

# **IPOVISUS E CECITÁ: EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**



**Prof. Luciano Quaranta**  
**USVD "Centro per lo studio del Glaucoma"**  
**Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione**  
**Università degli studi di Brescia**

La cura e l'assistenza alla persona con disabilità sensoriali  
Brescia 1 Dicembre 2012

- **Definizione**
- **La clinica**
- **L'epidemiologia**
- **Cenni di anatomia**
- **Patogenesi (.....)**
- **Le classificazioni**
- **Gli strumenti diagnostici**
- **I fattori di rischio e prevenzione**
- **La terapia**
- **Le complicanze nell'anziano (.....)**
- **Conclusioni**

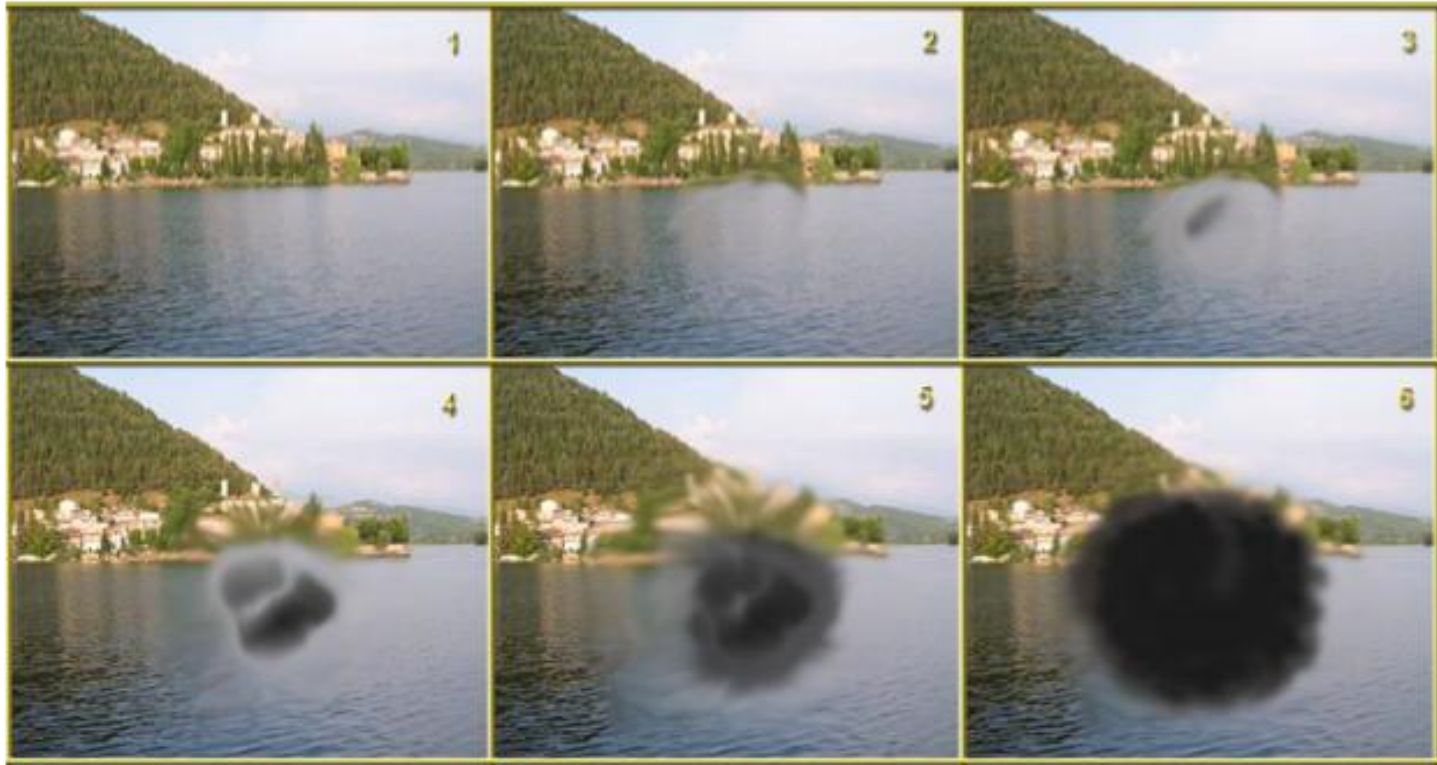
# Definizione

- **La AMD, o Age-related Macular Degeneration, è una patologia degenerativa che colpisce, nella persona anziana, la porzione centrale della retina determinando una perdita lenta e progressiva, quanto severa, dell'acuità visiva (capacità dell'occhio di percepire i dettagli fini di un oggetto).**
- **Ne consegue la difficoltà/impossibilità nel focalizzare immagini (come riconoscere un volto), con le relative conseguenze funzionali nelle attività complesse (IADL: guidare, leggere, cucinare, etc) .**
- **La AMD risparmia però la retina periferica, per cui risulta conservata la visione laterale, consentendo alla persona malata di mantenere una residua abilità funzionale (ADL), fino alla fase severa**
- **Sinonimi: ARMD, DML, DMS (Degenerazione Maculare Senile)**

<http://www.lamaculopatia.org>

# Clinica

**Le modificazioni del visus vanno dalla percezione di immagini distorte, ondulate, (metamorfopsia) e/o parzialmente nascoste sino alla cecità, parziale o completa, all'interno del campo visivo (scotoma)**



**Degenerazione Maculare Senile**

# Epidemiologia

- **La degenerazione maculare senile (DMS-AMD) è, nel mondo occidentale, la causa principale di cecità nelle persone sopra i 50 anni.**
- **Più di 8 milioni di americani ne sono affetti.**
- **Si stima un aumento di questa patologia del 50% entro il 2020.**
- **AMD è più frequente nella popolazione bianca che di colore.**
- **Colpisce prevalentemente le donne.**

*Arch. Ophthalmol 2004;122(2):564-572*



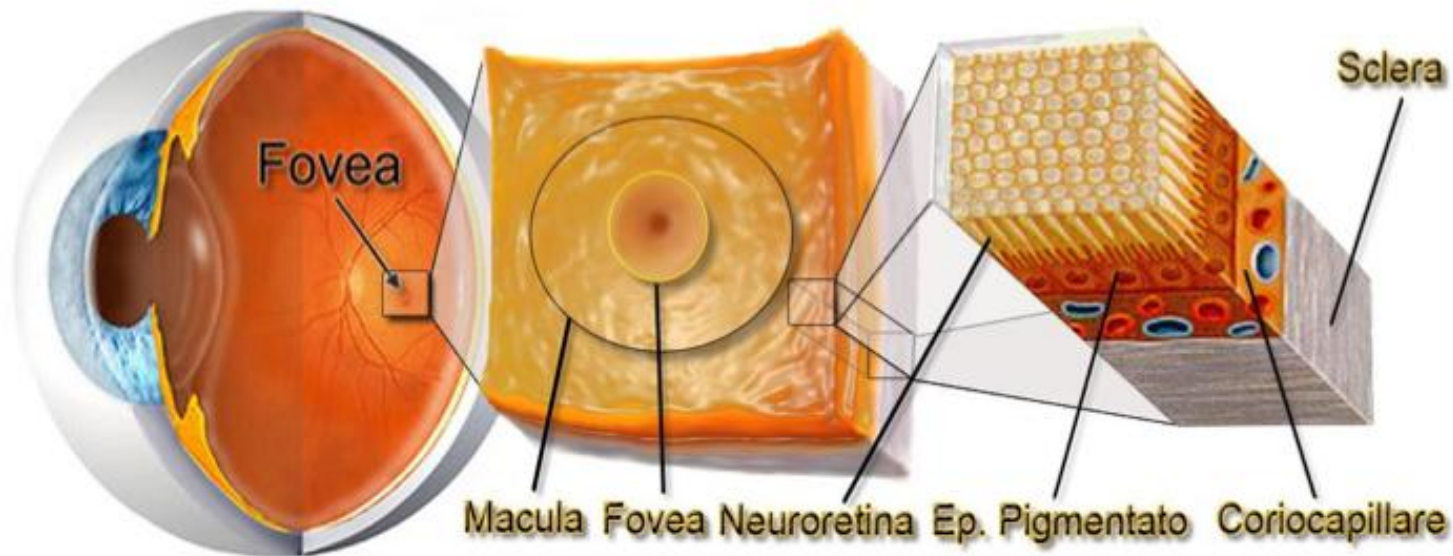
# Cenni di anatomia

La tonaca nervosa o retina è la membrana più interna del bulbo oculare, che si estende su tutta la superficie interna dell'uvea fino al margine pupillare dell'iride.

