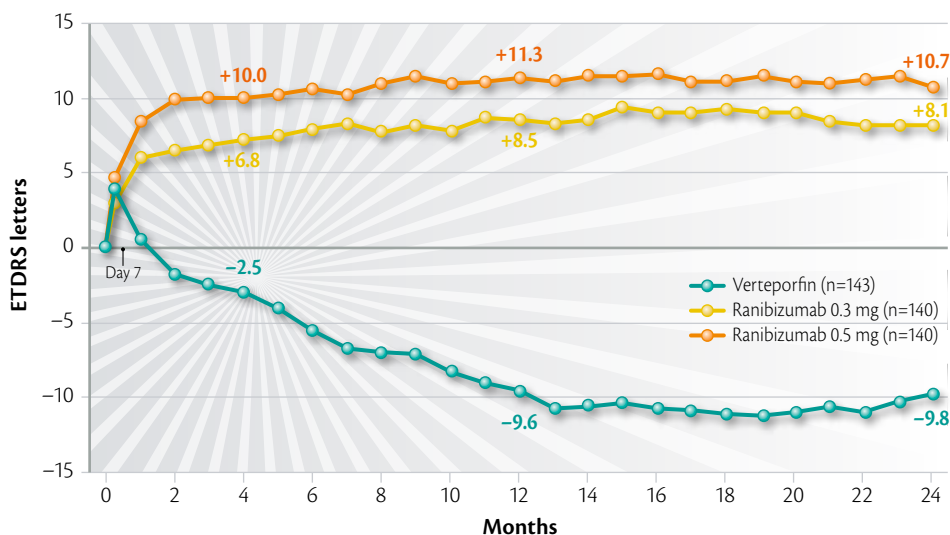
► Il trattamento della **diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale** (CNV - *Choroidal neovascularization*) secondaria a miopia patologica (PM - *Pathological Myopia*) [14]. La monoterapia con ranibizumab è ad oggi considerata lo standard di riferimento per **il trattamento delle patologie neovascolari**, così come riportato dalle recenti Linee Guida di Euretina [11].

► **Aflibercept** o VEGF Trap-eye, è una proteina di fusione ricombinante formata da porzioni dei domini extracellulari dei recettori umani 1 e 2 per il VEGF fuse con la porzione Fc dell'IgG1 umana. La sicurezza e l'efficacia di aflibercept sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso trattamento attivo, su pazienti affetti da AMD essudativa. Un totale di 2.412 pazienti è stato trattato e valutato per l'efficacia (1.817 con aflibercept) nei due studi (VIEW1 e VIEW2 - **Figura 5**). In ciascuno studio, i pazienti

A Marina



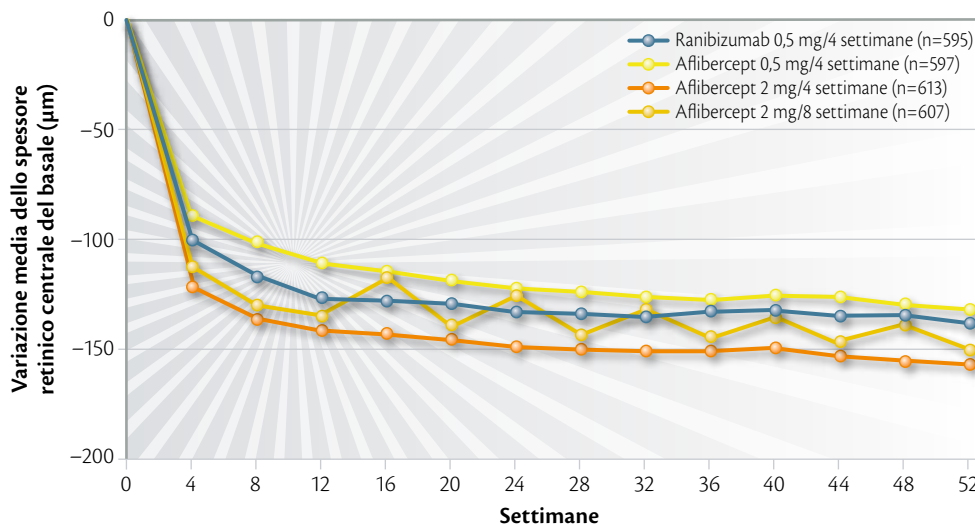
B Anchor



ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FIGURA 4. Dati degli studi MARINA (A) e ANCHOR (B).

FIGURA 5. Dati dello studio VIEW2 - il grafico descrive l'andamento della variazione media dello spessore retinico centrale rispetto al basale. I dati sono ottenuti mediante valutazione con OCT.



sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1:1 a 1 di 4 regimi posologici fino alla 52^a settimana:

1. aflibercept somministrato a dosi di 2 mg ogni 8 settimane dopo 3 dosi iniziali mensili (2q8);
2. aflibercept somministrato a dosi di 2 mg ogni 4 settimane (2q4);
3. aflibercept somministrato a dosi di 0,5 mg ogni 4 settimane (0,5q4);
4. ranibizumab somministrato a dosi di 0,5 mg ogni 4 settimane (0,5Rq4).

In entrambi gli studi, l'*endpoint* di efficacia primaria è stata definita come la percentuale di pazienti che ha evidenziato una perdita di meno di 15 lettere di acutezza visiva alla settimana 52 rispetto al basale. Nello studio VIEW1, alla settimana 52, la percentuale di pazienti del gruppo di trattamento aflibercept 2q8 che ha mantenuto l'acutezza visiva è risultata simile a quella del gruppo ranibizumab 0,5Rq4 (95,1% vs 94,4%). Il trattamento con aflibercept si è dimostrato non inferiore al gruppo ranibizumab 0,5Rq4, dato confermato dallo studio VIEW 2.

Nel secondo anno degli studi, tutti i pazienti hanno continuato a ricevere il dosaggio al quale erano stati inizialmente randomizzati ma con un regime posologico guidato dalla valutazione degli esiti visivi e anatomici, con un intervallo massimo tra le dosi, definito dal protocollo, pari a 12 settimane (PRN capped). La percentuale di pazienti che alla settimana 96 ha guadagnato almeno 15 lettere rispetto al basale è stata del 33,4% nel gruppo aflibercept 2q8 e del 31,6% nel gruppo ranibizumab 0,5Rq4 [15]. A 96 settimane la variazione media rispetto al basale della BCVA del gruppo trattato con ranibizumab 0,5Rq4 è risultata pari a 7.9 lettere rispetto a 7.6 del gruppo trattato con aflibercept 2Rq8 [15,16].

► **Farmaci anti-VEGF a confronto** Tutte e tre le molecole agiscono legando il VEGF libero (quello non legato ai suoi recettori naturali), inibendone pertanto l'azione fisiologica. Tale inibizione si traduce clinicamente in un rallentamento/interruzione della crescita anormale dei vasi sanguigni, meccanismo che è alla base di diverse condizioni patologiche, tra cui la degenerazione maculare della retina legata all'età [17].

Ranibizumab, bevacizumab e aflibercept differiscono per peso molecolare, struttura e farmacocinetica. Bevacizumab (**Figura 6**), essendo un anticorpo monoclonale completo, è in grado di legare il recettore FcRn (recettore Fc neonatale) determinando una lunga emivita sistemica di circa 20 giorni dopo l'infusione endovenosa. Ranibizumab (**Figura 6**) è un frammento di anticorpo monoclonale, privo del dominio Fc (frammento cristallizzabile). Questa molecola non può legare il recettore FcRn e, quindi, la quota di farmaco che passa alla circolazione sistemica dopo somministrazione intravitreale è sensibilmente ridotta; inoltre la sua emivita sistemica, per lo stesso motivo, è ridotta a circa 2 ore. Aflibercept (**Figura 6**), che è una proteina di fusione ricombinante, presenta la porzione Fc, ed è caratterizzato da una emivita sierica di circa 5-6 giorni dopo somministrazione endovenosa [17].

In uno studio recente del 2014, Avery et al. [17] hanno dimostrato che tutti e tre i farmaci si muovono rapidamente nel torrente circolatorio, ma ranibizumab viene rapidamente eliminato, mentre bevacizumab ed aflibercept hanno determinato una maggiore esposizione sistemica con una conseguente marcata riduzione del VEGF libero sistemico.

