



# Cationorm® - La prima nanoemulsione cationica per il trattamento dei sintomi dell'occhio secco

- Ripristina lo strato lipidico riducendo l'evaporazione<sup>1,2</sup>
- Stabilizza efficacemente il film lacrimale<sup>1,2</sup>
- Agisce su tutti e 3 gli strati del film lacrimale<sup>1,2</sup>
- Migliora significativamente segni e sintomi<sup>1,2</sup>

Senza conservanti, compatibile  
con le lenti a contatto

1. Lallemand F et al. J Drug Deliv 2012; 604204

2. Amrane M et al. J Fr Ophthalmol 2014 Aug 12; doi: 10.1016/j.jfo.2014.05.001.



CON I VANTAGGI DELLA  
TECNOLOGIA NOVASORB

**Santen**  
A Clear Vision For Life®

# s o m m a r i o

<b>COSA TROVERETE IN QUESTO NUMERO</b>	<b>P. 4</b>
<b>EDITORIALE</b>	<b>P. 5</b>
<b>Corsi e ricorsi storici: i farmaci "essenziali"</b> <i>di Costantino Bianchi</i>	
<b>CORRISPONDENZA CON I LETTORI</b>	<b>P. 9</b>
<b>INVECCHIAMENTO</b>	<b>P. 11</b>
<b>L'occhio, il danno ossidativo e gli acidi grassi polinsaturi</b> <i>di Sergio C. Saccà</i>	
<b>MISTERY CASE - PARTE 1</b>	<b>P. 16</b>
<b>...Sono sufficienti solo 5 minuti in più!</b> <i>di Odile Correnti, Emilia Gallo, Antonio Rapisarda, Lorenzo Rapisarda</i>	
<b>ANGIOGRAFIA</b>	<b>P. 17</b>
<b>Angio-OCT in progress</b> <i>di Amedeo Lucente</i>	
<b>DIABETE MELLITO</b>	<b>P. 27</b>
<b>Lo screening della retinopatia diabetica: la telemedicina per prevenire la cecità</b> <i>di G. Scarpa, F. Urban, E. Foglia, L. Ferrario, E. Midena</i>	
<b>GLAUCOMA</b>	<b>P. 35</b>
<b>Le combinazioni fisse nella terapia del glaucoma</b> <i>di M. Digiuni, L. Rossetti</i>	
<b>FORUM</b>	<b>P. 37</b>
<b>Meridiano Sanità: il rapporto 2016</b> <i>di Costantino Bianchi</i>	
<b>QUI AFRICA</b>	<b>P. 42</b>
<b>Il missionario virtuale</b> <i>di Elisa Buschini e Giordano Fanton</i>	
<b>MISTERY CASE - PARTE 2</b>	<b>P. 45</b>
<b>...Sono sufficienti solo 5 minuti in più!</b> <i>di Odile Correnti, Emilia Gallo, Antonio Rapisarda, Lorenzo Rapisarda</i>	

oftalmologia**domani**

*Rivista quadrimestrale  
di oftalmologia*  
Anno VII - n. 3  
settembre/dicembre 2016

**Direttore**

**Responsabile:**  
Costantino Bianchi

**Fondatori:**

Costantino Bianchi  
Antonio Rapisarda

**Redazione**

**Scientifica:**

Romeo Altafini  
Paolo Angeletti  
Costantino Bianchi  
Aldo Caporossi  
Odile Correnti  
Emilia Gallo  
Amedeo Lucente  
Antonio Rapisarda

redazione@jaka.it

**Progetto grafico  
e impaginazione:**

**Jaka**  
CONGRESSI

Jaka Congressi  
Via della Balduina, 88  
00136 Roma  
www.jaka.it

**Art**

Simona Pelosi  
s.pelosi@jaka.it

Iscrizione n. 68  
del 15.02.2010  
presso il Tribunale  
di Milano

**Edizione e stampa:**

Laserpolver  
Via Kramer, 17/19  
20129 Milano

*Finito di stampare  
nel mese di dicembre 2016*

# Cosa troverete in questo numero

**Q**uesto numero arriverà nelle case dei lettori a ridosso delle prossime festività di Natale e Capodanno, per cui la Redazione coglie l'occasione per inviare a tutti coloro che ci seguono i più fervidi auguri di Buone Feste. Per la rivista, grazie alla collaborazione dei colleghi più prestigiosi e alla costante attenzione con cui viene seguita dai lettori, è stato un buonissimo anno, che ha visto crescere la sua credibilità e il suo impatto sul mondo oftalmologico nazionale, con positivi echi anche all'estero.

L'editoriale questa volta è dedicato ai farmaci cosiddetti "essenziali". Giocando sull'equivoco del nome a suo tempo si è cercato di far passare il concetto che questi siano i soli farmaci indispensabili, e tutti gli altri solo redditi gochetti dei laboratori di ricerca dell'industria farmaceutica. Da qui alla aberrante proposta di non consentire più di brevettare le nuove molecole il passo è breve, e in effetti l'hanno fatto anche gli estensori dell'ultima versione della lista. La verità è che la Organizzazione Mondiale della Sanità ha sempre ritenuto questi farmaci come il minimo indispensabile, che ogni Stato civile dovrebbe sempre rendere disponibile ai suoi malati.

Nella corrispondenza coi lettori ospitiamo l'annuncio della fondazione della Società di Teleoftalmologia Europea. Auguri di buon lavoro e di riscuotere un ampio consenso.

Il numero vero e proprio è aperto da un bell'articolo di Saccà sulla protezione che gli acidi grassi polinsaturi possono offrire contro il danno ossidativo oculare. Come sempre succede con Saccà, il livello della trattazione è tra i più elevati.

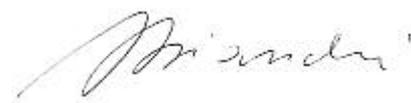
La vera e propria esplosione di richieste di esami OCT per diverse malattie oculari ha dato lo spunto ad Amedeo Lucente per aggiornarci sui più recenti progressi nel campo degli angio-OCT. La risoluzione raggiunta è incredibile e il rendering anatomico lascia stupefatti. L'angio-OCT farà fare all'angiografia a fluorescenza la fine che questa fece fare agli esami elettro-funzionali? L'articolo sulla teleoftalmologia pubblicato nello scorso numero ha stimolato Scarpa e coll. a riferire sulla esperienza del loro gruppo nello screening della retinopatia diabetica mediante teleconsulto e telerefertazione. Gli

autori riportano i dati di uno studio condotto in Veneto mediante l'utilizzo di Internet in oftalmologia, confermando quanto già evidenziato in altre Nazioni, e cioè che la telemedicina è molto apprezzata dai pazienti e consente, a parità di rendimento, sicuri risparmi economici. Il gruppo di Luca Rossetti del S. Paolo di Milano mette a fuoco i vantaggi dell'utilizzo delle combinazioni fisse nella terapia del glaucoma. Gli AA sottolineano che con un regime terapeutico relativamente semplificato i pazienti possono essere posti in terapia medica massimale, minimizzando i costi e massimizzando la compliance. Del tutto recentemente lo Studio Ambrosetti di Milano (per intenderci, quello che organizza il Forum di Economia a Cernobbio) ha pubblicato il rapporto 2016 di Meridiano Sanità. Se qualcuno ha mai pensato che noi ci lamentiamo troppo e a sproposito, ecco qui la inconfutabile prova che la nostra sanità – taglia 2 miliardi oggi e 3 domani – sta inesorabilmente sprofondando agli ultimi posti di quella europea. E il guaio è che i nostri politici continuano a sproloquiare di "Sanità italiana prima della classe". Se i sanitari che lavorano nel SSN non si ammazzassero di fatica per un pugno di ceci....