Lateralmente al polo posteriore dell'occhio si osserva una piccola regione di forma ellittica chiamata *macula lutea* e al suo interno si trova la *fovea*.

La fovea, contiene all'incirca 6,5 milioni di cellule specializzate per la visione nitida diurna e dei colori: i coni. Verso la periferia il numero dei coni diminuisce progressivamente mentre aumenta quello dei bastoncelli che sono i fotorecettori della visione crepuscolare.

Queste strutture raccolgono le informazioni visive e le inviano, tramite il nervo ottico e la radiazione ottica, all'area cerebrale corticale occipitale (area calcarina).

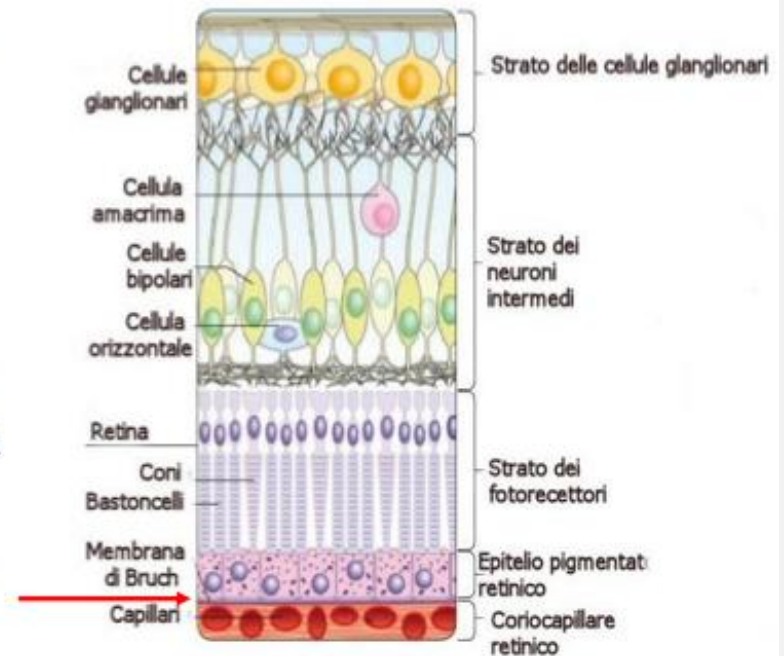


Degenerazione Maculare Senile

La retina appoggia su di un strato pigmentato, detto **epitelio pigmentato retinico (EPR)**, che svolge numerosi funzioni fra cui lo scambio selettivo di molecole fra i fotorecettori e la coroide, ma impedisce il passaggio di liquidi dalla coroide alla retina, rappresentando strutturalmente la barriera emato-retinica esterna

L'EPR appoggia, a sua volta, sopra la **membrana di Bruch** (lamina di 2-4  $\mu$ , di pertinenza della coroide e che rappresenta un filtro, costituito da fibre collagene ed elastiche, attraverso il quale avvengono gli scambi metabolici tra l'EPR e la coroide (la parte vascolare dell'occhio).

Il suo spessore aumenta fisiologicamente con l'età e fra questa e l'EPR si possono formare dei prodotti di scarto del metabolismo dei fotorecettori favorendo l'insorgenza della AMD



Degenerazione Maculare Senile

# La AMD: una patogenesi non chiara

## **Alcuni meccanismi proposti:**

**Ischemia dei fotorecettori e dell'epitelio pigmentato dovuti ad una riduzione della perfusione della coroide**

**Apoptosi delle cellule dell'EPR**

**Anormalità genetiche dell'EPR o dei fotorecettori**

**Accumulo di prodotti di scarto tra la membrana di Bruch e l'epitelio pigmentato chiamati corpi colloidali o drusen (costituiti da materiale ialino cellule dendritiche, proteine, lipidi, e  $\beta$ -amiloide)**

**Concomitanza di più fattori**

*N Engl J Med 2004;351:320*



**I drusen, visibili con oftalmoscopio, sono presenti normalmente sopra i 50 anni, in quantità limitata ed inizialmente monoculari; rappresentano una normale modificazione dell'occhio legata all'invecchiamento.**

**Tuttavia, quando il loro numero è elevato e/o sono coinvolte vaste aree della retina con drusen confluenti, la probabilità di sviluppare AMD diventa elevata**

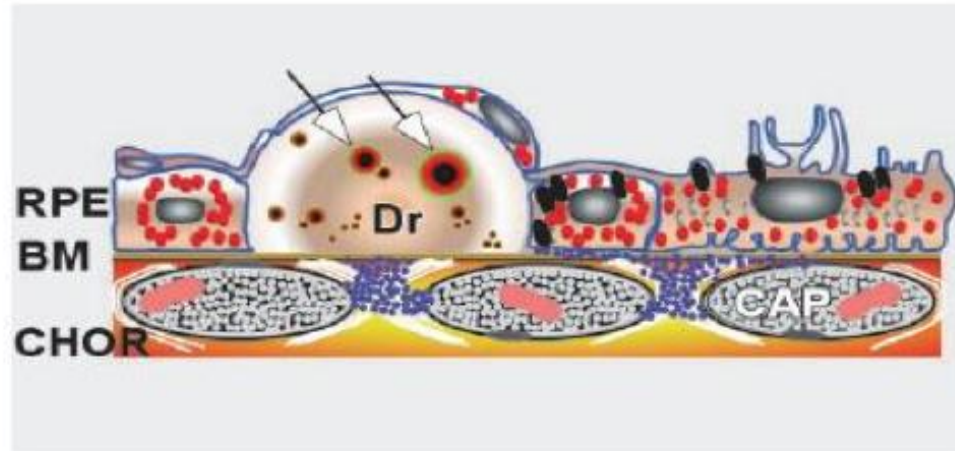


Fig. 1. Diagram depicting the anatomical relationships among the retinal pigmented epithelium (RPE), Bruch's membrane (BM), and drusen (Dr). Vesicles containing amyloid  $\beta$  that likely represent primary sites of complement activation are identified within drusen (arrows). CHOR, choroidal vasculature; CAP, capillary.

*Ophthalmology 1995;39:367-374*

**Degenerazione Maculare Senile**

- **La deposizione dei drusen è implicata nella disfunzione dell'EPR e nella degenerazione dei fotorecettori retinici**
- **Recenti studi hanno infatti dimostrato le proprietà immunomodulanti dei drusen, suggerendo che la loro formazione comporti una serie di eventi infiammatori locali a cascata, tra cui l'attivazione del complemento e delle citochine angiogenetiche (VEGF), con aumento della permeabilità e fragilità dei capillari della coroide e lesione, nel lungo termine, dell'EPR**
- **Il mantenimento dell'infiammazione porterebbe ad una ulteriore deposizione di drusen sotto l'epitelio, creando un circolo vizioso (dato da confermare)**

*N Engl J Med 2006; 355:1474-85*

# Drusen e Beta amiloide

**Studi biologici hanno dimostrato che esiste una correlazione fra presenza di  $\beta$ -amiloide nei drusen e la gravità della patologia retinica, secondo un criterio **QUALITATIVO** e **QUANTITATIVO** (paragonabile alla azione della amiloide in AD)**

**QUALITATIVO=attivazione della cascata infiammatoria da parte della amiloide, all'interno dei drusen (complemento attivato, proteine di fase acuta)**

**QUANTITATIVO=maggiore il numero delle vescicole di amiloide nei drusen, maggiore la gravità della AMD**

*PNAS 2002; 99:18  
Molecular Vision 2003; 9:184-90*

# Drusen e AD

**Nel 1998, alcuni ricercatori ipotizzarono una correlazione fra due malattie degenerative con comune genesi ectodermica: AMD e Malattia di Alzheimer (AD) (età, neurodegenerazione, peso sociale della malattia).**

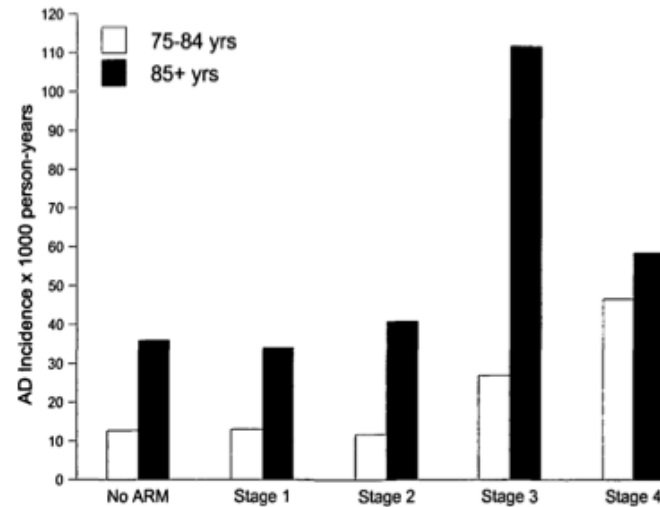
**Studio prospettico di popolazione (coorte) all'interno del Rotterdam Study (1990-93).**

**Metodi: incidenza di AD nelle persone (over 75) affette da AMD**

**Risultati: esiste una debole associazione fra gli stadi più severi della AMD ed incidenza di AD, anche se mediati da altri fattori di rischio peraltro comuni alle due patologie (fumo ed aterosclerosi)**

**Conclusioni: potrebbe esistere una patogenesi comune fra le due forme degenerative.**





**TABLE 2. Relative risk (RR) of incident Alzheimer's disease for subjects with successive stages of age-related maculopathy (ARM), the Rotterdam Study, the Netherlands, 1990-1994**

	No. at baseline	RR (95% CI)*†	RR (95% CI)‡
No ARM	811	Reference	Reference
Stage 1 or 2	514	1.0 (0.6, 1.8)	1.0 (0.6, 1.9)
Stage 3 or 4	113	2.1 (1.1, 4.3)	1.5 (0.6, 3.5)

\* CI, confidence interval.