SCHEMI DI TRATTAMENTO A CONFRONTO

Qualunque sia la strategia terapeutica scelta, se si decide di sottoporre il paziente ad un trattamento con anti-VEGF è sempre opportuno eseguire una fase di induzione che consiste in un'iniezione mensile fino a quando non si raggiungono i massimi risultati di VA e/o anatomici. In tutti gli studi clinici ed indipendentemente dal tipo di lesione, nel periodo corrispondente alle prime tre iniezioni, si osserva il maggiore incremento in termini di

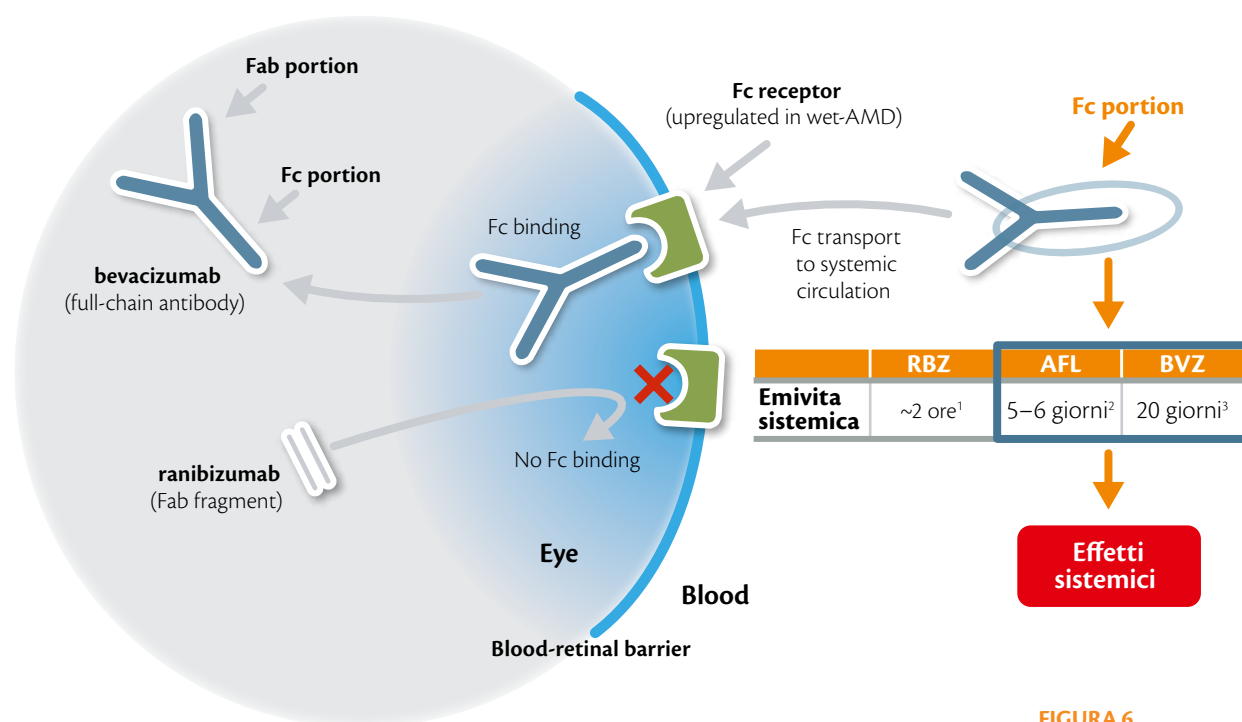


FIGURA 6.
Meccanismo d'azione anti-VEGF [12,18].

acutezza visiva. La scelta terapeutica successiva, impostata dal medico, viene stabilita sulla base di criteri di ritrattamento e sullo stato della patologia, eventualmente mediando con le caratteristiche del paziente e con la capacità del centro di gestire i controlli di monitoraggio. Di seguito, riportiamo le principali strategie terapeutiche utilizzate nel corso degli anni nei diversi studi.

Trattamento fisso mensile

Gli studi clinici MARINA e ANCHOR e il gruppo con trattamento mensile dello studio EXCITE hanno dimostrato una stabilizzazione del quadro clinico e angiografico a 2 anni nel 90% dei casi, con un aumento dell'AV superiore a 15 lettere nel 40% dei casi [1].

Trattamento fisso bimestrale

Il trattamento si inizia con un'iniezione al mese per tre dosi consecutive (*loading dose*), seguite da un'iniezione ogni 2 mesi. Non è necessario un monitoraggio tra le iniezioni.

Dopo i primi 12 mesi di trattamento, è possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti in base agli esiti visivi ed anatomici. In questo caso la frequenza del monitoraggio deve essere stabilita dal medico curante e può essere maggiore di quella relativa alle iniezioni. Lo studio COHEN evidenzia come questo regime terapeutico possa portare a dei buoni risultati in termini di acutezza visiva, ma è limitante per quei pazienti che richiederebbero un numero maggiore di iniezioni intravitreali per ottenere gli stessi risultati visivi [11]. Questa osservazione viene riportata anche nelle Linee Guida di trattamento di Euretina, in riferimento alle fluttuazioni bimestrali nell'acutezza visiva e nello spessore retinico (**Figura 7**) evidenziate negli studi VIEW nel gruppo aflibercept 2q8 [11].

Trattamento fisso trimestrale

Nello studio EXCITE è stato confrontato il regime di trattamento su base trimestrale dopo la fase di induzione con regime mensile, mostrando come il trattamento a iniezioni fisse trimestrali sia inferiore al trattamento mensile (8,3 lettere guadagnate nel gruppo mensile 0,3 mg vs 4,9 e 3,8 lettere nel gruppo a trattamento trimestrale con 0,3 e 0,5 mg rispettivamente). Lo studio PIER, dopo la fase di induzione, prevedeva un'iniezione ogni 3 mesi senza ulteriori accertamenti diagnostici e ha dimostrato un miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo, con una stabilizzazione del quadro clinico a 2 anni nell'82% dei casi e con un guadagno dell'AV superiore a 15 lettere nel 8% dei casi. Da ultimo lo studio SAILOR in cui i pazienti della coorte 1 sono stati trattati con ranibizumab 0,5 mg mensilmente per 3 mesi, successivamente le visite erano trimestrali e il paziente veniva trattato solo in caso di necessità. Con una media di 4,9 iniezioni si è ottenuto un miglioramento di 2,3 lettere a 12 mesi [1].

Trattamento al bisogno o *Pro Re Nata* (PRN)

Lo studio PrONTO è il stato primo studio che ha cercato di valutare, pur nella ridotta dimensione del campione e senza gruppo di controllo, se fosse possibile trattare il paziente solo in caso di bisogno, adottando un protocollo di trattamento guidato con monitoraggio mensile. Sono state eseguite iniezioni mensili per 3 mesi, ritrattando in presenza di uno dei seguenti parametri:

- perdita di 5 lettere e fluido maculare;
- aumento dello spessore retinico centrale (CRT) ≥ 100 μm ;

- nuova neovascolarizzazione coroideale;
- nuova emorragia maculare;
- fluido maculare persistente evidenziato ≥ 1 mese dopo la precedente iniezione.

Il risultato finale è simile a quanto ottenuto negli studi con trattamento mensile, ma con un numero di iniezioni inferiori (9,9 iniezioni in 2 anni) in termini di AV risultava che i pazienti hanno guadagnato 11 lettere. Anche lo studio SUSTAIN prevedeva una fase d'attacco di 3 iniezioni e un ritrattamento guidato con variazioni di OCT e AV, ma con un *follow-up* mensile secondo giudizio dello sperimentatore:

- ritrattamento guidato da AV e OCT nel caso di una perdita maggiore di 5 lettere dell'AV o un aumento dello spessore retinico centrale maggiore di 100 μm ;
- l'opzione di non trattare in caso di raggiungimento di una AV ≥ 79 lettere o CRT ≤ 225 μm o di riduzione minore di 50 μm nel CRT e cambiamento minore 5 lettere nella BCVA dopo 3 trattamenti consecutivi [1].

I pazienti hanno guadagnato AV (+3,6 lettere) in tutto il periodo di studio anche se l'AV a 12 mesi era inferiore al valore di AV riscontrata dopo la fase di attacco (+5,8 lettere).

Da ultimo lo studio HARBOR (Figure 7, 8) conferma l'efficacia della somministrazione al bisogno (*Pro Re Nata*, PRN) del ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare senile (AMD). I pazienti sono stati trattati con ranibizumab 0,5 mg o 2,0 mg su base mensile o individualizzata (a seconda della necessità) per 24 mesi. Tutti i gruppi di trattamento hanno evidenziato un miglioramento visivo (rispettivamente 8,2 e 10,1 lettere guadagnate) e migliori risultati anatomici, ma il gruppo in trattamento PRN ha richiesto un minor numero di iniezioni (6,9 -7,7) rispetto ai gruppi mensili (11,2-11,3) [19].

Nell'arco dei 24 mesi, ciò ha comportato la somministrazione di un trattamento a base di ranibizumab all'incirca ogni 10 settimane dopo la dose da carico, evidenziando come il PRN permette di gestire in modo individualizzato una popolazione di pazienti che risponde alla terapia in modo eterogeneo. Ad oggi, ranibizumab è l'unico farmaco autorizzato ad essere somministrato con terapia PRN [19].