Riprende la rubrica "Qui Africa" con un articolo di Buschini e Fanton sul Dispensario San Luca di Ambatondrazaka in Madagascar. Il Dispensario è tenuto in vita dalla tenacia e dall'abnegazione di Suor Luciana che da infermiera diventa medico, manager, elettricista, idraulico, informatico e quanto altro serve per tirare avanti. Gli autori pongono l'accento sui possibili utilizzi della telemedicina in questi frangenti, in cui manca l'acqua ma la connessione Internet funziona benissimo. Inizia l'era del "missionario virtuale"?

Infine, abbiamo un altro revival, il Mystery Case. Con il ritorno alla piena attività di Odile correnti, ecco un altro caso clinico, in cui viene posto l'accento sulla capitale importanza della anamnesi nell'inquadramento dei pazienti oftalmici. Odile ha giustamente intitolato questo caso con una perorazione e un invito ai colleghi: "Sono sufficienti solo 5 minuti in più!".

Buona lettura, Buon Natale, Buon 2017!



# Corsi e ricorsi storici: i farmaci "essenziali"

**A**vevano proprio ragione prima Giovan Battista Vico, con i suoi corsi e ricorsi storici, e poi Friederik Nietzsche, con il suo eterno ritorno dell'eguale. Non interesserà a molti (ma a me sì), però all'inizio degli anni '70 del secolo scorso il settimanale *l'Espresso* pubblicò un articolone di commento ad una lista di "farmaci essenziali", preparata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Con la brillante e malignazza vena di faziosità polemica che tutti riconoscono alla linea editoriale di questo periodico, il giornalista di allora (mi scuserete se non ne ricordo il nome) partì da questa lista, che negli intendimenti della OMS doveva essere un monito affinché almeno questi farmaci fossero presenti nelle farmacie di tutti gli Stati, anche i più poveri e diseredati, per costruirci un castello di fanta-sanità che arrivava alla conclusione per cui solo questi farmaci erano veramente di comprovata efficacia. Gli altri erano esclusivamente abili esercizi di laboratorio delle malefiche multinazionali, studiati e messi in commercio con l'unico scopo di incrementarne i profitti; e i medici che li prescrivevano, di conseguenza, erano solo dei sicofanti aggreppiati, che si prostituivano per un pugno di bruscolotti.

La tesi del giornalista era ampiamente suffragata da alcune annesso interviste fatte ai soliti presenzialisti delle riviste "progressiste"; molto significativa quella all'immarcescibile Silvio Garattini, allora all'apice della sua potenza, il quale auspicava l'introduzione negli ospedali del farmacologo clinico. In pratica, lo specialista curante faceva la diagnosi e poi la cura la dettava il suddetto farmacologo, a garanzia che le prescrizioni non uscissero dai binari della lista della OMS, trasformata sui due piedi in una lista di proscrizione.

Ricordo bene che lessi e rilessi quella lista, trovai pochissimi – forse 4 o 5- farmaci per la nostra specialità, e segnatamente nessun antibiotico ad uso topico, sostituito niente meno che da un collirio al nitrato d'argento (!!! Ne avete mai messo una goccia in un occhio? Provate...). Ricordo altresì che mi venne un fittone epocale, presi carta penna e calamaio e scrissi un articolo molto polemico, che inviai all'*Oculista Italiano*, allora unico periodico di informazione della nostra categoria. Il pezzo piacque sia al direttore Giovanni Cucco, sia ai lettori, e questo diede inizio alla mia ventennale collaborazione con la rivista, con lo pseudonimo di Publio Catino.

Embé, dirà il lettore, a noi che ce ne cale? Calma, eccoci arrivati a Vico e Nietzsche. Pochi giorni fa, nell'edizione on line del *Lancet*, che mi risulta essere una delle riviste mediche a più elevato impact factor (39.207, e scusate se è poco), un nutrito ma eterogeneo gruppo di studiosi ha pubblicato una nuova lista di "farmaci essenziali", che assommano a 201 per tutte le malattie conosciute (*The Lancet*, published online November 7, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31599-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31599-9)). La presentazione della lista è fatta da un lunghissimo articolo, in cui partendo dall'assunto che ogni essere umano ha diritto ad essere curato (e chi oserebbe negarlo?), passando per la constatazione che di soldi per le medicine ce ne sono sempre meno, e in alcuni Paesi meno ancora (anche questo mi pare difficile contestarlo), si fa poi una prima elegante scivolata d'ala dicendo che, dati A e B, è allora necessario scegliere i farmaci che costano meno. E già qui non siamo più d'accordo: i farmaci che scienza e coscienza



di Costantino  
Bianchi

impongono al medico di scegliere sono quelli che funzionano di più, le altre caratteristiche –confezionamento, prezzo, provenienza, ecc- a chi cura un paziente non devono interessare. Segue un'altra meno elegante ma più incisiva scivolata d'ala, e cioè se si accettano i punti A, B e C, l'industria farmaceutica deve smetterla di ricercare farmaci costosissimi che servono a pochi (ma chi l'ha detto? Andate a chiederlo a quei malati che di tali farmaci hanno bisogno) e dedicarsi invece alla produzione di farmaci di basso costo.

A me pare che il ragionamento faccia acqua da tutte le parti, ma chiaramente non ho quarti di nobiltà scientifica adeguati per contestarlo. Pertanto, come 40 anni fa, mi limito a scorrere la lista dei farmaci "essenziali", che a detta degli stessi autori dovrebbero essere messi a disposizione di tutti gli oltre 6 miliardi di abitanti del nostro pianeta a un costo non superiore ai \$25 l'anno; con il preciso scopo di vedere cosa potrebbe utilizzare l'oculista per curare i suoi pazienti. E qui, mi sia consentito e perdonate l'immodestia, non sento complessi di inferiorità rispetto agli estensori dell'articolo, in primo luogo perché nessuno di loro è specializzato in oftalmologia, in secondo luogo perché il risultato dei loro pensamenti è, almeno per l'oftalmologia, inaccettabile.

Cominciamo dunque a vedere quanti sono questi farmaci, che dovrebbero diventare la stragrande maggioranza delle nostre prescrizioni (le poche altre ci farebbero correre il rischio di essere etichettati di paragone). In tutto sono riuscito a trovare 8, dicesi 8, farmaci da utilizzare in oftalmologia. E' possibilissimo che me ne sia sfuggito un altro, molto meno probabile che me ne siano sfuggiti due, direi impossibile che io ne abbia ignorati tre. In tutto, rimangono sempre e soltanto non più di 10 farmaci.