† Adjusted for age, age<sup>2</sup>, and gender.

‡ Adjusted for age, age<sup>2</sup>, gender, smoking, and atherosclerosis.

*Am J Epidemiol* Vol. 150, No. 9, 1999

Degenerazione Maculare Senile

# Classificazione dei drusen

## Dimensione

- Small (diametro  $<63\mu\text{m}$ )
- Medium (diametro tra  $63$  e  $124\mu\text{m}$ )
- Large (diametro  $>124\mu\text{m}$ )

All'esame oftalmoscopico la dimensione dei drusen larghi corrisponde approssimativamente al calibro di una vena retinica nel disco ottico

## Caratteristiche morfologiche

- Hard: più piccole di  $63\mu\text{m}$ , a margini ben distinti, isolate senza tendenza alla confluenza, sono costituite da materiale ialino
- Soft più grandi di  $63\mu\text{m}$ , multiple, a margini irregolari, confluenti e costituite da materiale lipidico



*Age Ageing 2009; 38: 648-654*

# Classificazione della AMD all'oftalmoscopia

- **Forma secca o atrofica (drusen hard)**

È il tipo più comune di degenerazione maculare senile (90% dei casi) è data da un'alterazione del collagene e dell'elastina, da un accumulo di lipidi, di proteine non collagene e altro materiale extracellulare derivanti da stress ossidativi a carico del metabolismo del segmento esterno dei fotorecettori con formazione di drusen.

**Causa una moderata riduzione visiva** conseguente alla lenta e progressiva atrofia (mesi/anni) del tessuto retinico ed evolve nel 10 % dei casi nella forma umida

- **Forma umida o essudativa o neovascolare (drusen soft)**

Interrotta l'integrità della membrana di Bruch già ispessita ed irregolare a causa dei depositi descritti nella forma secca, la AMD umida è caratterizzata dalla gemmazione dalla coroide di nuovi vasi, a rapido sviluppo e particolarmente deboli, che si rompono facilmente comportando la perdita di siero (essudazione) e di sangue (emorragie) e che, invadendo il tessuto retinico circostante, distruggono la macula esitando poi in fenomeni di cicatrizzazione.

**Causa una grave ed irreversibile riduzione** della visione centrale in breve tempo (giorni)

*N Engl J Med 2008;358:2606-2617*

# Classificazione clinica della AMD

- **Early:** caratterizzata da pochi drusen (meno di 20) media misura e la perdita del visus è generalmente lieve e/o paucisintomatica
- **Intermediate:** almeno un drusen largo o numerosi di medie dimensioni o atrofia a carta geografica che non si estendono al centro della macula
- **Advanced:** suddivisa in non-neovascolar (atrofia a carta geografica fino al centro della macula con perdita del visus in mesi o anni) e neovascolar (forma umida con neovascolarizzazione coroidale e improvvise e gravi perdite del visus in giorni o settimane)

*N Engl J Med 2008;358:2606-2617*

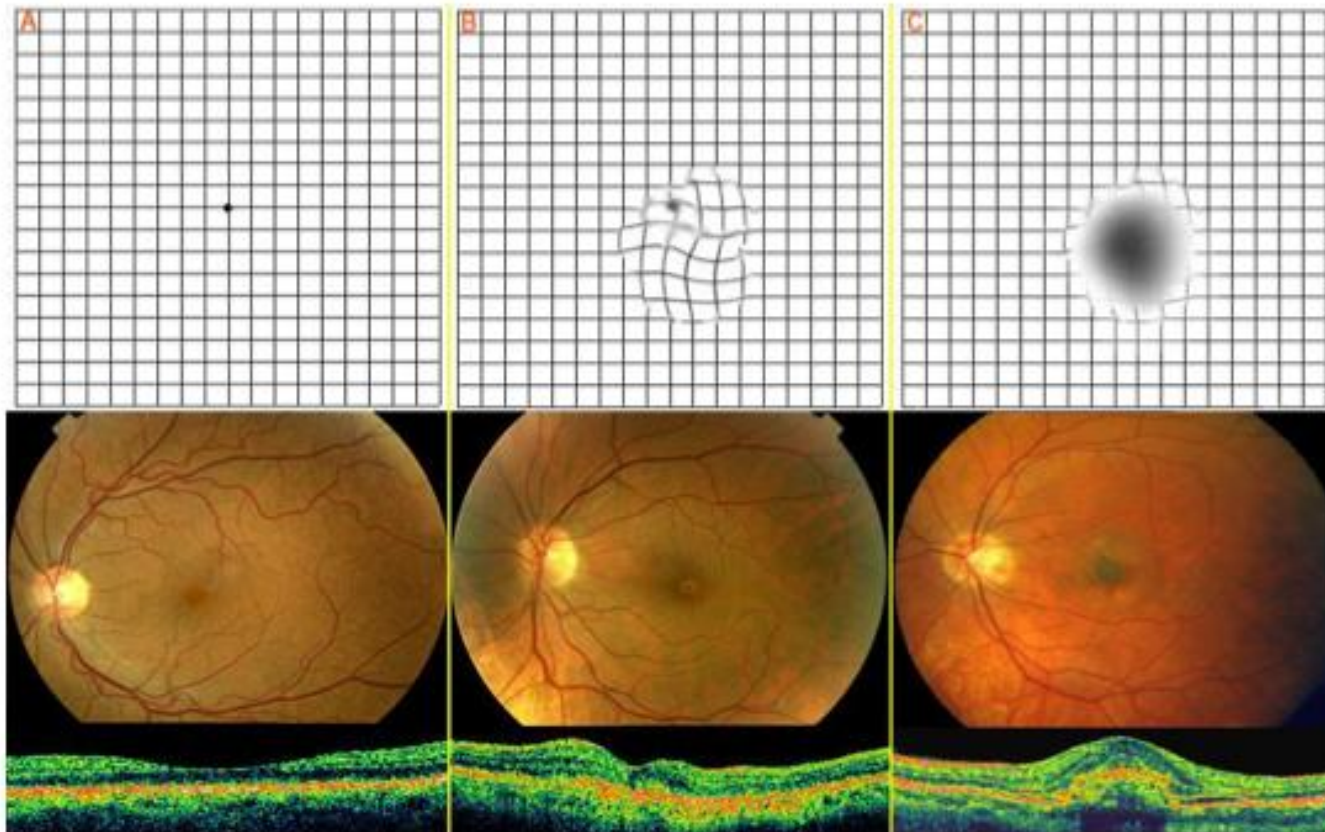


- **Clinica**: storia di graduale e parziale riduzione dell'acuità visiva in uno o entrambi gli occhi con difficoltà o impossibilità nel riconoscimento di un volto, nella lettura e nel lavoro a distanza ravvicinata sino alla comparsa di una distorsione (metamorfopsia) o di un'area cieca (scotoma) nella visione centrale
- **Test di Amsler**: semplice ma molto sensibile ed in grado di individuare la malattia in uno stadio precoce.

Introdotta nella pratica clinica sin dal 1940 per determinare e monitorare le patologie della macula come la AMD. Pur essendo un test soggettivo (è sufficiente perdere la fissazione per invalidare il test), rappresenta un esame estremamente facile da utilizzare, ripetibile anche a casa e abbastanza sensibile se effettuato con attenzione per determinare anche piccole ed incipienti alterazioni retiniche, nonché per monitorare evoluzione di scotomi pre-esistenti.