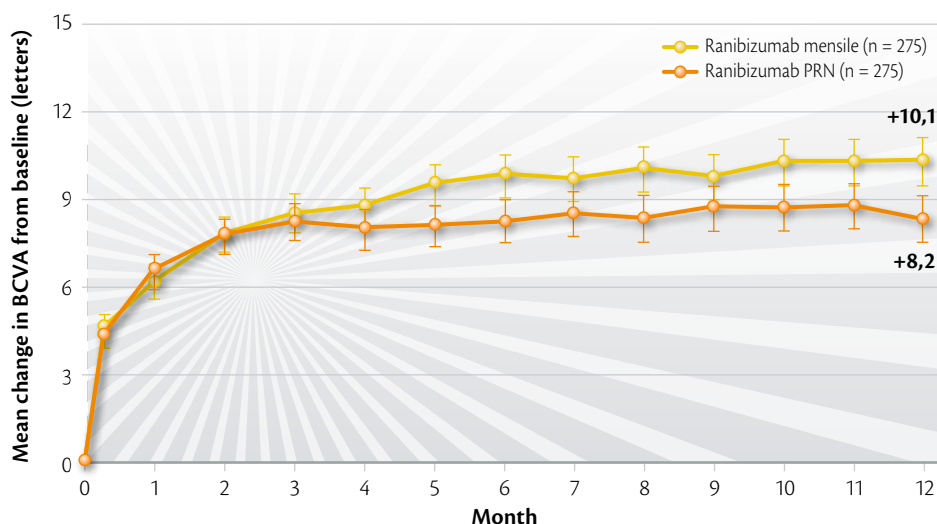


FIGURA 7. Dati dello studio HARBOR [19].

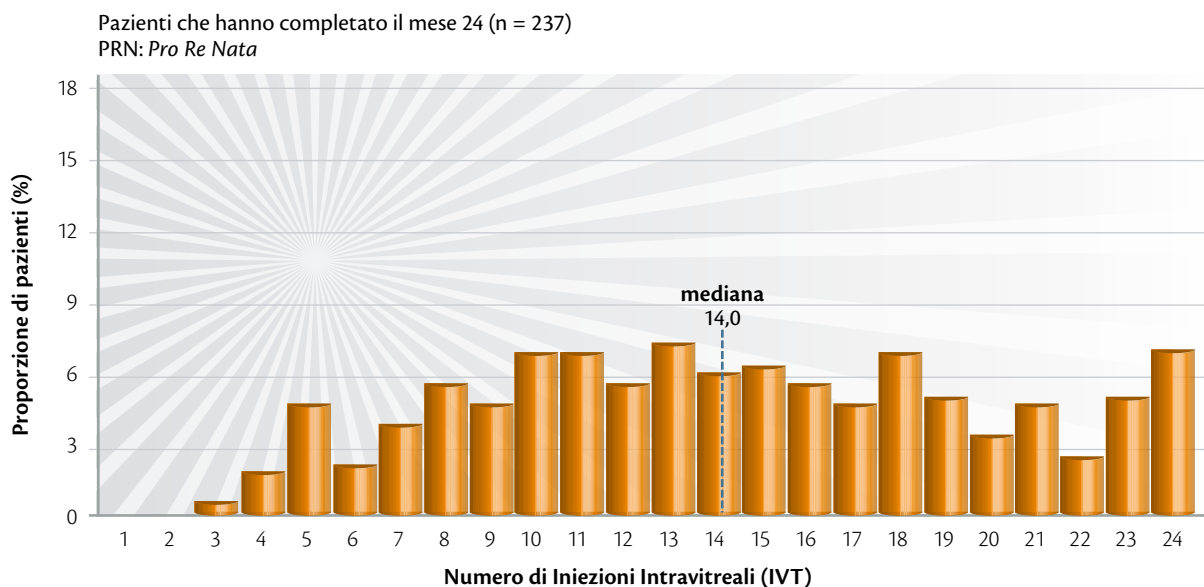


FIGURA 8. Dati dello studio HARBOR: nei pazienti che hanno completato lo studio nel gruppo ranibizumab 0,5 mg PRN, la mediana del numero di IVT è risultata pari a 14,0 [19].

Treat-and-extend

La strategia del trattamento *treat-and-extend* (T&E) permette di ritrattare il paziente ad intervalli sempre crescenti fino al raggiungimento di un intervallo massimo di 12 settimane, se non risulta una presenza di liquido durante l'esame OCT; al contrario se il fluido è presente, l'intervallo tra i trattamenti viene ridotto. Ad oggi lo studio TREND, attualmente in corso, è l'unico studio clinico randomizzato controllato per valutare l'efficacia di questa strategia terapeutica, ormai entrata nella pratica clinica. Il *treat-and-extend* sembra essere un regime terapeutico associato ad un minor numero di visite di monitoraggio, iniezioni e spese mediche annuali rispetto ad un trattamento ad iniezioni mensili.

Ad oggi appare chiaro che i risultati migliori in termini di AV si ottengono con il trattamento mensile continuo. Il trattamento trimestrale non sembra garantire gli stessi risultati del trattamento mensile per la maggior parte dei pazienti, in quanto le visite trimestrali sono insufficienti per mantenere il beneficio acquisito dopo la fase iniziale. Il trattamento PRN o individualizzato consente invece di ottenere risultati sovrapponibili al trattamento mensile, in quanto la fase di attacco ha lo scopo di favorire il massimo miglioramento possibile di AV. Per mantenere questo beneficio nel tempo è importante un monitoraggio frequente, al fine di individuare precocemente eventuali recidive e di trattare il paziente fino a stabilizzazione.

In considerazione delle difficoltà pratiche e gestionali che il monitoraggio mensile può implicare nella normale pratica clinica quotidiana, la posologia di ranibizumab è stata modificata rendendo possibile l'estensione degli intervalli di monitoraggio dopo una fase di induzione mensile volta al raggiungimento del massimo beneficio funzionale e/o anatomico [1].

L'obiettivo delle strategie terapeutiche è massimizzare l'AV e ridurre al minimo la frequenza delle iniezioni intravitreali e dei rischi associati di trattamento. La gestione dei pazienti affetti da AMD si è evoluta nel tempo, fino ad arrivare alla terapia individualizzata con *follow-up* frequenti e ritrattamento al bisogno (**Figura 9**) [20,21]. I regimi di trattamento individualizzati al bisogno

(o PRN) e la nuova strategia di trattamento *treat-and-extend*, risultano essere un'alternativa ugualmente efficace e ben tollerata rispetto ai tradizionali trattamenti mensili utilizzati negli studi ANCHOR e MARINA.

PAZIENTI “RESPONDER” E “NON RESPONDER”

L'introduzione delle terapie anti-VEGF porta, nella maggior parte dei pazienti, ad un miglioramento significativo dell'acutezza visiva e dei parametri anatomici, sebbene una percentuale limitata di pazienti possa non rispondere per nulla o in modo non ottimale al trattamento. Le motivazioni per cui ciò avviene non sono chiare e sicuramente concorrono diversi fattori: nei casi in cui la terapia sia inefficace sin dall'inizio, potrebbe essere stata effettuata diagnosi non corretta; non bisogna nemmeno escludere la possibilità che alcuni pazienti siano, per ragioni genetiche, resistenti al trattamento con anti-VEGF ed esistono anche casi in cui la terapia diventa inefficace dopo un periodo prolungato di trattamento.

Si definisce **responder** un paziente nel quale la terapia risulta utile ed efficace, intendendo per efficacia non solo il miglioramento, ma anche il raggiungimento di una stabilizzazione della AV (perdita inferiore a 15 lettere rispetto al basale). In tal senso possiamo identificare diversi gruppi di risposta al trattamento:

- pazienti che guadagnano AV e che mantengono il guadagno nel tempo;
- pazienti che guadagnano AV e che non mantengono i benefici della massima AV raggiunta dopo la fase di attacco, ma che si stabilizzano ad un valore in ogni caso superiore a quello basale;
- pazienti che guadagnano AV e che non mantengono il guadagno nel tempo, con una perdita di AV rispetto al basale inferiore alle 15 lettere;
- pazienti che rimangono con un valore inalterato della AV basale, cioè pazienti che guadagnano e perdono meno di 5 lettere;
- pazienti che non guadagnano AV e che mantengono la perdita di AV entro le 15 lettere.

Sebbene non esistano attualmente studi che individuino i criteri esatti per definire i pazienti **non responder**, si definisce tale un paziente nel quale la terapia non comporta alcun beneficio clinico complessivo, con un peggioramento visivo immediato o nel tempo. In tal senso possiamo identificare diversi gruppi di risposta al trattamento:

- pazienti che perdono più di 15 lettere (totale) in 3 visite successive;

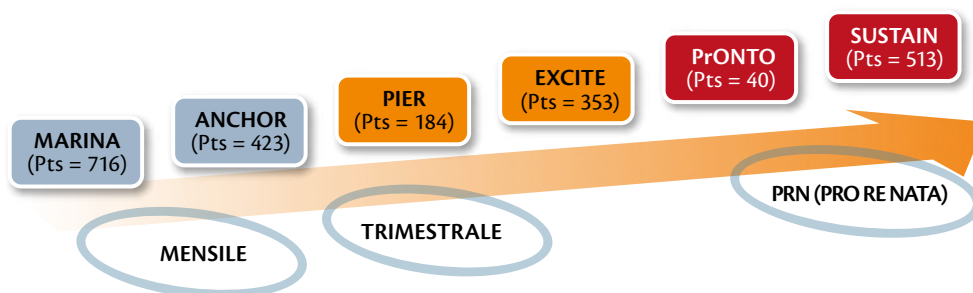


FIGURA 9.