Vediamo quali sono:

- 1) Acetazolamide, compresse da 250 mg
- 2) Acetilcolina, collirio 10mg/mL
- 3) Atropina, collirio 1%
- 4) Cloramfenicolo, collirio 1%
- 5) Ciprofloxacina, collirio 0,3%
- 6) Gentamicina, collirio 3mg/mL
- 7) Pilocarpina, collirio 1%
- 8) Tetracaina HCl, collirio 0,5%

Tutto qui. Naturalmente ci sono molti antibiotici per via sistemica, ma non è frequente che un oculista prescriva per una congiuntivite o un orzaiolo un antibiotico per altra via, se non quella topica. Va però detto che un antibiotico, come il cefuroxime, che secondo l'ESCRS è l'unico veramente efficace nel trattamento delle endoftalmiti post interventi endobulbari (<http://www.es CRS.org/endophthalmitis/guidelines/ITALIAN.pdf>), non risulta presente in questa lista. Comunque, sugli antibiotici ci torno dopo.

Visto che abbiamo aperto le ostilità, cominciamo a sparare ad alzo zero su questa surreale lista. Anzitutto, per quanto riguarda il glaucoma la lista riporta solo due farmaci, l'acetazolamide e la pilocarpina collirio all'1%. Nessuna traccia di betabloccanti, analoghi delle prostaglandine, inibitori topici dell'anidasi carbonica. Per inciso, alla flebile e pelosa obiezione che gli analoghi delle prostaglandine sono "cari", il timololo maleato come farmaco generico ormai è venduto a prezzi di affezione e, checché ne dica qualche collega radical-chic, funziona egregiamente in moltissimi pazienti. Se dovessimo curare i glaucomatosi solo con acetazolamide e pilocarpina (all'1%!!!) faremmo fare alla nostra specialità un salto indietro di 150 anni. E non mi si venga a dire che il glaucoma, causa del 10-13% di cecità nel mondo, è una malattia "rara" e quindi poco rilevante nel panorama sanitario mondiale.

Per quanto riguarda la degenerazione maculare senile, altra causa del 7-9% di cecità nel mondo, nessuna traccia nella lista di farmaci anti-VEGF. Sappiamo tutti benissimo che farmaci che "curano" in senso letterale la degenerazione maculare senile non ne esistono, ma è altrettanto pacifico che in qualsiasi aula di tribunale e in tutto il mondo sarebbe considerata grave negligenza e imperizia non praticare almeno qualche iniezione intravitreale di anti-VEGF (lasciamo perdere quale). Qui si che, visto che ne abbiamo a disposizione uno che è stato dimostrato efficace e pochissimo costoso, ma non è mai stato registrato per la cura della DMS, sarebbe cosa buona e giusta se i governi obbligassero, manu militari, l'industria a preparane lege artis dei dosaggi utilizzabili per via intravitreale. Oltretutto, la Commissione di "esperti", che ha redatto l'articolo e la lista sostiene di aver preso l'iniziativa su richiesta della Organizzazione Mondiale della Sanità e non si capisce quindi perché, in accordo con quanto già fatto dalla OMS stessa, non abbia inserito il bevacizumab nella lista dei farmaci essenziali. Questo inserimento avrebbe esercitato una ulteriore pressione sull'industria a registrare e produrre questo farmaco ad un prezzo equo e in confezionamento adatto all'uso oftalmico, senza far correre al paziente i rischi di un frazionamento fatto estemporaneamente in laboratorio: per quanto meticolosamente e accuratamente esso sia fatto, non ci sono mai le garanzie che una preparazione industriale può (e deve) dare.

Passando poi a malattie meno cecitanti, ma non per questo meno gravose e angoscianti per i pazienti, non trovo traccia nella lista né di farmaci steroidei né di farmaci anti infiammatori non steroidei ad uso topico. Mi piacerebbe sapere se i paludatissimi estensori della lista hanno mai sentito nominare le uveiti, ma anche l'edema maculare cistoide o gli edemi retinici postraumatici, o gli edemi corneali, o le congiuntiviti allergiche.

Altra "perla" è la presenza nella lista dell'acetilcolina sotto forma di collirio. Due semplici domande: chi di voi l'ha mai usata (sotto forma di collirio, non direttamente in camera anteriore)? Gli estensori della lista hanno mai sentito parlare delle colinesterasi?

Sempre tra le "perle" della lista, l'unico midriatico presente è l'atropina collirio all'1%. D'accordissimo sul suo uso come terapeutico nelle uveiti, ma come la mettiamo con la diagnostica? Utilizzare in tutti i soggetti, da un giorno di vita a 99 anni l'atropina all'1% per ottenere una midriasi o una cicloplegia è non solo demenziale (5-6 giorni di visione annebbiata), ma criminale, perché specie nei bambini molto piccoli e in soggetti particolarmente labili (down) il rischio di una grave intossicazione sistemica è reale e concreto.

Infine, ma solo per non farla troppo lunga perché potrei continuare, gli antibiotici ad uso oftalmico topico si limitano al cloramfenicolo (in pomata!!!), alla gentamicina, ormai negletta dai più e alla ciprofloxacina. Spicca per la sua mancanza l'Azitromicina in collirio, che è presente invece come preparato in compresse. Pertanto, poiché per la gentamicina le resistenze batteriche sono ormai elevate, poiché cominciano ad evidenziarsi resistenze anche alla ciprofloxacina e il cloramfenicolo in pomata oftalmica non in associazione ad altri farmaci è di difficile reperimento, questo indurrà molti oculisti operanti in paesi sottosviluppati ad utilizzare l'Azitromicina per via sistemica quando si trovano di fronte a gravi infezioni oculari. Non c'è bisogno di essere un grande infettivologo o microbiologo per capire che questo è il sistema migliore per "selezionare" ceppi batterici resistenti. A parte il fatto che l'Azitromicina in compresse costa una fucilata, e questo è in contrasto plateale con tutto l'assunto che regge l'articolo. Non si capisce perché, quindi, nella lista non sia presente l'Azitromicina in collirio, che ha un regime di somministrazione molto facile (solo tre giorni), è estremamente efficace su quasi tutti i ceppi batterici e, punto molto

*importante, non fa praticamente correre il rischio di indurre una resistenza sistemica qualora dovesse essere usata successivamente per una infezione dell'organismo in toto. Oltretutto, visto che l'Azitromicina per bocca ha dimostrato di essere efficace anche in singola dose nell'eradicare il tracoma da intere regioni africane, sarebbe sensato e avveduto cercare di riservare l'uso per via sistemica di questo farmaco alle infezioni tracomatose.*

*Va be', direte voi, ma quale credito hanno questi "soloni"? Che probabilità ci sono che liste come questa influenzino concretamente l'attività sanitaria in un Paese? Non sarei così tranquillo in merito. Gli opinionisti politically correct che imperversano sui media, sia stampa che audio o video, non aspettano altro che occasioni come queste per planare come mosche sul miele e cominciare a extrapolare (per non dire distorcere e inventarsi) ipotesi e conclusioni che poco o nulla hanno a che fare con l'assunto iniziale. E, come è noto, i governi sono estremamente sensibili alle pressioni dei media.*

*Gli estensori dell'articolo hanno focalizzato il loro lavoro su cinque aspetti degli aspetti socio-economici della farmacologia:*

- assicurare la fattibilità economica dell'utilizzo dei farmaci essenziali*
- di conseguenza, produrre farmaci a prezzi accessibili*
- quanto sopra deve essere ottenuto senza ridurre la qualità e la sicurezza dei farmaci*
- promuovere la ricerca di farmaci di qualità*
- studiare nuove terapie soprattutto per malattie che sono poco curabili con i farmaci attualmente disponibili*