Richiede una elevata collaborazione da parte della persona

# Test di Amsler



Degenerazione Maculare Senile

**Valutazione oftalmoscopica ovvero** la visione diretta del fondo oculare consente, attraverso la dilatazione pupillare e l'utilizzo di lenti specifiche, di valutare l'area maculare ed osservare la presenza di irregolarità ed anomalie distrofiche della retina

nella AMD atrofica i drusen sono visibili come macchie gialle e rotondeggianti, mentre l'atrofia a carta geografica della retina appare come un'area depigmentata

nella AMD essudativa si osservano emorragie o siero sottoretinici. La neovascolarizzazione appare come una zona decolorata, grigio-verde, nell'area della macula

**Fuorangiografia o Angiografia con Fluorescina (FAG):** tecnica d'elezione per lo studio delle patologie retiniche. L'esame, della durata di circa 5 minuti, consiste nell'esecuzione di alcune fotografie del fondo oculare in sequenza, dopo iniezione endovenosa di un colorante giallo (la fluoresceina) che viene eccitato dalla luce blu di 520 to 530 nm determinando una fluorescenza che viene registrata dallo strumento. Utile per identificare la presenza e la localizzazione di neovasi sottoretinici (neovasi che dalla coroide, attraverso l'epitelio pigmentato retinico e la membrana di Bruch, invadono la retina) consentendo di selezionare i casi che andranno sottoposti a terapia fotodinamica.



Degenerazione Maculare Senile



- **Angiografia al verde di indocianina (IGC, Indocyanine Green Angiography)**

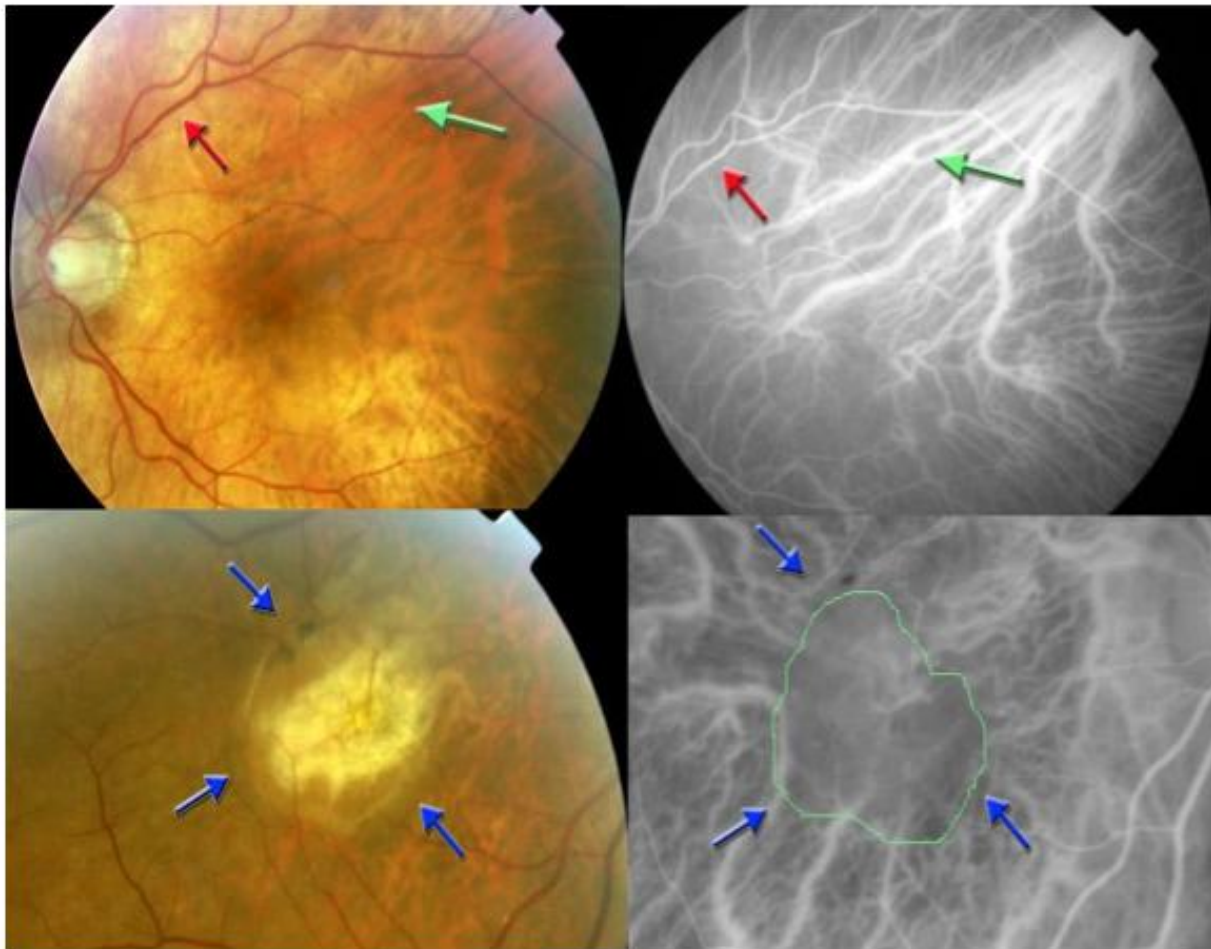
**Introdotta nella pratica clinica agli inizi degli anni '90, tecnicamente è un esame uguale alla fluorangiografia differenziandosi solo per il tipo di colorante iniettato (appunto il verde di indocianina anziché la fluoresceina) che la cui fluorescenza è evidenziata dalla luce di una lunghezza d'onda diversa (infrarosso 790-850nm) ed è per questo utilizzata per studiare i vasi profondi e patologie coroideali**

**Necessita di una particolare telecamera a raggi infrarossi connessa al fluorangiografo.**

**L'angiografia con il verde di indocianina, viene utilizzata meno frequentemente ed è utilizzata generalmente confrontandola con la FAG nei dubbi diagnostici quando emorragie e/o essudati presenti alla fluorangiografia rendono difficile l'interpretazione dei fluorangiogrammi potendo nascondere una neovascolarizzazione.**

**Come per la fluoresceina, il verde di indocianina è un colorante privo di effetti collaterali significativi per il paziente anche se, essendo iniettato endovena, il rischio di un'eventuale reazione allergica è sempre presente. A differenza della fluoresceina inoltre, viene eliminato per via epatica ed è sconsigliata la sua inoculazione in soggetti affetti da gravi alterazioni del fegato.**





**In alto a sinistra: fondo oculare con scarso pigmento che consente la visualizzazione, oltre che dei vasi retinici, anche dei grossi vasi coroideali.**

**A destra: lo stesso fondo all'angiografia con verde di indocianina: le frecce rosse evidenziano gli stessi vasi retinici, mentre le verdi evidenziano i vasi coroideali profondi resi fluorescenti dal colorante.**

**Sotto: degenerazione maculare senile in fase cicatriziale e l'ombra di questa che si evidenzia all'angiografia con indocianina (frecce blu).**

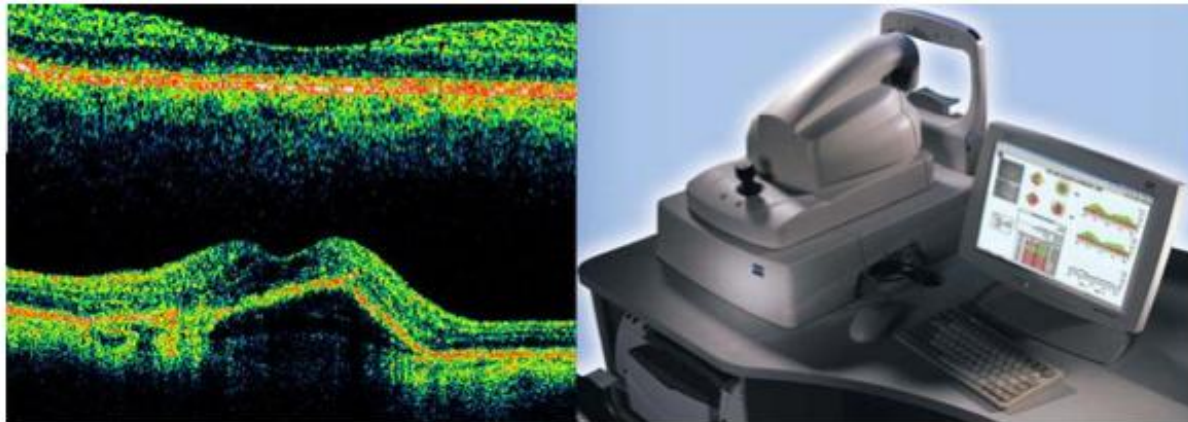
# Degenerazione Maculare Senile

- **Tomografia a Coerenza Ottica (Optical Coherence Tomography, OCT)**

**Nuova metodica diagnostica non invasiva che consente la visualizzazione e lo studio di sezioni trasversali retiniche ad alta risoluzione (di circa 7/8 micron) riuscendo ad evidenziarne le eventuali patologie.**