L'ottimizzazione della posologia deriva da numerosi studi: partendo da uno schema fisso (mensile e trimestrale), è arrivata al PRN, basandosi sul concetto di un trattamento individualizzato guidato dal monitoraggio della stabilità della AV [20].

- ▶ pazienti che perdono più di 30 lettere nel tempo rispetto al basale e/o al migliore valore registrato al basale.

Riferendoci agli studi MARINA ed ANCHOR, è stato possibile definire alcuni parametri il cui andamento può considerarsi predittivo di risposta al trattamento [1-3]:

- ▶ bassa AV iniziale (miglioramenti più consistenti osservati nei pazienti con bassa AV iniziale);
- ▶ entità delle lesioni (le piccole lesioni hanno una prognosi migliore rispetto alle grandi lesioni):
 - un aumento di 1 Area del Disco (DA) equivale alla perdita di 3,4 lettere – ANCHOR;
 - un aumento di 3,6 DA equivale alla perdita di 5 lettere – MARINA.
- ▶ l'età dei pazienti (i soggetti più giovani rispondono meglio dei più anziani).

Attualmente non esistono dati in letteratura riguardo agli esami diagnostici che possano aiutare a definire con chiarezza quali caratteristiche anatomo-morfologiche siano predittive di risposta al trattamento [1].

L'IMPORTANZA DEI PROGRAMMI DI SCREENING E DI UN TRATTAMENTO TEMPESTIVO

La sfida all'oftalmologia moderna del Terzo Millennio è la prevenzione delle malattie che possono determinare gravi deterioramenti della visione.

In generale gli interventi di prevenzione possono suddividersi in:

- ▶ **prevenzione primaria**, che comprende tutti gli interventi destinati a ostacolare l'insorgenza della malattia nella popolazione, combattendo le cause e i fattori predisponenti. Si attua attraverso progetti mirati di educazione sanitaria, profilassi immunitaria, interventi sull'ambiente e sull'uomo, individuazione e correzione delle situazioni che predispongono alle malattie;
- ▶ **prevenzione secondaria**, che comprende tutte le misure destinate a ostacolare l'aumento di casi di una malattia nella popolazione, riducendone la durata e la gravità. Lo strumento essenziale è la diagnosi precoce, rivolta a persone ritenute a rischio mediante programmi di *screening* per alcune fasce di popolazione;
- ▶ **prevenzione terziaria**, che comprende tutte le misure che hanno lo scopo di controllare l'andamento di malattie croniche per evitare o limitare la comparsa di complicazioni e di esiti invalidanti. Viene applicata quando la patologia è già in atto e richiede un insieme di interventi e strutture molto diversi. Gli strumenti fondamentali sono la terapia e, soprattutto, il recupero e la riabilitazione negli aspetti medici, psicologici, sociali e professionali. Esempio classico in oftalmologia è la terapia riabilitativa del paziente ipovedente. La riabilitazione è sempre più richiesta dall'utente, sia nell'età evolutiva sia nella terza età, ma la capacità di risposta a tali richieste va sicuramente potenziata, almeno in Italia [7].

In campo oftalmologico, in realtà, la suddivisione in prevenzione primaria, secondaria e terziaria non è mai stata applicata in maniera veramente efficace. La maggior parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) ha conoscenze esclusivamente di base delle patologie oculari e pertanto i reparti ospedalieri oculistici sono congestionati dalle patologie oculari che non necessitano di valutazione specialistica. L'obiettivo sarebbe quindi modernizzare il sistema sanitario per la cura

della vista, mantenendo, sviluppando e integrando il servizio, migliorando la scelta, l'accesso, la qualità e i tempi di attesa per tutta la popolazione [7].

L'evolversi del quadro epidemiologico, il potenziamento dei servizi sanitari territoriali di prevenzione e cura delle patologie croniche e la disponibilità di nuove tecnologie in contesti extraospedalieri impongono il progressivo cambiamento dei profili dei ricoveri, restituendo all'ospedale la sua funzione e fondamentale di struttura per patologie in fase acuta. Lo sviluppo del sistema integrato delle funzioni ospedaliere deve pertanto avvalersi del modello *Hub & Spoke*, che prevede il collegamento tra un centro di riferimento e più centri periferici per attività che, in base alla loro complessità, vengono distribuite tra le varie sedi, garantendo l'omogeneità dei modelli tecnico-professionali, l'utilizzo di équipe integrate e percorsi assistenziali ben definiti. Per quanto riguarda l'attuale assetto dell'assistenza oftalmologica, è stata evidenziata la persistenza di alcune importanti criticità riconducibili alla spiccata disomogeneità territoriale. Ciò si traduce nella necessità di riorganizzare l'assistenza oftalmologica, con l'intento di ottimizzare le risorse umane e tecnologiche, ridefinire i percorsi clinico-organizzativi, migliorare la qualità, la tempestività e l'equità nell'accesso alle cure. Anche per l'oftalmologia tale riorganizzazione è incentrata sullo sviluppo e sull'implementazione di reti assistenziali per la presa in carico dei pazienti, in cui trovino adeguata armonizzazione funzionale le diverse strutture territoriali e ospedaliere di primo e secondo livello e i centri di eccellenza, identificati sulla base del dimensionamento e della tipologia di dotazione tecnologica, delle competenze professionali, dei volumi di attività e della dislocazione geografica [7].

BIBLIOGRAFIA

1. Pece A, Isola V, Azzolini C, Donati S, Battaglia Parodi M, Bottoni F, et al. Ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età: diagnosi e gestione clinica e amministrativa del paziente. *QJPH* 2014;3(1):1-32.
2. Gibson MJ. 25th RCOphth Congress, President's Session paper: 25 years of progress in medical retina. *Eye* 2014;28:1041-1052;doi:10.1038/eye.2014.141
3. Nicolotti N, La Torre G, Gualano MR, Capizzi S, Ricciardi W. Epidemiologia della degenerazione maculare senile (AMD). *Ital J Public Health* 2009;6(2):Suppl. 3:S3-S10.
4. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al. The burden of Age-related Macular Degeneration: a value-based medicine analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* Dec 2005;103:173-186.
5. Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116(4):514-20. doi:10.1001/archophth.116.4.514
6. Yuzawa M, Fujita K, Tanaka E, Wang EC. Assessing quality of life in the treatment of patients with age-related macular degeneration: clinical research findings and recommendations for clinical practice. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1325-32. doi: 10.2147/OPHT.S45248.
7. Appropriata nella prevenzione, diagnostica e terapia in oftalmologia. Quaderni del Ministero della Salute. Settembre-Ottobre 2011, pp. 11-16.
8. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Ching-Yu Cheng, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-116.
9. de Waure C, La Torre G, Ricciardi W. Approccio diagnostico e terapeutico alla degenerazione maculare senile (AMD). *Ital J Public Health* 2009;6(2)Suppl.3:11-20.
10. Gruppo di lavoro permanente: Boscia F, Cardillo Piccolino F, Corcio M, Di Lauro R, Greco A, Lanzetta P, et al. Linee Guida Italiane per la Degenerazione Maculare Legata all'Età. IRCCS Fondazione G.B. Bietti per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia. Ottobre 2008, pp. 1-96.
11. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1144-1167. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305702.
12. Kim H, Robinson SB, Csaky KG. FcRn receptor-mediated pharmacokinetics of therapeutic IgG in the eye. *Molecular Vision* 2009;15:2803-12.
13. The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-1908.
14. Ranibizumab - Riassunto delle caratteristiche di prodotto.
15. Aflibercept - Riassunto delle caratteristiche di prodotto.
16. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmeggiani F, Gambicorti E, Costagliola C. Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:711-22. doi: 10.2147/DDDT.S40215
17. Avery RL, Castellarini AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of Ranibizumab, Bevacizumab or Aflibercept in patients with neovascular AMD or DME. *Br J Ophthalmol* 98.12 (2014): 1636-1641.
18. EMA EPAR www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000715/WC500043550.pdf;
19. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, et al. HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(5):1046-56.
20. EMA: Lucentis EPAR procedural steps taken and scientific information after authorization – (EMA/H/C/000715/II/0023).
21. Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW Jr, Scott IU. Anti-VEGF treatment strategies for wet AMD. *J Ophthalmology* 2012;2012:786870. doi:10.1155/2012/786870
22. Azzolini C, Torreggiani A, Eandi C. Teleconsultation network improves efficacy and retrenchment of anti-VEGF therapy in retinal diseases. *J Telemed Telecare* 2013 Sep 4. [Epub ahead of print]. PMID: 24162839 [PubMed - as supplied by publisher].
23. Muether PS, Hermann MM, Koch K, Fauser S. Delay between medical indication to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration can result in a loss of visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:633-7.