*Nelle conclusioni, la Commissione di esperti che ha redatto l'articolo sostiene che l'attuale sistema di ricerca e sviluppo dei farmaci non riesce a offrire quelli necessari che riguardano la salute di milioni di persone nel mondo. I prezzi dei nuovi farmaci essenziali sono a volte talmente elevati da creare problemi anche alle nazioni più ricche. Le aziende del farmaco sono inoltre spesso riluttanti nel fare investimenti in mercati poco proficui. Con l'attuale sistema, che prevede la tutela con brevetto di farmaci innovativi, è a rischio il raggiungimento e il mantenimento di una copertura universale.*

*E questo conferma il mio assunto: si parte dall'auspicare che l'accessibilità ai farmaci essenziali sia consentita a tutti i malati, obiettivo talmente condivisibile che è quasi un assioma, per arrivare alla fine a chiedere che sia tolta ogni tutela di proprietà intellettuale per i farmaci innovativi, giudicati di volta in volta "essenziali", in modo che chiunque possa produrli ovunque, chiaramente nella speranza di ridurre drasticamente i costi.*

*A casa mia, questo si chiama buttare via il bambino con l'acqua sporca, perché è chiaro a tutti che l'industria farmaceutica non è una ONLUS, ma una impresa a scopo di lucro, e non le si può chiedere di fare ricerca perché poi i risultati di questa ricerca siano utilizzati dal primo che passa, che non ha rischiato un centesimo né fatto alcuna fatica.*

*Credo che il massimo che si possa chiedere all'industria sia quello di accettare un prezzo imposto politico per due, massimo tre farmaci di particolare importanza sociale, pagando però lo scotto di lasciarla libera di vendere al prezzo che vuole gli altri farmaci, meno "essenziali".*

*Altrimenti, non resta altro che avviare un'industria farmaceutica di stato, e far pagare con le tasse a tutti i contribuenti il costo delle medicine "indispensabili". Che, grosso modo (sostituendo l'industria di stato con l'AIFA e il SSN), è quello che sta già succedendo adesso, almeno in Italia.*



**Riceviamo e volentieri pubblichiamo**

Dear European Ophthalmologists,  
in July 2016 I founded, with two others Italian Colleagues (Dr. Giordano Fanton and Dr. Lorenzo Galli) an Association named ETOS (European Tele Ophthalmology Society). We implemented this idea with the purpose to start-up the core for a future powerful scientific society, able to fully represent European Ophthalmologists. Herewith is attached the ETOS Statute.

As written above, currently ETOS is just a beginning, a project and a proposal. We really hope that from this seed during the next year a tall, large and strong tree will grow.

Within the Association I act as Interim President. Dr. Giordano Fanton has been charged to be deputy President and Dr. Lorenzo Galli is the Secretary and Treasurer. Both Fanton and Galli have organized in Italy in the last couple of years a small service of Teleophthalmology. Dr. Fanton, especially, has also spent some time abroad studying how telemedicine works there.

As you can easily imagine, we are addressing you because we hope that some "pioneers" can join us approaching the teleophthalmology, with its possibilities of development and application in patients daily life, and spreading such activity in each own country.

It is clear that a "European" society cannot be constitute by just tree members, all Italians. We do think that telemedicine will play in the near future a very important role in eye care all around the world. Because of that, we would put the Ophthalmology on the cutting edge, as always happens, in comparison with the other medical Specialties. To our knowledge, no one European society at this moment is active in tele ophthalmology, and we would like to build up this new reality together with all our European colleagues. Till now, there are in Europe very few guidelines about the use of teleophthalmology, mainly about its legal implications. In our opinion it is urgent to rule this matter as soon as possible. These guidelines should be studied and written after a tight contact and exchange of information with the others scientific/subspeciality Ophthalmic Societies, because the needs are not everywhere equal, and sometimes even divergent.

Following this point, we think that it is urgent to study a system, like DICOM, able to interconnect all the different diagnostic tools and allowing an easy, fast and secure way to send data and to communicate among all the eye centres. At the moment, the largest part of manufacturers is running on the opposite direction, trying to keep "reserved" and not accessible the database generated by their own instruments.

Wether you finally evaluate our proposal interesting and not visionary, we kindly ask you to share this letter in your Country and to join us in the ETOS. If we will be able rejoin a considerable number of members, truly representative of the most part of the European countries, in the next couple of years we can reform the ETOS, by rewriting the Statute according to your suggestions and by electing a new President and a new Executive Board.

For the moment, we have starter to build up a website, you can reach at [www.etos.vision](http://www.etos.vision), where you can get other information. If you need to contact us, please don't hesitate to write to [etos.vision@gmail.com](mailto:etos.vision@gmail.com)

We look forward to hearing from you.

Costantino Bianchi

Milano, November 22, 2016

SOCIETÀ ITALIANA  
SILA  
GLAUCOMA

# XIII CONGRESSO NAZIONALE

ORGANIZZATORE  
*Aldo Caporossi*

ROMA  
15-16-17 giugno 2017

Auditorium  
Largo Francesco Vito, 1

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

**Presidente:** *L. Zeppa*  
**Vice Presidenti:** *C. Bianchi, A. Caporossi*  
**Segretario Tesoriere:** *T. Salgarello*  
**Consiglieri:** *S. Babighian, E. Balestrazzi,  
D. Capobianco, S. Gandolfi, D. Lombardo,  
A. Mocellin, M. Nardi, A. Pioppo,  
A. Rapisarda, C. Sborgia, G. Tassinari*

**SEGRETERIA SCIENTIFICA**

*T. Salgarello, A. Giudiceandrea,  
G. Gambini, A. Villano, U. De Vico*

**PROVIDER FORMATIVO**

**Jaka**  
CONGRESSI

[www.jaka.it](http://www.jaka.it)

# L'occhio, il danno ossidativo e gli acidi grassi polinsaturi

di Sergio C. Saccà

Responsabile del Centro Glaucomi Ospedale San Martino di Genova, Unità di Oftalmologia Azienda Ospedaliera San Martino e Ist - Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro

**L'**invecchiamento è caratterizzato da un progressivo declino delle funzioni fisiologiche e da una maggiore suscettibilità alla malattia. Questa condizione, che colpisce tutti gli esseri viventi, viene spiegata con la "teoria dei radicali liberi", che indica l'invecchiamento e le malattie correlate quali le conseguenze di danni dei radicali liberi prodotti da uno sbilanciamento tra difese antiossidanti e loro formazione (Harman 1956) (Fig. 1). I radicali liberi (ROS) prodotti durante la respirazione aerobica hanno effetti deleteri sui componenti delle cellule e dei tessuti connettivi, causando danni cumulativi nel tempo che alla fine si traducono nell'invecchiamento e nella morte (Harman 1972).