**Lo strumento rileva le modificazioni subite da un raggio della lunghezza d'onda dell'infrarosso (845nm) proiettato sulla retina (sezioni tomografiche) che vengono elaborate da un computer che è in grado di rappresentarle in scala morfocolorimetrica.**

**Consente quindi una dettagliata esplorazione del polo posteriore dell' occhio e trova il suo peculiare impiego nella diagnosi e nella valutazione di diverse patologie maculari particolarmente nella degenerazione maculare senile.**



**Degenerazione Maculare Senile**



**The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) is a major clinical trial sponsored by the National Eye Institute, of the Federal Government's National Institutes of Health.**

**Ongoing Multicentric Longitudinal Study started in 1992 (recruitment 1992-98)**

**4757 participants aged 55 to 80, at least 1 eye of each participant was free from advanced AMD**

**participants for this analysis were then divided into 5 groups according to the size and extent of drusen, the presence of pigmentary abnormalities, and the presence of manifestations of advanced AMD**

**Designed to:**

**learn more about the natural history and risk factors of age-related macular degeneration (AMD) and cataract**

**evaluate the effect of high doses of antioxidants and zinc on the progression of AMD and cataract**

**Degenerazione Maculare Senile**



# Risk Factors Associated with Age-Related Macular Degeneration:

A Case-control Study in the Age-Related Eye Disease Study: Age-Related Eye Disease Study

Report Number 3

Age-Related Eye Disease Study Research Group

## Abstract

*Objective:* To investigate possible risk factors for age-related macular degeneration (AMD) in participants in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS).

*Design:* Case-control study.

*Participants:* Of the 4757 persons enrolled in AREDS, 4519 persons aged 60 to 80 years were included in this study. The lesions associated with AMD ranged from absent in both eyes to advanced in one eye.

*Conclusions:* Our findings for smoking and hypertension, which have been noted in previous studies, suggest that two important public health recommendations, the avoidance of smoking and the prevention of hypertension, may reduce the risk of developing AMD. Other associations, such as those for hyperopia, lens opacities, less education, female gender, increased body mass index, and white race, which have been noted in other studies, are also seen in the AREDS population. The increased use of thyroid hormones and antacids in persons with geographic atrophy and the increased likelihood of arthritis or hydrochlorothiazide use in persons with one or more large drusen or extensive intermediate drusen have not been previously reported and need additional investigation.

*Ophthalmology 2000;107:2224-2232*

Degenerazione Maculare Senile



# Risk factors

- **Modifiable risk factors:**

**Smoking** (The mechanism of action by which smoking could affect the retina, RPE, or choroid is not known. However, the finding is consistent with the hypothesis that AMD is the result of cumulative oxidative insults to the outer retina. Smoking is known to lower levels of circulating Antioxidants)

**Hypertension** (This finding is consistent with an underlying vascular basis for AMD)

**Obesity** (excessive caloric intake increasing the risk of AMD because of an increased risk of oxidative damage)

**Hyperopic refractive error** (The underlying reason for an association of hyperopia with AMD, if it exists, is not known)

- **Non modifiable risk factors:**

**Gender (woman)**

**Race (white persons)** Perhaps increased melanin in RPE cells, acting as a free radical scavenger or simply as a filter for ultraviolet radiation, protects the RPE cells and Bruch's membrane, reducing the risk of developing large drusen and pigmentary changes

*Ophthalmology. 2000;107(12): 2224-2232*

# The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study

AREDS Report No. 22

Age-Related Eye Disease Study Research Group\*

**Objective:** To evaluate the relationship of dietary carotenoids, vitamin A, alpha-tocopherol, and vitamin C with prevalent age-related macular degeneration (AMD) in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS).

**Methods:** Demographic, lifestyle, and medical characteristics were ascertained on 4519 AREDS participants aged 60 to 80 years at enrollment. Stereoscopic color fundus photographs were used to categorize participants into 4 AMD severity groups and a control group (participants with <15 small drusen). Nutrient intake was estimated from a self-administered semiquantitative food frequency questionnaire at enrollment. Intake values were energy adjusted and classified by quintiles. The relationship between diet and AMD status was assessed using logistic regression analyses.

**Results:** Dietary lutein/zeaxanthin intake was inversely associated with neovascular AMD (odds ratio [OR], 0.65; 95% confidence interval [CI], 0.45-0.93), geographic atrophy (OR, 0.45; 95% CI, 0.24-0.86), and large or extensive intermediate drusen (OR, 0.73; 95% CI, 0.56-0.96), comparing the highest vs lowest quintiles of intake, after adjustment for total energy intake and non-nutrient-based covariates. Other nutrients were not independently related to AMD.

**Conclusion:** Higher dietary intake of lutein/zeaxanthin was independently associated with decreased likelihood of having neovascular AMD, geographic atrophy, and large or extensive intermediate drusen.

*Arch Ophthalmol.* 2007;125(9):1225-1232

## Fattori Protettivi?

- **Integration for 6 years with:**

500 milligrams of vitamin C

400 International Units of vitamin E

15 milligrams of beta-carotene (often labeled as equivalent to 25,000 International Units of vitamin A); lutein-zeaxanthin

80 milligrams of zinc as zinc oxide

and 2 milligrams of copper as cupric oxide

There is biologic plausibility to our findings because lutein and zeaxanthin are the major diet-based macular carotenoids.<sup>28</sup> These compounds may affect processes modulating light or oxidant exposure.<sup>29</sup> Lutein and zeaxanthin have the capacity to filter short-wavelength light associated both with photochemical damage and the generation of reactive oxygen species that attack cellular lipids, proteins, and nuclear material<sup>7</sup>; these carotenoids also have the capacity to reduce the potency of nascent reactive oxygen species.

The use of a daily antioxidant supplement reduced the rate of progression from intermediate to advanced age related macular degeneration by 25% over a period of 5 years and resulted in a 19% reduction in the risk of moderate visual loss

# La terapia della forma atrofica

**Prevenzione dei fattori di rischio ambientali visti precedentemente (la sospensione del fumo, il controllo della pressione arteriosa, del colesterolo, del peso corporeo) ed assunzione di supplementi antiossidanti**

*Ophthalmology. 2000;107(12): 2224–2232*



# La terapia della forma neovascolare



## Submacular surgery for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration

### Background

Vitreoretinal surgeons proposed submacular surgery to remove the fibrovascular tissue causing damage to the centre of the retina, in the attempt to limit central visual loss in people affected by neovascular age-related macular degeneration (AMD).

## AUTHORS' CONCLUSIONS

### Implications for practice

There is high quality evidence suggesting that submacular surgery does not prevent visual loss compared to observation, and there is low quality evidence suggesting little chance of visual gain in people treated with surgery for neovascular AMD and subfoveal CNV with or without extensive blood, who are similar to those included in the studies of this review. There is high quality evidence that there are increased risks using submacular surgery because complications can arise after surgery, such as cataract and retinal detachment.

# Terapia antiangiogenetica

**Argon laser fotocoagulazione:** ambulatoriale, indolore e non invasivo è il trattamento più comunemente utilizzato. Viene impiegato quando i neovasi sono abbastanza lontani dal centro della macula ( $200\mu\text{m}$ ) le recidive con sviluppo di neovasi sono frequenti (del 50% nei successivi 3 anni) e spesso il trattamento laser deve essere ripetuto con conseguente ampliamento cicatriziale dell'area trattata che se si estende all'area in prossimità della fovea deve essere interrotto

**Terapia fotodinamica:** viene iniettato per via endovenosa (in 10 minuti) un farmaco fotosensibile **verteporfina (Visudyne)** che si concentra nei neovasi sottoretinici dell'occhio interessato. Questi neovasi vengono poi sottoposti ad illuminazione con un laser rosso non termico di una lunghezza d'onda specifica (689nm) per 83 secondi con successiva attivazione della verteporfina e produzione di radicali liberi dell'ossigeno che provocano trombosi dei neovasi senza però danneggiare il tessuto retinico sano.

Sono generalmente necessari più trattamenti per circa 5 anni

La terapia fotodinamica non permette il recupero della vista perduta ma consente di limitare o bloccare una successiva perdita

La verteporfina rimane in circolo nelle 24 ore successive alla sua iniezione e viene piano piano eliminata nei 4-5 gg successivi. Durante questo periodo viene pertanto richiesto al paziente di evitare di esporsi alla luce solare o a luci alogene.