I risultati del questionario

LE OPINIONI DEL TERRITORIO

Il progetto

Questo progetto editoriale è stato sviluppato con l'obiettivo di creare un momento di incontro e di confronto aperto tra specialisti oftalmologi sulla gestione dei pazienti affetti da wet-AMD. Dagli incontri è emersa la necessità di aumentare la conoscenza e la consapevolezza dell'importanza del trattamento tempestivo e individualizzato del paziente per il reale controllo della progressione della malattia. Si è discusso ampiamente delle criticità oggettive riscontrate nella pratica clinica, di cui la massima espressione è la necessità di conciliare le opzioni terapeutiche e le relative strategie di cura con una difficoltosa gestione logistico-organizzativa del paziente.

A questo proposito, un importante argomento di discussione ha riguardato la definizione dello schema terapeutico migliore per il paziente e per il medico. Somministrazioni fisse (ad esempio bimestrali) della terapia senza monitoraggi intermedi riducono il numero di visite del paziente in ambulatorio. Tuttavia, la scelta di effettuare o meno il trattamento in base alla valutazione dello spessore retinico centrale e dell'acutezza visiva con un monitoraggio mensile del paziente possono risultare più efficaci nel controllo della progressione della malattia rispetto ad uno schema fisso. Il giusto compromesso tra lo schema fisso e il PRN (*Pro Re Nata*) a monitoraggio mensile è una terapia con monitoraggio personalizzato, disegnata sulle specifiche esigenze del paziente e sull'evoluzione della patologia.

Alla luce di quanto sopra, tramite incontri territoriali, si è ritenuto opportuno indagare non solo le opinioni degli specialisti coinvolti nella cura di pazienti affetti da AMD ma anche capire le strategie cliniche e organizzative per far fronte alle necessità quotidiane.

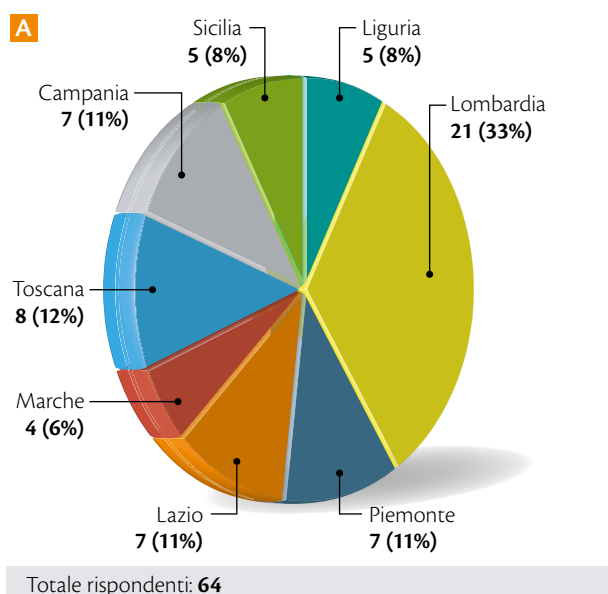
Le principali tematiche affrontate sono state:

- ▶ **Caratteristiche ed efficacia dei trattamenti disponibili nella wet-AMD** (benefici per lo specialista, benefici per il paziente), sulla base della propria esperienza clinica.
- ▶ **Modalità di gestione della terapia nel tempo:** come gestire il paziente nel primo anno di somministrazione e negli anni seguenti (benefici per lo specialista, benefici per il paziente).
- ▶ **Sostenibilità della terapia per il paziente** (valore di ricevere una terapia individualizzata vs n. di iniezioni, controlli periodici nei centri oftalmologici): esperienze sul territorio
- ▶ **Informazioni di carattere farmaco-economico.**

È emerso uno scenario ambivalente, caratterizzato da un filo conduttore comune riguardo alle criticità operative, alle insufficienti risorse delle strutture e del personale a disposizione

per la cura dei pazienti, alla necessità di maggiore collaborazione con altri specialisti quali ad esempio i medici di medicina generale, gli oculisti del territorio e gli operatori che eseguono gli esami diagnostici necessari. Tuttavia, alle criticità operative comuni vengono spesso associate strategie risolutive radicalmente diverse, che indicano la necessità di Linee Guida aggiornate e universalmente riconosciute sulle strategie di trattamento da adottare e sulla gestione ottimale del paziente, dalla diagnosi al *follow-up*.

PROFILO DEI MEDICI PARTECIPANTI



I medici coinvolti sono stati 66. Circa un terzo dei partecipanti (22 professionisti, il 34% del campione) ha un'età compresa tra i 50 e i 60 anni, la maggior parte di loro sono uomini (47 medici, 67%), gli anni di esperienza sono equamente distribuiti nel gruppo dei partecipanti. La provenienza geografica evidenzia come solo otto Regioni italiane sono rappresentate: Piemonte, Lombardia, Liguria, Sicilia, Campania, Toscana, Marche e Lazio (**Figura 10A**), la maggior parte dei partecipanti appartiene a strutture pubbliche e di prevalenza a carattere ospedaliero (**Figura 10B**).

Un approfondimento in merito al contesto professionale evidenzia come il 93% dei medici coinvolti riportano che presso la loro struttura è presente un *day hospital* per la cura delle patologie oculari e che il 63% degli specialisti ha curato nell'ultimo anno più di 500 pazienti (**Figura 11**).

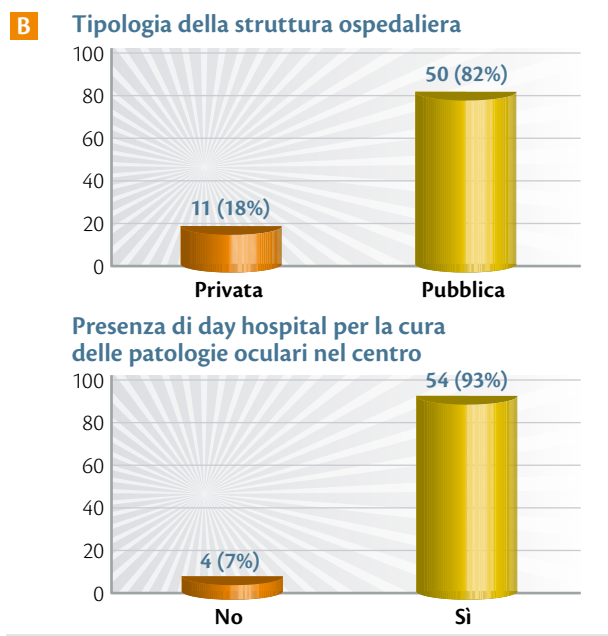


FIGURA 10. (A) Regione di appartenenza dei partecipanti; (B) Tipo di struttura ospedaliera.

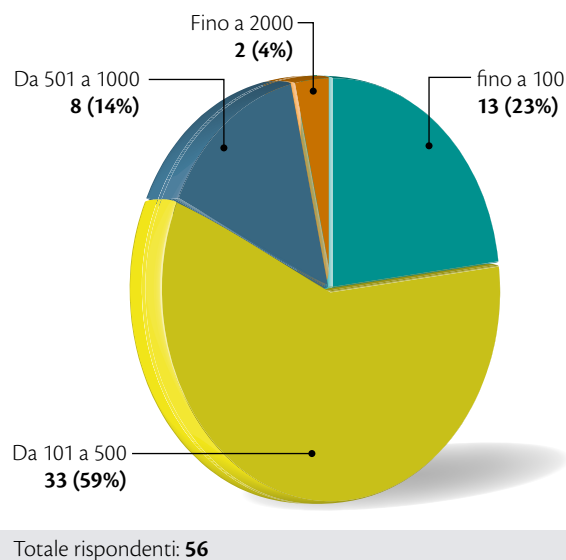


FIGURA 11. Numero di pazienti curati nel 2013 nelle strutture ospedaliere oggetto dell'indagine.

CONCETTI EMERSI

L'età media della popolazione è in continuo aumento e con essa le patologie legate all'età, di cui la degenerazione maculare senile è una delle massime espressioni. Dai dati epidemiologici a disposizione l'Europa risulta essere la zona con maggiore prevalenza soprattutto per quel che concerne le fasi precoci di malattia. Questa malattia ha un impatto significativo sulla qualità della vita del paziente, limitandone l'autonomia e la mobilità e generando costi sociali e assistenziali molto elevati.

Fino a 10 anni fa la degenerazione maculare senile era considerata una patologia limitatamente curabile ed esistevano solo trattamenti, quali la terapia laser e terapia fotodinamica (PDT - *Photodynamic Therapy*), che blandamente cercavano di arrestare il processo degenerativo senza che potessero gestire adeguatamente tutte le forme di malattia. In aggiunta, risultava necessario maneggiare con estrema cura e attenzione la strumentazione poiché, se da una lato era possibile curare i pazienti, dall'altro anche un piccolo errore di utilizzo poteva generare dei danni anatomici irreparabili. Oggi, fortunatamente, la realtà è molto diversa: per migliorare la condizione clinica dei pazienti, gli specialisti possono avvalersi non solo di modalità diagnostiche maggiormente accurate ma soprattutto di **nuove opzioni terapeutiche, quali i farmaci anti-VEGF**, da somministrare per iniezione intravitreale. Le terapie precedentemente utilizzate non sono del tutto scomparse, ma la loro applicazione è limitata a forme particolari di wet-AMD.