Inoltre è stato prospettato un ruolo centrale per i mitocondri che generano una quantità significativa di energia cellulare attraverso il consumo della maggior parte dell'ossigeno intracellulare. Infatti circa il 90% di ossigeno cellulare viene consumato all'interno dei mitocondri, soprattutto nella membrana interna, dove avviene la fosforilazione ossidativa. Il danno ossidativo induce alla lunga uno stress (delezione) mitocondriale, che con il tempo diviene danno: i mitocondri danneggiati diventano progressivamente meno efficienti, perdendo la loro integrità funzionale e rilasciando più molecole di ossigeno, aumentando il danno ossidativo, ed infine si verifica un accumulo di mitocondri disfunzionali con l'età (Izzotti et al. 2011). Inoltre i ROS attivano il fattore di trascrizione NFκB, che induce l'espressione di una grande varietà di agenti, compresi citochine pro-infiammatorie come IL-1/6 e TNF-α (Dröge 2002). Perciò, adeguati livelli delle difese antiossidanti sono responsabili della neutralizzazione dei ROS e sono essenziali per l'omeostasi della cellula e dell'intero organismo.

L'occhio umano è costantemente esposto alla luce solare e all'illuminazione artificiale. Fonti esogene di ROS come luce UV, luce visibile, radiazioni ionizzanti, chemioterapici, e tossine ambientali contribuiscono al dan-



*Fig. 1 - L'occhio umano è costantemente esposto alla luce solare e l'illuminazione artificiale. Fonti esogene di ROS, come i raggi UV, la luce visibile, le radiazioni ionizzanti, i chemioterapici, e le tossine ambientali, contribuiscono al danno ossidativo nei tessuti oculari. L'esposizione a lungo termine a questi insulti pone l'occhio invecchiato a rischio considerevole per le conseguenze patologiche di stress ossidativo.*

*Questo colpisce praticamente tutti gli organi ed apparati, tuttavia assume un ruolo molto rilevante nelle patologie quali il glaucoma, l'occhio secco e la degenerazione maculare senile.*

no ossidativo dei tessuti oculari. In particolare i raggi UV, oltre a danneggiare direttamente i tessuti, possono indurre stress ossidativo nelle cellule irradiate attraverso la produzione di ROS della riboflavina, attivando triptofano e porfirina, che a sua volta può attivare ossigeno cellulare (Ikehata 2011). Lo stress ossidativo è definito come uno squilibrio tra la produzione di ROS e la capacità antiossidante della cellula.

L'esposizione a lungo termine a questi insulti pone l'invecchiamento dell'occhio di fronte ad un considerevole rischio per le conseguenze patologiche dello stress ossidativo. Con il tempo, tutte le strutture oculari, dal film lacrimale alla retina, subiscono lo stress ossidativo e, quindi, le difese antiossidanti di ogni tessuto assumono il ruolo di salvaguardia contro patologie oculari

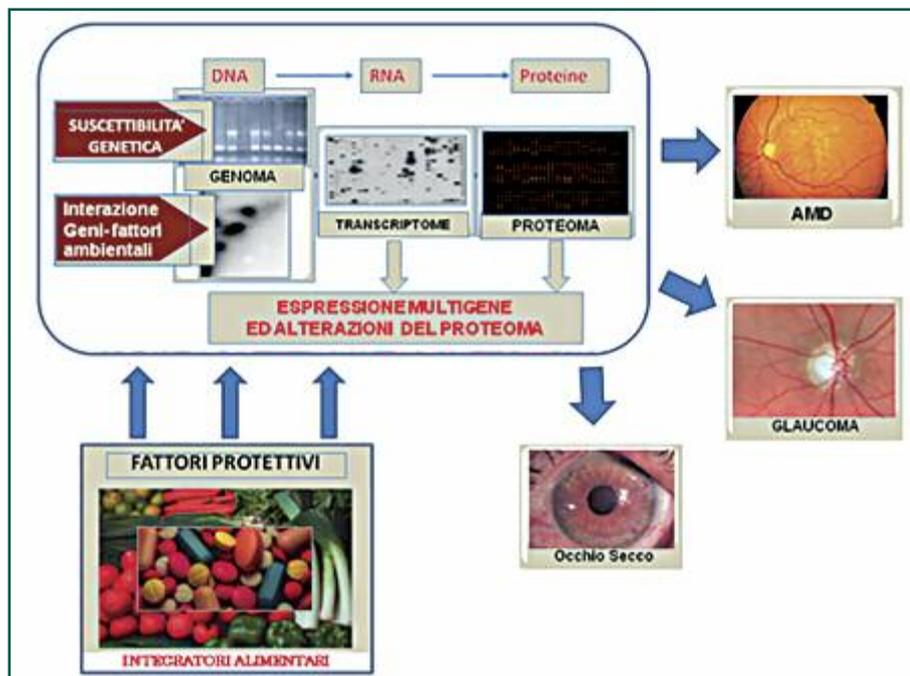


Fig. 2 - Lo stress ossidativo, interagendo con fattori genetici e ambientali produce danni al DNA, alterazioni dell'espressione genica e modifiche del profilo proteico; in ultima analisi, uno stato di malattia. L'occhio non sfugge a questa catena patogenetica, che determina la degenerazione dei suoi tessuti. Fattori alimentari come gli acidi grassi poliinsaturi hanno la capacità di proteggere i tessuti dell'occhio.

degenerative (Fig. 2). La superficie oculare e la cornea proteggono gli altri tessuti oculari e sono significativamente esposte allo stress ossidativo di origine ambientale (Saccà et al. 2013). Infatti i raggi ultravioletti modulano l'espressione di antiossidanti e di mediatori proinfiammatori interagendo con le cellule epiteliali della cornea (Black et al. 2011). Il decadimento delle difese antiossidanti in questi tessuti si manifesta clinicamente con patologie tra cui lo pterigio (Balci et al. 2011), le distrofie corneali (Choi et al. 2009), e la distrofia endoteliale di Fuchs (Jurkunas et al. 2010). Il cristallino è altamente sensibile al danno ossidativo nell'invecchiamento perché le sue cellule e le loro proteine intracellulari non sono sostituite, fornendo così la base per la catarattogenesi.

L'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> è il principale ossidante coinvolto nella formazione della cataratta e nel danno al DNA della lente e dei sistemi a pompa delle membrane, inducendo così la perdita di vitalità delle cellule epiteliali e la morte con meccanismi necrotici e apoptotici (Spector 1995). Il trabecolato è il tessuto della camera anteriore dedicato al drenaggio dell'umor acqueo; ha una particolare suscettibilità al danno ossidativo mitocondriale, che colpisce il suo endotelio, inducendo così il suo malfunzionamento, che porta ad un aumento della pressione intraoculare che segna l'inizio del glaucoma (Saccà et al. 2016). Il foto-stress ossidativo può causare infine danni

alla retina, sia acutamente, sia in forma cronica.

La patogenesi della degenerazione maculare legata all'età comporta stress ossidativo e morte dell'epitelio pigmentato retinico seguita dalla morte dei sovrastanti fotorecettori. Di conseguenza, per quanto riguarda l'occhio, come pure nel caso di diverse altre malattie neurodegenerative, con la vecchiaia si verifica il declino dei normali meccanismi di difesa antiossidanti, che aumenta la vulnerabilità oculare agli effetti deleteri di danno ossidativo ed anche quella del cervello (Finkel e Holbrook 2000). Si ritiene che i radicali liberi di origine mitocondriale siano tra le cause principali di danno del DNA mitocondriale (mtDNA). Diversi studi hanno trovato i livelli di 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG), un biomarcatore del danno ossidativo al DNA, nel mtDNA nel cervello invecchiato (Agarwal e

Sohal 1994) e nel trabecolato (Saccà et al. 20105). Altri livelli di 8-OHdG sono stati trovati post mortem sia nel DNA nucleare (nDNA) che nel DNA mitocondriale (mtDNA) del cervello di soggetti anziani (Mecocci et al. 1993); come pure si è visto che nei soggetti glaucomatosi il danno al mtDNA trabecolare è superiore a quello che si rileva nei soggetti indenni.