Il trattamento fotodinamico può essere combinato con altri trattamenti (iniezione intravitreale di corticosteroidi: *Triamcinolone 4 mg*)

*N Engl J Med 2008;358:2606-17*

**The age-related changes that stimulate pathologic neovascularization are incompletely understood, but vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) — a diffusible cytokine that promotes angiogenesis and vascular permeability — has been implicated as an important factor promoting neovascularization**

**Intravitreal antiangiogenic therapy (injection of antiangiogenic agents directly into the vitreous) is currently the primary therapy for neovascular age-related macular degeneration: these procedures are generally performed in an office setting with the use of an aseptic technique and a topical or subconjunctival anesthetic**

**The first intravitreal agent approved by the Food and Drug Administration for neovascular age-related macular degeneration was *Pegaptanib sodium* (Macugen, OSI Pharmaceuticals), a messenger RNA aptamer and VEGF antagonist. The number of patients whose visual acuity improved with pegaptanib was limited, so the agent is no longer widely used**

*N Engl J Med 2006;355:1419-31*

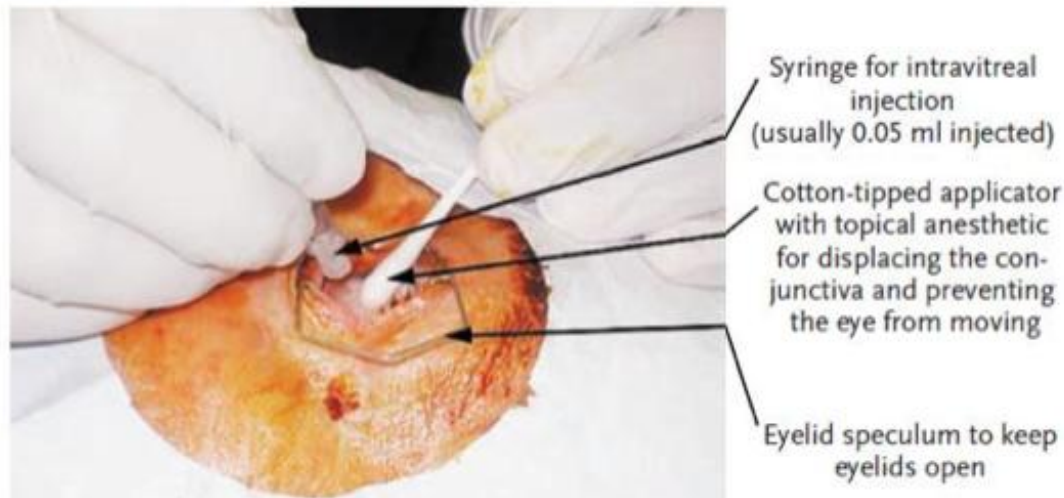
**Degenerazione Maculare Senile**



Currently, the most common therapies for neovascular age-related macular degeneration are intravitreal ranibizumab (Lucentis, Genentech) and bevacizumab (Avastin, Genentech)

**Ranibizumab (Lucentis)** — a recombinant, humanized monoclonal antibody that neutralizes all active forms of VEGF-A — was recently approved by the Food and Drug Administration, in 2006, for the treatment of all angiographic subtypes of subfoveal neovascular age-related macular degeneration.

In phase 1 and 2 clinical studies, ranibizumab demonstrated encouraging signs of biologic activity, with acceptable safety, when administered intravitreally for up to 6 months (dose 0.3 or 0.5 mg/monthly) in patients with neovascular age-related macular degeneration.



#### Intravitreal Injection

Injection of antiangiogenic or angiostatic agents directly into the vitreous can localize therapy directly to the eye while minimizing systemic adverse effects. It is typically performed as an in-office procedure with the use of an eyelid speculum to keep the eyelids open.



**Table 3**  
Outcomes at Month 12 and Month 24 in Study 1

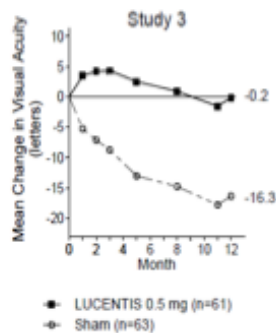
Outcome Measure	Month	Sham n = 238	LUCENTIS 0.5 mg n = 240	Estimated Difference (95% CI) <sup>a</sup>
Loss of < 15 letters in visual acuity (%) <sup>b</sup>	Month 12	62%	95%	32% (26%, 39%)
	Month 24	53%	90%	37% (29%, 44%)
Gain of ≥ 15 letters in visual acuity (%) <sup>b</sup>	Month 12	5%	34%	29% (22%, 35%)
	Month 24	4%	33%	29% (23%, 35%)
Mean change in visual acuity (letters) (SD) <sup>b</sup>	Month 12	-10.5 (16.6)	+7.2 (14.4)	17.5 (14.8, 20.2)
	Month 24	-14.9 (18.7)	+6.6 (16.5)	21.1 (18.1, 24.2)

<sup>a</sup> Adjusted estimate based on the stratified model.

<sup>b</sup> p < 0.01.

**In phase 3 trial** showed that 90.0% of patients with neovascular age-related macular degeneration who were treated with 0.5 mg of ranibizumab (216 of 240 patients) had lost fewer than 15 letters (either doubling of the visual angle or three lines of visual loss on a logMAR visual acuity chart) at a 2-year follow-up, as compared with 53% of control patients (126 of 238 patients). In addition, 33% of treated patients had their vision improved by 15 letters or more, as compared with only 4% of controls. At 12 months, mean increases in visual acuity were 7.2 letters in the 0.5-mg group as compared with a decrease of 10.4 letters in the sham-injection group (P<0.001 for both comparisons). The benefit in visual acuity was maintained at 24 months.

Mean Change in Visual Acuity from Baseline to Month 12 in Study 3



**In Study 3, almost all LUCENTIS-treated patients (90%) maintained their visual acuity at Month 12**

**Serious ocular adverse events were rare but included endophthalmitis and uveitis. Systemic adverse events, including arterial thromboembolic events and hypertension, were rare and of similar incidence in the treated and control groups**

*Food and Drug Administration (FDA) 2006*

**Degenerazione Maculare Senile**

*Roma, 6 aprile 2009*



**Bevacizumab (Avastin)** farmaco in commercio per il trattamento del cancro del colon-retto, simile al Lucentis, viene usato per la neovascolarizzazione retinica in forma “off label”. Avastin è anche rimborsabile nelle strutture del SSN (ai sensi della l. 648/96) tranne che per la **Maculopatia Essudativa legata all’età**.

In base alla determinazione AIFA (pubblicata sulla GU del 16 marzo 2009), Avastin, come medicinale a carico del SSN ai sensi della l. 648/96, è anche rimborsabile nelle strutture pubbliche del sistema sanitario italiano, solo per il trattamento delle maculopatie essudative non legate all’età, per quelle collegate all’età già in trattamento con bevacizumab e per il glaucoma neovascolare.

**Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for exudative neovascular age-related macular degeneration. The BEAT-AMD-Study**

*Br J Ophthalmol 2009 93: 914-919*



## **SOI** **Società Oftalmologica Italiana**

Associazione Medici Oculisti Italiani - Ente Morale

Dal 1879 a difesa della vista

### **DDL IN MATERIA DI FARMACI *OFF LABEL***

Cari Soci,

vi invio il documento originale inerente il [disegno di legge numero 3518](#), che è stato ufficialmente depositato in Senato a firma di 10 Senatori proponenti, primo firmatario Giorgio Rosario Costa.

Questo passo può risultare decisivo per eliminare gli ostacoli che limitano l'ampio utilizzo di Avastin off label a causa della maggiore responsabilità che oggi si assume il medico oculista dovuta alla obsoleta legge Di Bella, legge approvata sotto la pressione di un'emergenza unica ed irripetibile quale è stata la terapia Di Bella e che avrebbe dovuto naturalmente scadere finita tale evento improvviso ed imprevedibile.

Stessa attività legislativa è stata promossa alla Camera dei Deputati e verrà ufficializzata nei prossimi giorni.

SOI è stata determinante, nel fornire il proprio parere tecnico, nell'attuazione di tale importante attività legislativa.

Vi informo anche che domani 1 novembre alle ore 8.20 la trasmissione televisiva Uno Mattina in programmazione su RAI 1 affronterà la problematica inerente l'accesso alla terapia Off Label per la cura della maculopatia in oftalmologia.