Se da un lato questi risultati sono entusiasmanti, dall'altro nella pratica clinica sono emersi alcuni aspetti critici e problematiche legate, soprattutto, alla difficoltà di conciliare le nuove terapie e i relativi protocolli con la gestione logistico-organizzativa dei pazienti.

Le prime difficoltà derivano dal fatto che ancora non si riesce a trattare tempestivamente il paziente affetto da questa patologia, nonostante sia ormai accettato che **uno degli aspetti più importanti per la buona riuscita del trattamento è agire il prima possibile**. I tempi che intercorrono dall'insorgenza dei primi sintomi all'inizio della terapia sono ancora troppo lunghi: mediamente trascorre quasi un mese da quando il paziente lamenta i primi disturbi alla prima visita che ne consente la diagnosi (Figura 12). A questo periodo si somma l'ulteriore mese che trascorre tra la diagnosi e l'avvio della terapia (Figura 13).

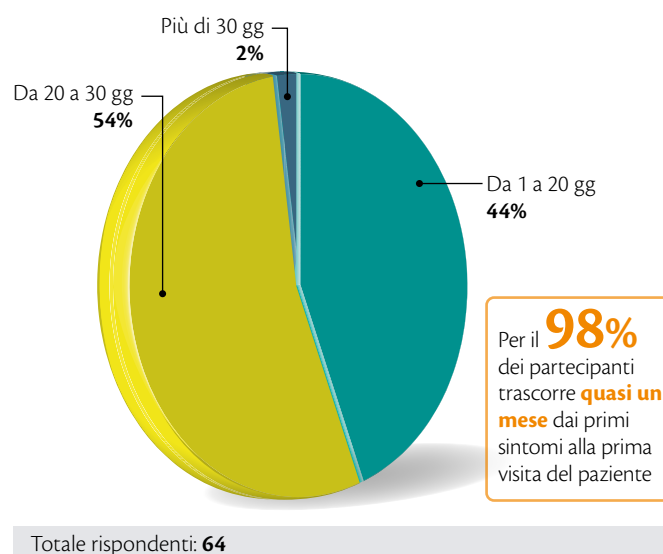


FIGURA 12. Tempi di attesa dai primi sintomi alla prima visita del paziente.

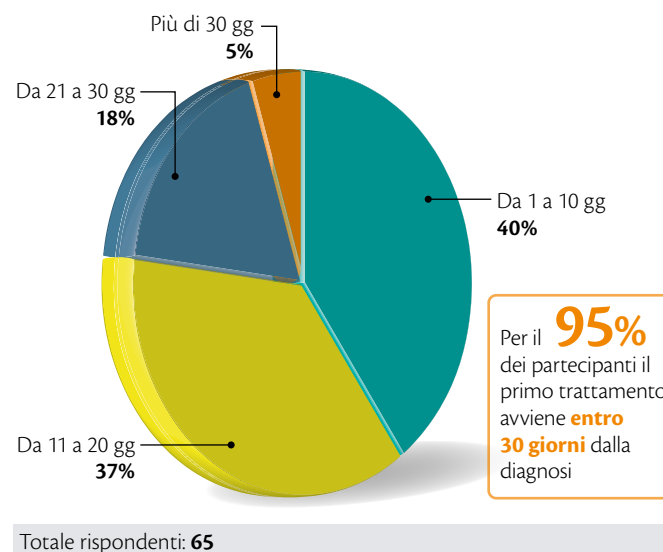


FIGURA 13. Tempi di attesa dalla diagnosi alla prima IVT del paziente nei Centri di riferimento.

FIGURA 14. Trattamento anti-VEGF più adeguato, per le IVT, al fine di ottenere il reale controllo della progressione della malattia.



Le problematiche organizzative dei centri/ospedali e la mancanza di personale o strumentazioni determinano un ulteriore ritardo tra diagnosi e trattamento di 2-3 settimane circa.

Questi risultati sono in linea con i dati emersi dal progetto "Light", condotto da Doxapharma tra giugno e luglio 2013 su tutto il territorio nazionale, che hanno evidenziato una tempistica di accesso alla terapia piuttosto lunga e che varia dai 3 ai 4 mesi dalla diagnosi, a seconda che si ricorra a un unico o a un doppio referral (Figura 14).

I nuovi trattamenti con farmaci anti-VEGF hanno introdotto procedure obbligatorie e programmi di cura per i quali il paziente deve essere seguito più frequentemente e per un periodo

di tempo più lungo, impattando notevolmente sul carico di lavoro clinico del medico che è spesso in difficoltà a seguire e trattare i pazienti.

Da tali difficoltà nasce l'esigenza di ricorrere a terapie iniettive disegnate sulle specifiche esigenze del paziente e sull'evoluzione della patologia piuttosto che ai protocolli suggeriti dagli studi clinici.

Il medico **tra i trattamenti anti-VEGF** ad oggi disponibili sceglie nella maggior parte dei casi (91% dei partecipanti alla survey) **ranibizumab** che è **considerato il farmaco di riferimento in termini sia di efficacia della terapia**, in quanto consente il reale controllo della progressione della malattia, **sia di migliore gestione del paziente** affetto da degenerazione maculare senile legata all'età (Figura 15).

La **gestione ottimale del paziente è raggiungibile attraverso un impiego al bisogno o PRN (Pro Re Nata)** del farmaco anti-VEGF.

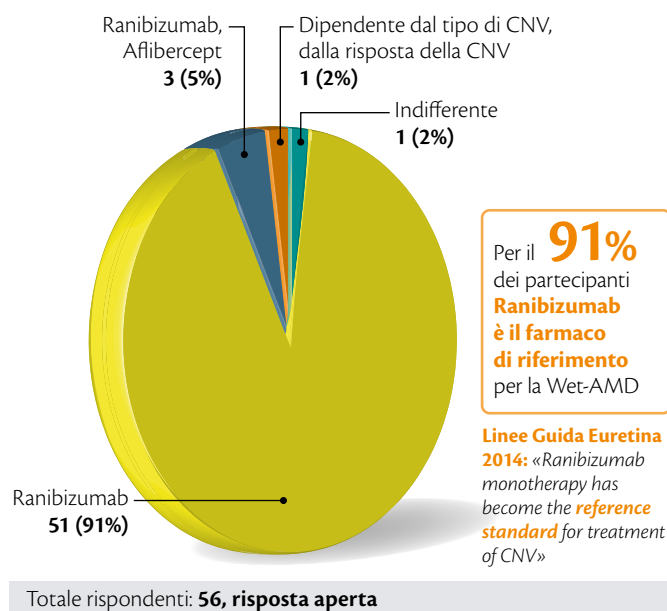


FIGURA 15. Intervallo di tempo appropriato per l'IVT con ranibizumab dopo la loading dose o fase di attacco.

Attualmente, il PRN è considerato da molti medici l'approccio terapeutico migliore in quanto permette di ottimizzare la terapia e di somministrare il farmaco laddove è veramente utile per il paziente (Figura 16).

Lo schema individualizzato viene inoltre ritenuto da oltre l'80% dei partecipanti al progetto anche quello più vantaggioso dal punto di vista farmaco-economico (Figura 17). Ad oggi, l'unico farmaco che consente una terapia individualizzata *on label* è ranibizumab.

Un monitoraggio adeguato del paziente in terapia consente di controllare costantemente la malattia e di diagnosticare precocemente la recidiva per avviare un successivo trattamento (Figura 18).

Pertanto, oltre all'utilità del PRN, è importante sottolineare l'esigenza di **individualizzare non solo il trattamento ma anche il monitoraggio sulla base delle reali esigenze del paziente**. In linea generale, dopo un approccio iniziale intensivo gli intervalli di monitoraggio potrebbero essere estesi (Figura 19).

Nella nuova posologia di ranibizumab, la terapia è iniziata con **una iniezione al mese sino al raggiungimento del massimo beneficio clinico per il paziente**, inteso come stabilità dell'acutezza visiva e dei parametri anatomici, in particolare dello spessore retinico centrale, che sono valutati mediante tomografia ottica computerizzata (OTC) e fluorangiografia retinica (FAG).

Pertanto, gli intervalli di **monitoraggio** e di **trattamento devono essere decisi dal medico e devono essere basati sull'attività della patologia (acutezza visiva e criteri anatomici)**.