Questa maggiore sensibilità del mtDNA al danno ossidativo può essere dovuta ad una mancanza di meccanismi di riparazione del mtDNA, alla mancanza di protezione da parte delle proteine istoni, così come il fatto che il mtDNA è situato vicino alla membrana mitocondriale interna dove si generano specie reattive dell'ossigeno (Mecocci et al. 1993; Barja 2004). In questo contesto, l'uso di integratori alimentari che sono in grado di contrastare lo stress ossidativo sembra essere appropriato per la profilassi e/o la terapia delle malattie degenerative dell'occhio (Figura 2).

In questa categoria di sostanze gli acidi grassi poliinsaturi sembrano essere particolarmente interessanti per le loro capacità anti-infiammatorie, antitrombotiche, ipolipemizzanti e vasodilatatrici (Den Ruijter et al. 2007; Wall et al. 2010).

Gli acidi grassi omega 3 EPA e DHA hanno diverse funzioni metaboliche interessanti tutto l'organismo (Tabella 1) (Cornelli 2010) e stanno assumendo un ruolo importante anche a livello dell'occhio.

Una delle malattie più comuni che colpiscono l'occhio è la cheratocongiuntivite secca. Essa è un disturbo multifattoriale che può verificarsi a seguito di numerosi fattori di rischio quali ad es.: l'invecchiamento, una malattia autoimmune, la menopausa, l'uso di farmaci, e la disfunzione della cornea (Moss et al. 2000).

Questa sindrome comporta disturbi quali bruciore, sensazione di corpo estraneo, lacrimazione e altri disturbi visivi. La base fisiopatologica di questa sindrome è l'infiammazione. La supplementazione con gli acidi grassi polinsaturi oltre a ridurre l'infiammazione (Thies et al. 2003), può migliorare lo strato lipidico del film lacrimale e normalizzare le funzioni delle ghiandole di Meibomio e della ghiandola lacrimale (Cortina e Bazan 2011).

2 meta analisi pubblicate nel 2014, di cui la prima che comprende 9 articoli, pubblicati tra il 2002 e il 2011, e che riferisce i risultati che riguardano 716 soggetti (Zhu et al. 2014), e la seconda che coinvolge 7 studi pubblicati tra il 2007 ed il 2013 comprendenti 790 partecipanti (Liu e Ji 2014), sono concordi nell'affermare l'utilità di questo tipo di supplementazione alimentare. Infatti migliorano sia il bruciore, sia la lacrimazione riflessa (Zhu et al. 2014), migliorando lo Schirmer Test (che permette di quantificare la secrezione lacrimale basale) ed il test di rottura del film lacrimale (Liu e Ji 2014) (che viene considerato un indicatore della stabilità del film lacrimale).

Il glaucoma è una neuropatia ottica caratterizzata dalla atrofia progressiva delle cellule ganglionari retiniche (RGC), che vanno incontro ad apoptosi. Oltre alle RGC, i tessuti target di questa malattia sono le vie ottiche, dal nucleo genicolato laterale alla corteccia visiva e nel segmento anteriore il trabecolato (TM). Quest'ultimo è particolarmente sensibile al danno ossidativo (Izzotti et al. 2009).

Infatti si è osservato nelle cellule del TM un aumento significativo del 8-OH-dG (Izzotti et al. 2003) con una correlazione tra questo danno del DNA trasecolare, l'aumento della pressione intraoculare e la perdita del campo visivo (Saccà et al. 2005). Infatti, le cellule del TM sono in contatto con concentrazioni relativamente elevate di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, contenute nell'umore acqueo e sono suscettibili di danno ossidativo, sia in vivo che in vitro (Kahn et al. 1983; Caballero et al. 2003).

La capacità di difendersi dall'insulto ossidativo diminuisce nell'anziano probabilmente in correlazione ad una diminuzione della attività della superossido-dismutasi (SOD), un enzima chiave per la neutralizzazione del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (De La Paz ed Epstein 1996).

I soggetti glaucomatosi, pertanto, a seguito dello stress ossidativo vanno incontro a delezioni mitocondriali trabecolari (Izzotti et al. 2011), che portando alla fine al decadimento funzionale delle cellule endoteliali del trabecolato e ad una alterazione a carico della loro matrice extracellulare, al malfunzionamento del tessuto trabecolare, ad una infiammazione subclinica ed a cambiamenti nella matrice extracellulare e nel citoscheletro ed infine alla alterazione della sua motilità (Saccà e Izzotti 2014).

Il danno ossidativo, oltre a determinare tutte queste alterazioni, produce una alterazione a carico del proteoma (Saccà et al. 2012) che dalla camera anteriore poi arriva posteriormente ad attivare la glia prima e l'apoptosi delle cellule ganglionari poi (Saccà et al. 2015).

Tourtas et al. (2012) hanno trovato che gli acidi grassi omega 3 e 6 concorrono all'abolizione della formazione di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mediata dalla via NFκB nucleare, ovvero una via metabolica utile a proteggere le cellule dallo stress ossidativo (Wang et al. 2001).

Inoltre gli acidi grassi polinsaturi, in modo particolare i PUFA omega 3, hanno un effetto anche sulla matrice del trabecolato, prevenendone il suo accumulo (Tourtas et al. 2012). In altre parole questa supplementazione sembra avere almeno in vitro un effetto profilattico sulla malattia glaucomatosa. Anche sui ratti questa dieta produce una diminuita attivazione delle cellule gliali, indotta dall'aumento della pressione intraoculare (Schnebelen et al. 2009).

Un'altra malattia retinica, il cui denominatore è lo stress ossidativo, è la degenerazione maculare legata all'età (AMD). Questa si caratterizza con un accumulo di lipofuscina lisosomiale nelle cellule dell'epitelio pigmentato (RPE) e la presenza di drusen, ovvero depositi extracellulari tra la lamina basale del RPE e lo strato collagene interno della membrana di Bruch. La degenerazione e successiva morte cellulare delle cellule dell'epitelio pigmentato (RPE) causa secondariamente

**TABELLA 1**  
**Funzioni degli Omega 3 EPA e DHA**

<b>Biologiche</b>	<b>Cliniche</b>
Esercitano una attività antiaggregante	Riducono il rischio di arteriopatia coronarica e morte improvvisa
Incrementano le HDL, e abbassano le LDL	Essenziali per lo sviluppo del feto
Modulano la sintesi endogena di prostaglandine e leucotrieni con una attività antinfiammatoria specie nell'artrite reumatoide e psoriasi	Migliorano alcune forme di depressione e sono efficaci nella sindrome di mancanza di attenzione
Favoriscono l'equilibrio del sistema immunitario specie nel Lupus e nel morbo di Crohn	Aiutano nel trattamento della schizofrenia e dei disturbi bipolari

effetti negativi sulla retina neurale. che portano alla perdita della vista.