Un cordiale saluto

Matteo Piovella

Il Presidente

## Le complicanze

- **Cadute**
- **Decadimento funzionale**
- **Depressione**
- **Delirium?**



# Visual risk factors for falls in older people

STEPHEN R. LORD

Prince of Wales Medical Research Institute, University of New South Wales, Sydney, Australia

Address correspondence to: S. R. Lord. Email: s.lord@unsw.edu.au

---

## Abstract

Poor vision reduces postural stability and significantly increases the risk of falls and fractures in older people. Most studies have found that poor visual acuity increases the risk of falls. However, studies that have included multiple visual measures have found that reduced contrast sensitivity and depth perception are the most important visual risk factors for falls. Multifocal glasses may add to this risk because their near-vision lenses impair distance contrast sensitivity and depth perception in the lower visual field. This reduces the ability of an older person to detect environmental hazards. There is now evidence that maximising vision through cataract surgery is an effective strategy for preventing falls. Further randomised controlled trials are required to determine whether individual strategies (such as restriction of use of multifocal glasses) or multi-strategy visual improvement interventions can significantly reduce falls in older people. Public health initiatives are required to raise awareness in older people and their carers of the importance of regular eye examinations and use of appropriate prescription glasses.

*Age and Ageing 2006*

**L'ipovisione riducendo la stabilità posturale, aumenta significativamente il rischio di cadere: in particolare la perdita della stereoacuità visiva, ovvero la percezione della profondità che consente di evitare gli ostacoli presenti nell'ambiente, è il fattore di rischio più fortemente correlato con le cadute**

**Degenerazione Maculare Senile**

# Older Women with Age-Related Macular Degeneration Have a Greater Risk of Falls: A Physiological Profile Assessment Study

Shelagh M. Szabo, MSc,<sup>\*†‡</sup> Patricia A. Janssen, PhD,<sup>\*‡</sup> Karim Khan, MD, PhD,<sup>‡</sup>  
Michael J. Potter, MD,<sup>†</sup> and Stephen R. Lord, PhD, DSc<sup>§</sup>

Table 3. Physiological Profile Assessment (PPA) Fall Risk Scores\* According to Age Category

Age Category	AMD Cohort		Non-AMD Cohort	
	Mean ± SD	n (%)	Mean ± SD	n (%)
70–74	2.32 ± 1.14	17 (14.8)	0.35 ± 0.53	13 (24.1)
75–79	2.72 ± 1.04	21 (18.3)	0.94 ± 0.68	25 (46.3)
80–84	3.41 ± 1.20	47 (40.9)	1.07 ± 0.88	11 (20.4)
≥85	3.72 ± 1.12	30 (26.1)	1.69 ± 0.85	5 (9.3)

\*PPA fall risk scores are z scores comparing participant risk measures with referent Australian controls data.

PPA scores <1 reflect a low risk of falls (normal fall risk for a 60-year-old individual).

AMD = age-related macular degeneration; SD = standard deviation.

**CONCLUSION:** Older women with AMD have impaired balance, slow visual reaction times, and poor vision, which in combination result in a significantly greater risk of falls than population norms. These deficits are clearly indicated in the physiological falls profile for the group. Strategies to enhance balance may be particularly beneficial to prevent falls in this group. *J Am Geriatr Soc* 56:800–807, 2008.

# Decadimento funzionale e depressione

**Patients with bilateral AMD are often overwhelmed by their newfound difficulty of engaging the world and are frustrated by the challenge of remaining independent**

**As a result, many develop persistent depression and suffer further functional decline**

**Almost 30% of patients with bilateral AMD will develop a depressive disorder within a few months of their second eye becoming affected**

*Arch Gen Psychiatry. 2007;64(8):886-892*

# Burden of illness of neovascular age-related macular degeneration in Canada

Alan Cruess,\* MD; Gergana Zlateva,† PhD; Xiao Xu,‡ PhD; Sophie Rochon,§ MA

## ABSTRACT • RÉSUMÉ

**Background:** Age-related macular degeneration (AMD) is a retinal disease affecting more than 2 million Canadians over the age of 50. The neovascular form of AMD is responsible for 90% of severe vision loss associated with the disease. This study was conducted to assess the burden of neovascular AMD in the Canadian population.

**Methods:** A cross-sectional, observational study was conducted of self-reported functional health, well-being, and disease burden among elderly subjects in Canada with ( $n = 67$ ) and without ( $n = 99$ ) neovascular AMD. Subjects completed telephone surveys of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25), the EuroQol questionnaire (EQ-5D), and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Subjects also reported their history of falls and fractures and annual health care resource utilization.

**Results:** Subjects with neovascular AMD reported significantly worse vision-related functioning and overall well-being than controls (adjusted mean scores on the NEI-VFQ-25: 48.0 vs. 87.5;  $p < 0.0001$ ) and significantly more depression symptoms than controls (HADS depression: 5.8 vs. 4.3;  $p = 0.037$ ). Subjects with neovascular AMD also reported more than twice the need for assistance with daily activities compared with controls (19.4% vs. 9.1%;  $p = 0.013$ ) and a nearly 3 times higher fall rate than the control group (22.4% vs. 8.1%;  $p = 0.014$ ). The annual neovascular AMD cost per patient was Can\$11 334, which is over 8 times that of elderly subjects without neovascular AMD (Can\$1412). Over half of the neovascular AMD costs were direct medical costs.

**Interpretation:** Neovascular AMD is associated with significant limitation in functional abilities and quality of life, resulting in increased health care resource utilization and high patient support costs. These findings emphasize the need for new treatments for neovascular AMD that will prevent vision loss and progression to blindness in order to lessen the ensuing economic burden.

*Can J Ophthalmol-VOL42,NO6,2007*

Degenerazione Maculare Senile



**Table 4—Mean annual health utilization cost\* per subject with neovascular age-related macular degeneration (AMD) compared with control subjects**

	Neovascular AMD, <i>n</i> = 67		Control, <i>n</i> = 99	
	Year 2005 (Can\$)	% of total cost	Year 2005 (Can\$)	% of total cost
Health care utilization cost				
Direct vision-related medical cost	6 314.47	55.71	72.62	5.1
Total visual rehabilitation-related costs	74.80	0.66	NA	NA
Total eyesight equipment-related costs	32.52	0.29	NA	NA
Total costs for eye doctor visits	104.71	0.92	36.22	2.6
Total eye glasses-related or contact lenses-related costs	40.24	0.36	36.41	2.6
Total retina specialist evaluation costs	272.31	2.40	NA	NA
Total diagnostic test-related costs	482.58	4.26	NA	NA
Total previous treatment of neovascular AMD-related costs	5 307.30	46.83	NA	NA
Direct non-vision-related medical cost	2 383.02	21.03	737.98	52.3
Total fall-related costs	138.14	1.22	44.33	3.1
Total other accidents-related costs	3.87	0.03	0.71	0.1
Total non-vision-related medical treatment costs	2 214.70	19.54	659.34	46.7
Total depression/anxiety-related treatment costs	26.31	0.23	33.60	2.4
Direct non-medical-related cost	2 636.24	23.26	601.02	42.6
Total living situation-related costs	240.68	2.12	0.00	0.0
Total costs of assistance for daily activities received	2 312.57	20.40	601.02	42.6
Total amount of social benefits received for visual disability	82.99	0.73	NA	NA
<b>Total cost per subject</b>	<b>11 333.72</b>	<b>100.00</b>	<b>1411.62</b>	<b>100.0</b>

\*Based on Canadian dollars in 2004 values indexed to Canadian dollars in 2005 values.

Note: NA, not applicable.

Degenerazione Maculare Senile

**Table 2. Predisposing Factors for Delirium.**

Demographic characteristics
Age of 65 years or older
Male sex
Cognitive status
Dementia
Cognitive impairment
History of delirium
Depression
Functional status
Functional dependence
Immobility
Low level of activity
History of falls
Sensory impairment
Visual impairment
Hearing impairment
Decreased oral intake
Dehydration
Malnutrition
Drugs
Treatment with multiple psychoactive drugs
Treatment with many drugs
Alcohol abuse
Coexisting medical conditions
Severe illness
Multiple coexisting conditions
Chronic renal or hepatic disease
History of stroke
Neurologic disease
Metabolic derangements
Fracture or trauma
Terminal illness
Infection with human immunodeficiency virus

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

## Delirium in Older Persons

Sharon K. Inouye, M.D., M.P.H.

N Engl J Med 2006;354:1157-65.