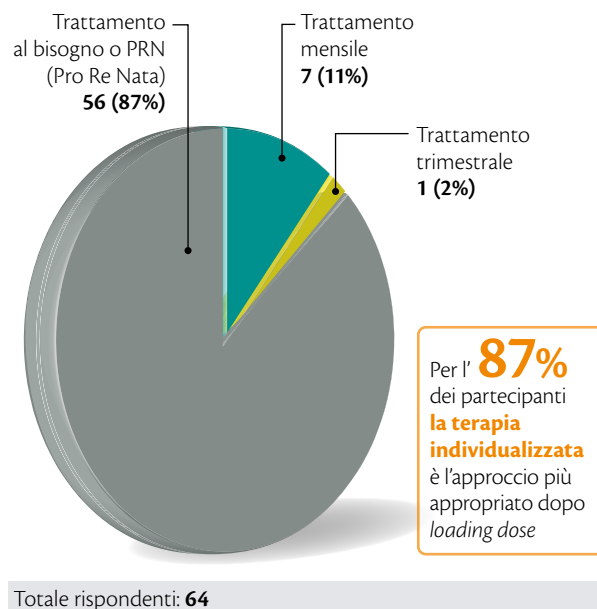


FIGURA 16. Schemi terapeutici che forniscono i maggiori vantaggi in termini di costo/beneficio.

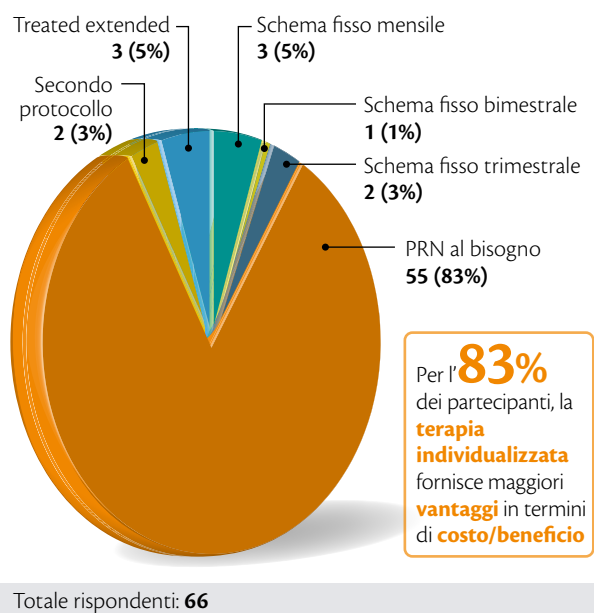


FIGURA 17. Schemi terapeutici che offrono maggiori vantaggi in termini di rischio/beneficio.

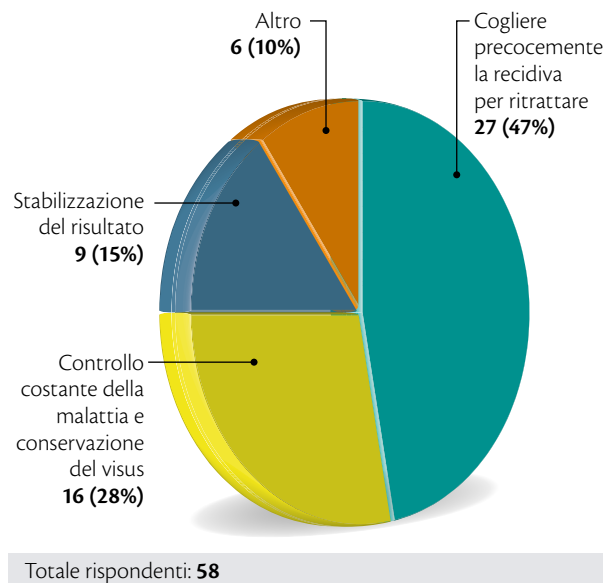


FIGURA 18. Vantaggi ottenuti dai pazienti dopo un monitoraggio adeguato.

FIGURA 19. Approcci terapeutici ritenuti migliori per le valutazioni diagnostiche durante il trattamento.

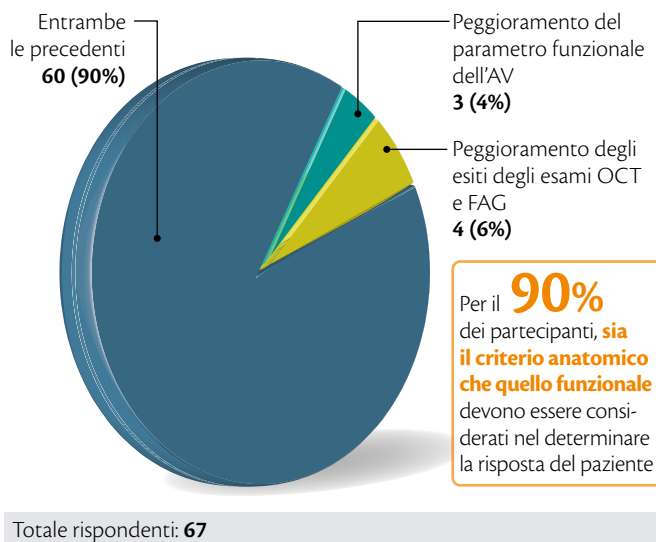
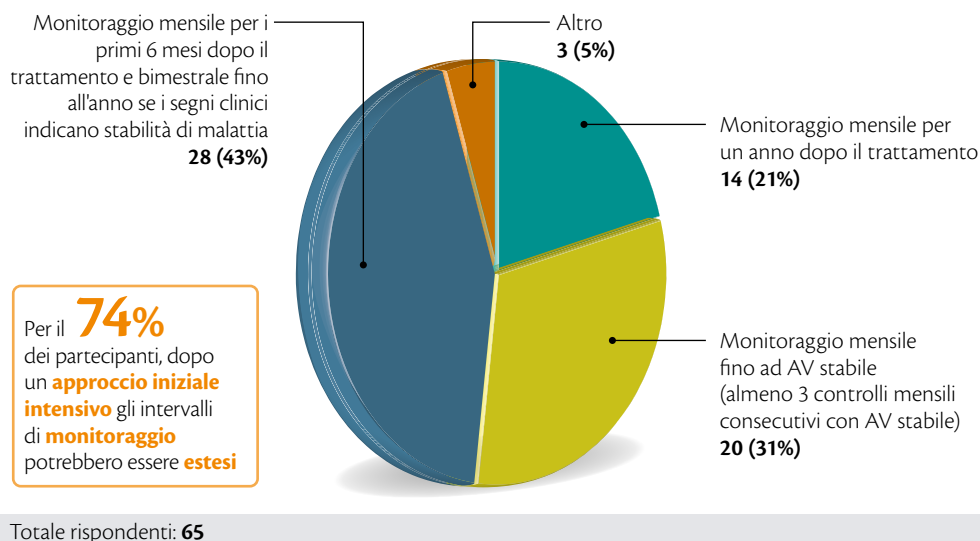


FIGURA 20. Ragioni per cui un paziente è considerato *non-responder*.

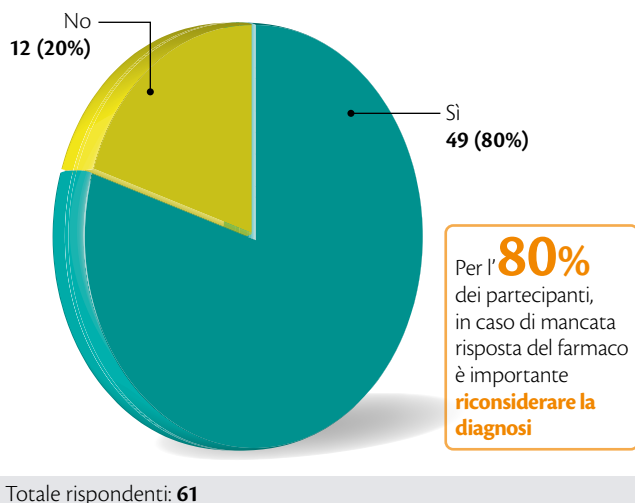


FIGURA 21. Rivalutazione o meno della diagnosi iniziale in caso di mancata risposta ad un trattamento prolungato con ranibizumab.

Oggi gli esperti concordano quasi all'unanimità sul fatto che il parametro funzionale e quello anatomico siano ugualmente importanti nel determinare l'efficacia della terapia e la risposta del paziente (**Figura 20**).

Secondo gli addetti ai lavori, una rivalutazione della diagnosi iniziale costituisce il primo passo da percorrere in caso di pazienti che mostrano una "non risposta" a un trattamento prolungato con ranibizumab (**Figura 21**); questi pazienti sono spesso erroneamente definiti "non-responder".

È opinione dei medici coinvolti nel progetto che circa il 40% dei pazienti che mostrano un miglioramento contenuto del visus, con riduzione di fluido, dopo la *loading phase*, recuperano maggiormente, anche in termini di visus, dopo le successive tre iniezioni (6 mesi di terapia): in questi casi si può parlare di *late responders*, o miglioramento tardivo. I veri "non-responder" rappresentano solo il 5-10% circa dei pazienti.

In definitiva, l'approccio diagnostico gioca un ruolo fondamentale nella determinazione della strategia terapeutica ottimale e nell'outcome finale della terapia. In termini clinici è fondamentale porre un'estrema attenzione alla differenziazione tra forme occulte e non, ed è necessario determinare con esattezza se siano forme di AMD associate a proliferazione angiomatosa retinica (RAP) o vascu-

lopatia coroideale polipoide (*Polypoid Choroideal Vasculopathy - PCV*).