Gli acidi grassi Omega 3 ( $\Omega$ -3) o PUFA n-3 sono costituiti da acido linolenico, acido docosaesaenoico (DHA), acido eicosapentaenoico (EPA). EPA e DHA sono i principali rappresentanti degli  $\Omega$ -3. Sono una categoria di acidi grassi essenziali (ai quali appartengono anche gli omega 6 e sono noti per la loro presenza ed il mantenimento dell'integrità delle membrane cellulari). Questi acidi grassi sono in grado di controllare la risoluzione della infiammazione (Ariel e Serhan, 2007; Hasturk et al, 2007; Schwab et al., 2007). Inoltre, elevati livelli di DHA sono presenti nella retina e, specificamente, nei dischi del segmento esterno dei bastoncelli; questo fa pensare che DHA ha un ruolo funzionale essenziale nella retina (Bazan 2006; SanGiovanni and Chew, 2005). Infatti il DHA influenza le proprietà biofisiche della membrana ed è un regolatore centrale del ciclo visivo (Gibson e Brown, 1993), controlla i sistemi di trasporto della membrana ed è un precursore nella sintesi di altre molecole attive. Pertanto, DHA può avere un ruolo protettivo nelle malattie degenerative retiniche ed in particolare nella AMD (Kaarniranta e Salminen 2009).

L'EPA regola il metabolismo delle lipoproteine e sopprime l'espressione di vari composti infiammatori che possono danneggiare la matrice extracellulare, compresa la membrana di Bruch, e portare alla neovascolarizzazione della AMD (Holz et al, 2004; Chong et al. 2008).

A causa del ruolo cruciale dell'infiammazione nella patogenesi di AMD, EPA potrebbe essere un fattore protettivo in prevenire o almeno rallentare la progressione della malattia (Kaarniranta e Salminen 2009).

In una meta analisi comprendenti 9 studi che hanno fornito dati su un campione totale di 88.974 persone, Chong et al., nell'analizzare gli effetti della dieta con acidi grassi omega-3 e l'assunzione di pesce nella prevenzione primaria della degenerazione maculare legata all'età, sono giunti alla conclusione che il consumo di questi acidi grassi può essere associato con un minor rischio di AMD (Chong et al., 2008).

L'importanza delle condizioni ossidanti, dunque, nelle malattie degenerative degli occhi è ormai nota. La prevenzione di queste malattie altamente invalidanti ha una grande rilevanza epidemiologica e deve tener conto del meccanismo mutageno di queste patologie.

Il contributo di antiossidanti alimentari e anti-mutageni è molto importante nel mantenimento dei tessuti oculari e la prevenzione di queste malattie.

Nel glaucoma e nella degenerazione maculare, così come nell'occhio secco, la terapia farmacologica e la chemioprevenzione già includono la somministrazione di antiossidanti e agenti chemio-preventivi per attenuare i danni oculari.

In questo scenario possiamo affermare che la supplementazione della dieta con gli acidi grassi polinsaturi è particolarmente indicata per la salute degli occhi. ■

## BIBLIOGRAFIA

- Agarwal S, Sohal RS. Aging and protein oxidative damage. *Mech Ageing Dev.* 1994;75:11-9.
- Ariel A, Serhan CN. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol.* 2007; 228: 176-183.
- Barja G. Free radicals and aging. *Trends Neurosci.* 2004;27:595-600.
- Balci M, Sahin S, Mutlu FM, Yağci R, Karanci P, Yildiz M. Investigation of oxidative stress in pterygium tissue. *Mol Vis.* 2011;17:443-7.
- Bazan NG. Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends Neurosci.* 2006; 29: 263-271.
- Black AT, Gordon MK, Heck DE, Gallo MA, Laskin DL, Laskin JD. UVB light regulates expression of antioxidants and inflammatory mediators in human corneal epithelial cells. *Biochem Pharmacol.* 2011;81:873-80.
- Caballero M., Liton P.B., Epstein D.L., Gonzalez P., Proteasome inhibition by chronic oxidative stress in human trabecular meshwork cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 308: 346-352.
- Choi SI, Kim TI, Kim KS, Kim BY, Ahn SY, et al. Decreased catalase expression and increased susceptibility to oxidative stress in primary cultured corneal fibroblasts from patients with granular corneal dystrophy type II. *Am J Pathol.* 2009;175:248-61.
- Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Ophthalmol.* 2008;126:826-833.
- Cornelli U: Acidi grassi essenziali in " i Modulatori fisiologici", cap 4, MediService Cava Manara (PV), I Ed. 2010; pp166-176.
- Cortina MS, Bazan HE. Docosahexaenoic acid, protectins and dry eye. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:132-137.
- De La Paz MA, Epstein DL, Effect of age on superoxide dismutase activity of human trabecular meshwork, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996; 37: 1849-1853.

segue >>>

## BIBLIOGRAFIA

<•• segue

- Den Ruijter HM, Berecki G, Ophhof T, Verkerk AO, Zock PL, et al. Pro- and antiarrhythmic properties of a diet rich in fish oil. *Cardiovasc Res.* 2007;73:316–325.
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82:47–95.
- Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* 2000; 408: 239-47.
- Gibson NJ, Brown MF. Lipid headgroup and acyl chain composition modulate the MI–MII equilibrium of rhodopsin in recombinant membranes. *Biochemistry* 1993; 32: 2438–2454.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11: 298-300.
- Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc.* 1972 ; 20:145-7.
- Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, et al.. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J. Immunol.* 2007; 179: 7021–7029.
- Holz, F.G., Pauleikhoff, D., Spaide, R.F., Bird, A.C., Genetics of AMD. In: Holz, F.G., Pauleikhoff, D., Spaide, R.F., Bird, A.C. (Eds.), *Age-related Macular Degeneration.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2004; pp. 24–30.
- Ikehata H, Ono T, The mechanisms of UV mutagenesis, *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 2011; 52: 115-125.
- Izzotti A, Longobardi M, Cartiglia C, Saccà SC. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork occurs only in primary open-angle glaucoma and in pseudoexfoliative glaucoma. *PLoS One.* 2011 ;6:e14567.
- Izzotti A., Sacca S.C., Cartiglia C., De Flora S., Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients, *Am. J. Med.* 2003;114: 638–646.
- Izzotti A, Saccà SC, Longobardi M, Cartiglia C. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:5251-8.
- Jurkunas UV, Bitar MS, Funaki T, Azizi B. Evidence of oxidative stress in the pathogenesis of fuchs endothelial corneal dystrophy. *Am J Pathol.* 2010;177:2278-89
- Kahn M.G., Giblin F.J., Epstein D.L., Glutathione in calf trabecular meshwork and its relation to aqueous humor outflow facility, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983; 24: 1283–1287.
- Kaarniranta K, Salminen A. NF-kappaB signaling as a putative target for omega-3 metabolites in the prevention of age-related macular degeneration (AMD). *Exp Gerontol.* 2009;44:685-8.
- Liu A, Ji J. Omega-3 essential fatty acids therapy for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Med Sci Monit.* 2014;20:1583-9.
- Mecocci P, MacGarvey U, Kaufman AE, Koontz D, Shoffner JM, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. *Ann Neurol.* 1993; 34:609-16.
- Saccà SC, Centofanti M, Izzotti A. New proteins as vascular biomarkers in primary open angle glaucomatous aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:4242-53.
- Saccà SC, Izzotti A. Focus on molecular events in the anterior chamber leading to glaucoma. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:2197-218.
- Saccà SC, Gandolfi S, Bagnis A, Manni G, Damonte G, Traverso CE, Izzotti A. The Outflow Pathway: A Tissue with Morphological and Functional Unity. *J Cell Physiol.* 2016 Jan 11.
- Saccà SC, Pascotto A, Camicione P, Capris P, Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:458-63.
- Saccà SC, Pulliero A, Izzotti A. The dysfunction of the trabecular meshwork during glaucoma course. *J Cell Physiol.* 2015;230:510-25.
- Saccà SC, Roszkowska AM, Izzotti A. Environmental light and endogenous antioxidants as the main determinants of non-cancer ocular diseases. *Mutat Res.* 2013 ;752:153-71.
- SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog. Retin. Eye Res.* 2005; 24: 87–138.
- Schnebelen C, Pasquis B, Salinas-Navarro M, Joffe C, Creuzot-Garcher CP, et al.. A dietary combination of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids is more efficient than single supplementations in the prevention of retinal damage induced by elevation of intraocular pressure in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1191-203.
- Schwab, J.M., Chiang, N., Arita, M., Serhan, C.N., 2007. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 447, 869–874.
- Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J.* 1995;9:1173-82.
- Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:477–485.
- Tourtas T, Birke MT, Kruse FE, Welge-Lüssen UC, Birke K. Preventive effects of omega-3 and omega-6 Fatty acids on peroxide mediated oxidative stress responses in primary human trabecular meshwork cells. *PLoS One.* 2012;7:e31340.
- Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev.* 2010;68:280–289.
- Zhu W, Wu Y, Li G, Wang J, Li X. Efficacy of polyunsaturated fatty acids for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2014;72:662-71
- Wang N, Chintala S.K, Fini M.E., Schuman J.S., Activation of a tissue-specific stress response in the aqueous outflow pathway of the eye defines the glaucoma disease phenotype, *Nat. Med.* 2001; 7: 304–309.