Degenerazione Maculare Senile

**Il glaucoma rappresenta un notevole onere finanziario per il sistema sanitario ed i suoi costi sono destinati ad aumentare per:**

- aumento incidenza
- aumento vita media
- incremento del costo medio terapia

# **Il costo sociale di una malattia viene determinato tramite l'impatto su:**

- **pazienti**
- **sistema sanitario**
- **servizi non sanitari**
- **economia nel suo complesso**



<b>COSTI</b>	
<b>Diretti</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- personale sanitario</li><li>- indagini diagnostiche</li><li>- spesa farmaceutica</li><li>- ospedalizzazione</li><li>- interventi chirurgici e relativi controlli</li></ul>
<b>Indiretti</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- giorni di assenza dal lavoro</li><li>- invalidità visiva</li></ul>
<b>Intangibili</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Qualità di vita di pazienti, parenti e amici (deterioramento rapporti sociali, isolamento, angoscia, dolore)</li></ul>

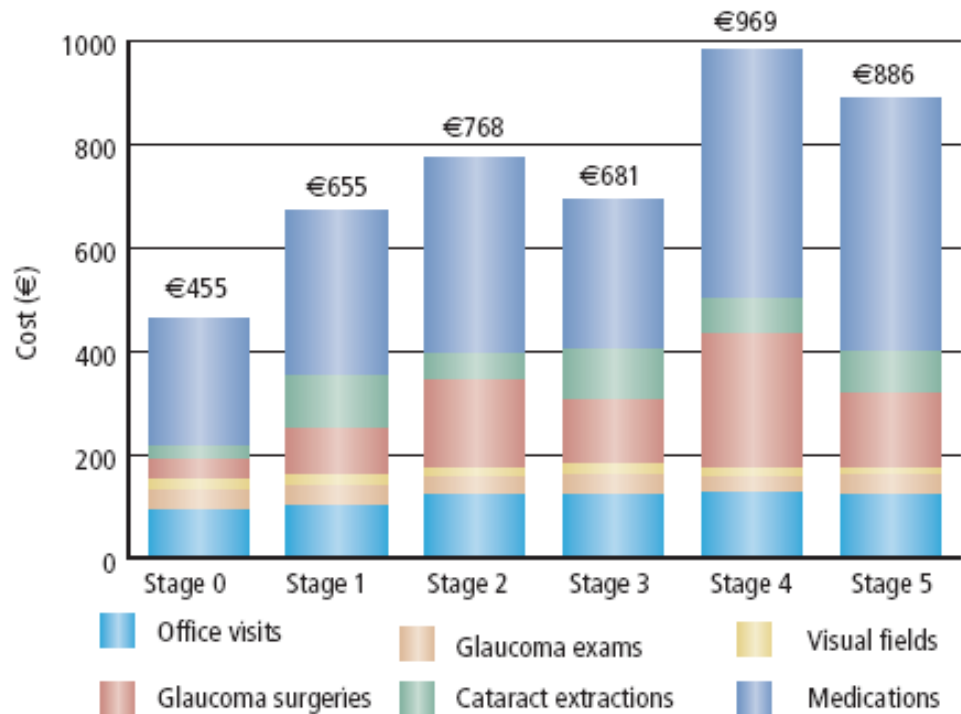
Aumento dei costi diretti all'aumento della gravità della patologia:

€455/anno



€969/anno

Figure 1: Direct Cost of Glaucoma Treatment in Europe per Person by Stage



Source: Traverso et al.<sup>24</sup>

# Medical Costs of Glaucoma and Ocular Hypertension in Italian Referral Centres: A Prospective Study

Daniela Koleva<sup>a</sup> Nicola Motterlini<sup>a</sup> Mauro Schiavone<sup>b</sup> Livio Garattini<sup>a</sup>  
on behalf of the Study Group GLAUCO

<sup>a</sup>CESAV, Centre for Health Economics, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Ranica, and

<sup>b</sup>Department of Ophthalmology, San Giovanni Addolorata Hospital, Rome, Italy

## PROGETTO GLAUCO

Studio osservazionale, condotto nel 2003 in 17 centri italiani specializzati nella cura del glaucoma su 659 pazienti

Costo diretto sanitario	Totale pazienti (n=659)	Ipertensione oculare (n=182)	Glaucoma (n=273)	Glaucoma evoluto (n=204)
Farmaci	340.8	212.8	352.4	439.4
Visite oculistiche	204.7	191.2	206.4	214.7
Test diagnostici	103.8	103.0	99.6	110.1
gg day hospital	90.6	64.0	67.5	145.1
Ricoveri	44.8	0.0	7.4	135.0
Interventi chirurgici	4.0	1.0	1.0	10.6
<b>TOTALE COSTO</b>	<b>788.7</b>	<b>572.0</b>	<b>734.3</b>	<b>1054.9</b>

**COSTO MEDIO DIRETTO SANITARIO ANNUO PER PAZIENTE**



- Il costo medio sanitario è positivamente correlato alla severità della patologia
- I farmaci rappresentano la componente maggiore di costo
- Gli effetti indiretti sull'attività lavorativa sono nel complesso trascurabili
- Risultati simili a quelli ottenuti in Canada da Iskedijan (J Glaucoma 2003) e in Olanda da Oostenbrink (J Glaucoma 2001)

Review

# A critical review of the full economic evaluations of pharmacological treatments for glaucoma

Daniela Koleva MD<sup>1</sup>, Paola De Compadri BA<sup>1</sup>, Gianni Virgili MD<sup>2</sup>,  
Alessandro Nobili MD<sup>3</sup>, Livio Garattini BA<sup>1</sup>

- Revisione sistematica degli studi di valutazione farmaco-economica sul glaucoma nel 1997-2006
- 15 studi eligibili
- La maggioranza delle valutazioni mostra limiti metodologici, soprattutto legati alle variabili cliniche

## 5 criteri per stabilire se uno screening sia giustificabile (WHO)

- |  |  |
|--|--|
| ▪ La malattia rappresenta un importante problema di salute                             |  |
| ▪ La malattia può essere riconosciuta prima dell'insorgenza dei sintomi                |  |
| ▪ Disponibilità di accurati test diagnostici   |  |
| ▪ disponibilità di trattamenti efficaci nel prevenire la malattia se dati precocemente |  |
| ▪ Favorevole rapporto costo/beneficio  |  |

## 5 criteri per stabilire se uno screening sia giustificabile (WHO)

▪ La malattia rappresenta un importante problema di salute	√
▪ La malattia può essere riconosciuta prima dell'insorgenza dei sintomi	√
▪ Disponibilità di adeguati test di screening	√
▪ disponibilità di trattamenti efficaci se dati precocemente	√
▪ Favorevole rapporto costo/beneficio	√



Percentuale di soggetti affetti da glaucoma tra la popolazione generale, tra chi si è sottoposto a una visita oculistica e tra chi è già in terapia. Modificata da Caprioli & Zeyen, J Glaucoma 2009.

### Popolazione

Glaucoma non diagnosticato	Glaucoma diagnosticato	>50% non diagnosticato
----------------------------	------------------------	------------------------

### Tra chi si sottopone a una visita oculistica

Glaucoma non diagnosticato	Glaucoma diagnosticato	~50% di glaucomi non diagnosticati
----------------------------	------------------------	------------------------------------

### Tra chi è in terapia

Non ha il glaucoma	Glaucoma diagnosticato	>50% non affetto da glaucoma
--------------------	------------------------	------------------------------

- La cecità legata a glaucoma si mantiene elevata (10%) per aumento dell'età media e per mancata diagnosi e trattamento
- Circa l'85% del danno visivo ed il 75% della cecità potrebbero essere prevenuti o curati (WHO 2009)
- Evidenze a favore che i pazienti identificati tramite screening hanno severità di malattia minore

**IMPORTANZA DELLO SCREENING**

# The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation

Health Technology Assessment 2007; Vol. 11: No. 41

## RS SU COSTO-EFFICACIA DELLO SCREENING NELL'OAG

- No RCTs sullo screening sono stati identificati
- Solo 4 studi identificati, il più recente del 1997
- Non vi è sufficiente evidenza a supporto o meno dello screening

- Il trattamento precoce riduce il rischio di progressione di circa il 35%, che si traduce in un tempo medio alla cecità di 23 anni senza trattamento e 35 con trattamento
- Il maggior determinante per determinare il costo-efficacia è la prevalenza
- Non è costo-efficace nella popolazione non selezionata

- Per essere quasi costo-efficace la prevalenza dovrebbe essere pari circa al 3-4% in una coorte di 40-enni con f-up ogni 10 anni
- E' costo-efficace in una coorte di 50-enni con prevalenza del 4% con f-up ogni 10 anni
- Screening in sottopopolazioni ad alta prevalenza (razza e storia familiare) sono efficaci, ma coprono una piccola % della popolazione
- L'inclusione di altri fattori di rischio (diabete, miopia) includerebbe una maggior proporzione della popolazione ma con prevalenza troppo bassa
- I calcoli economici sono basati su modelli non totalmente validati

COME CONCLUSIONE.....

- la prevenzione della progressione da precoci a severi stadi di malattia diminuisce i costi dal 30 al 50%