È da sottolineare che, nella pratica clinica, oltre all'efficacia anche la sicurezza rappresenta un fattore cruciale nella scelta di un farmaco anti- VEGF per la gestione del paziente affetto da degenerazione maculare senile (**Figura 22**).

Ranibizumab è un frammento di anticorpo monoclonale, privo del dominio Fc e quindi incapace di legare il recettore FcRn. Pertanto, la quota di farmaco che passa alla circolazione sistemica dopo somministrazione intravitreale è sensibilmente ridotta; per lo stesso motivo, la sua emivita sistemica è molto breve, pari a circa 2 ore.

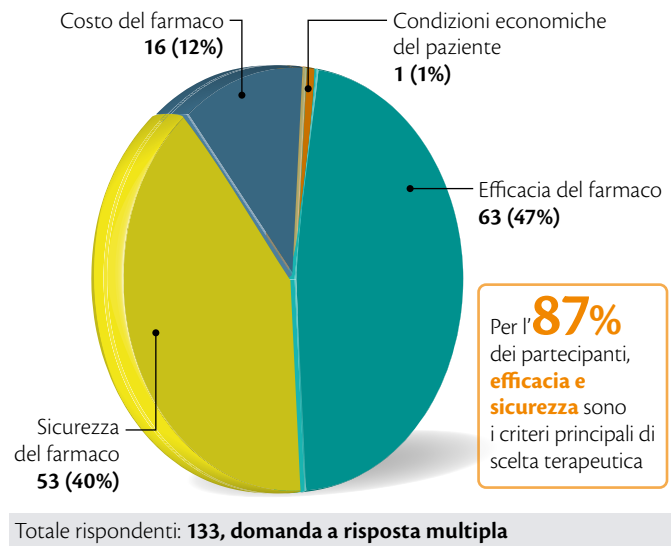


FIGURA 22. Fattori ritenuti importanti nella scelta di un farmaco anti-VEGF.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il progetto è nato per fare il punto sulle conoscenze scientifiche e cliniche della patologia e per condividere le esperienze dei clinici sul territorio nella gestione, a volte molto delicata, del paziente affetto da wet-AMD. Questa condivisione ha consentito di individuare e proporre possibili soluzioni alle criticità legate a tale gestione.

La “fotografia” della pratica clinica italiana ottenuta con il questionario ha evidenziato, innanzitutto, il ritardo a cui oggi ancora si assiste nella formulazione della diagnosi e, conseguentemente, nella cura della malattia.

Le cause sono innanzitutto da ricercare nell'atteggiamento di scarsa attenzione e informazione su sintomi, evoluzione e possibilità di cura della malattia. Esistono, poi, problematiche organizzative dei centri/ospedali che, insieme alla mancanza di personale o di strumentazioni, determinano un ulteriore ritardo.

In aggiunta, è emerso che, sebbene oggi si disponga di terapie iniettive con farmaci anti-VEGF che consentono di ottenere risultati migliori in termini di acutezza visiva e un controllo della malattia un tempo impensabile, medici e pazienti sono costretti a seguire una serie di procedure obbligatorie che, in parte, sono responsabili del ritardo delle cure e conseguentemente della loro efficacia.

I pazienti affetti da maculopatia senile prendono appuntamento dall'oculista territoriale; successivamente devono prenotare un'ulteriore visita in un centro specialistico, poi un esame strumentale (FAG e/o OCT) e infine, se indicato, un intervento con terapia iniettiva anti-VEGF. Dopo l'iniziale trattamento multiplo iniettivo di alcuni mesi, ulteriori esami strumentali anche mensili sono richiesti per valutare se procedere o meno con la terapia. La maggior parte dei pazienti sono anziani e ipovedenti e richiedono quindi l'aiuto e l'accompagnamento dei parenti. Per tutte queste ragioni il trattamento risulta spesso ritardato.

Da parte sua, il medico ha una serie di procedure, spesso non chiare, e programmi di cura da seguire che richiedono tempi molto lunghi: esami strumentali frequenti, procedura iniettiva da eseguirsi in sala operatoria, obbligo di procedere come un intervento operatorio, obbligo del controllo ravvicinato del paziente ecc. Tutti questi aspetti impattano notevolmente sul carico di lavoro clinico quotidiano con conseguenti difficoltà a seguire e a trattare i pazienti.

In definitiva, per facilitare e di conseguenza, migliorare la gestione dei pazienti affetti da wet-AMD, **risulta fondamentale promuovere**, innanzitutto, **un più rapido accesso alle terapie iniettive**.

Sono state proposte le seguenti azioni con cui sarebbe auspicabile procedere:

- Realizzare **campagne di sensibilizzazione** alla patologia e programmi di *screening*, con il coinvolgimento delle associazioni di pazienti o delle associazioni di sostegno alla cittadinanza, per informare ed educare a più livelli (cittadino; medico di medicina generale; specialista) in merito ai sintomi della patologia, al fine di anticipare i tempi di intervento: trattare tempestivamente consente di evitare la progressione della malattia e di ottimizzare la gestione dei pazienti.
- Redigere una **mappa dei centri specialistici** ad oggi esistenti per la cura delle maculopatie e distribuirla sul territorio.
- Aumentare il numero dei **centri specialistici di eccellenza**, all'interno dei quali gestire in completa autonomia i pazienti affetti da maculopatia senile. Questi centri dovrebbero occuparsi di eseguire non solo la terapia iniettiva ma anche gli esami strumentali.
- Creare dei **percorsi di riabilitazione** per pazienti in fase cronica o stabile di malattia da seguire in centri periferici con lo scopo di accompagnarli verso una riorganizzazione della propria quotidianità a fronte delle difficoltà di ipovisione e della vita di relazione.
- Incentivare la **collaborazione tra centro specialistico e territorio** per ridurre i tempi d'attesa, attraverso un calendario appuntamenti per esami strumentali e terapia a disposizione dei medici che lavorano sul territorio per inviare prontamente al Centro specialistico i pazienti a rischio o che necessitino di terapia iniettiva.
- Creare un **canale comunicazionale preferenziale tra medici territoriali opportunamente formati e ospedali/centri retina**: dopo la terapia, il paziente potrebbe essere seguito dai medici del territorio attraverso idonee procedure informatiche in collegamento con il Centro. Uno studio pilota è già stato eseguito in molte città italiane per la cura della degenerazione maculare legata all'età dimostrando una sensibile diminuzione del tempo di attesa fra diagnosi e cura con miglioramento dell'acutezza visiva finale [22]. Questo approccio di "telemedicina" deve rappresentare una *best practice* da replicare in altri Centri per favorire l'integrazione ospedale-territorio, migliorare il rapporto medico-paziente e accelerare la cura. È stato, infatti, dimostrato come un trattamento ritardato di sole due settimane incida negativamente sull'acutezza visiva finale dei pazienti affetti da degenerazione maculare senile [22,23].
- **Migliorare i percorsi diagnostici e terapeutici** attraverso nuove indicazioni delle società scientifiche della *best practice* da adottare per una corretta gestione del paziente. In particolare, risulta fondamentale l'aggiornamento delle **Linee Guida della SOI** (Società Oftalmologica Italiana) sull'approccio terapeutico con i farmaci anti-VEGF nella AMD e monitoraggio dei pazienti, attraverso la revisione delle indicazioni riguardanti: l'uso della

sala operatoria per l'esecuzione delle iniezioni; la somministrazione di antibiotici pre/post iniezione e di farmaci anti-aggreganti; controllo telefonico/a distanza post-operatorio.

- **Favorire una maggiore discrezione di esami strumentali attualmente obbligatori** per accedere al trattamento. In aggiunta, sarebbe importante incentivare rapide decisioni, da parte del medico, per successive iniezioni senza esami strumentali e protocolli obbligatori. In questa direzione va la proposta secondo cui l'intervallo d'iniezione e monitoraggio dopo la fase di induzione debba essere stabilito attraverso un approccio individualizzato, a misura del paziente.
- **Un controllo basato più sull'esperienza del medico** potrebbe risultare molto utile in quanto, da un lato, consentirebbe di evitare molti esami strumentali inutilmente obbligatori che producono notevoli costi e, dall'altro, garantirebbe maggiore rapidità e tempi più certi di cura.

In definitiva, l'evolversi del quadro epidemiologico che registra un continuo aumento del numero di pazienti affetti da degenerazione maculare senile a causa del progressivo invecchiamento della popolazione e la richiesta di una maggiore attenzione al profilo psicologico del paziente impongono una riorganizzazione dell'assistenza oftalmologica che deve basarsi sul potenziamento della collaborazione tra Centri specialistici e territorio e su programmi di cura meno rigidi ma che considerino le esigenze individuali dei pazienti.

Ciò consentirà di valorizzare le risorse umane, di utilizzare al meglio le opzioni diagnostiche e terapeutiche ad oggi disponibili, di accedere alle cure in maniera tempestiva e, conseguentemente, di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età.