# ...Sono sufficienti solo 5 minuti in più!

di Odile Correnti, Emilia Gallo, Antonio Rapisarda, Lorenzo Rapisarda

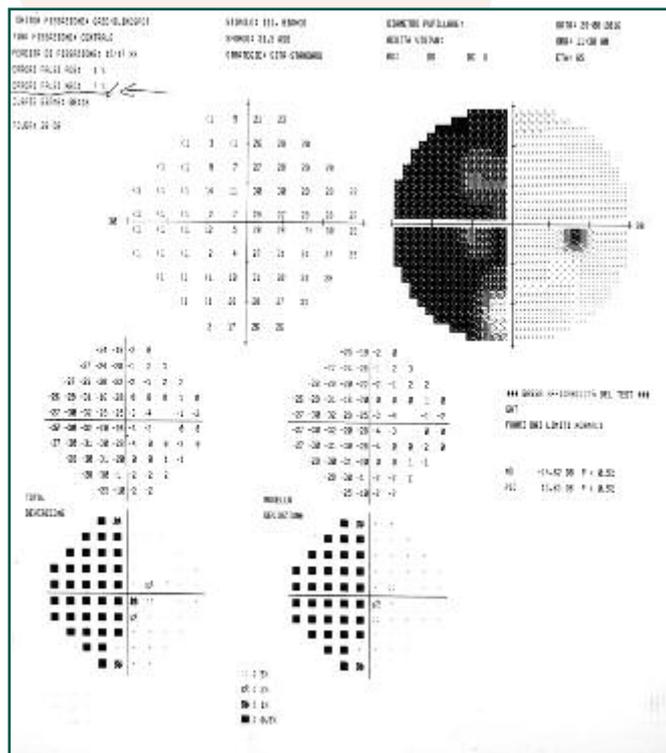


Fig. 1a

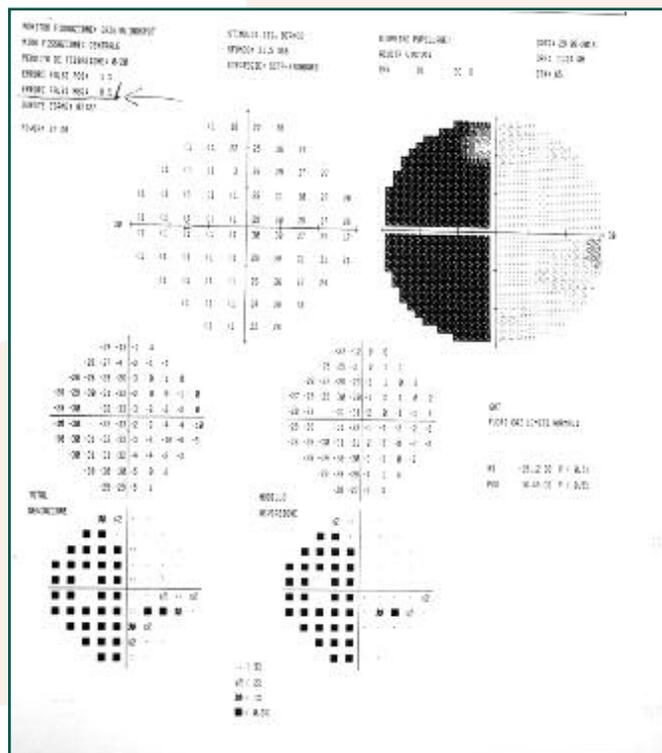


Fig. 1b

**C., C., paziente di anni 65, di sesso maschile, di razza caucasica, scuro di carnagione, iperteso, si presenta alla nostra osservazione, durante visita oculistica ambulatoriale, nel settembre 2016, per disturbi visivi mal specificati in OS.**

Riferisce di aver eseguito precedentemente visite oculistiche senza alcun riscontro patologico: ottimo visus e diagnosi di iniziale sclerosi del cristallino. Ma lo stesso continua a lamentarsi e pertanto giunge ai nostri ambulatori: non sa riferire bene ma sottolinea la difficoltà di visione periferica e i disturbi alla guida. Alla visita presenta un visus naturale pari a 6/10 in OD e 7/10 in OS. Con correzione (+0,50 +0,75 asse 70 in OD e +0,25 +0,50 asse 90 in OS) il visus sale a 10/10. Il tono è di 12 mmHg in OD e 13 mmHg in OS. All'esame obiettivo in OO il segmento anteriore si presenta nella norma, così come

all'esame del fondo oculare si evince papilla rosea, vasi arterovenosi lievemente tortuosi, polo posteriore indenne, periferia nella norma.

[Segue a pag. 45]

## DOMANDE AI LETTORI

- A questo punto cosa direste al paziente?
- Trattandosi di routinaria visita ambulatoriale (nei nostri ambulatori spesso superaffollati) congedereste lo stesso?
- Pensereste ad un glaucoma a bassa pressione?
- Indaghereste dunque con alcune indagini strumentali?
- Quali sarebbero opportune a vostro parere?
- Consigliereste esami ematochimici?
- Prescrivereste alcuni integratori?

# Angio-OCT in progress

di Amedeo Lucente

## Introduzione

L'angiografia tomografica a coerenza ottica senza mezzo di contrasto da poco più di due anni è una solida realtà semeiologica strumentale in oftalmologia.

Tale innovazione d'imaging, di straordinaria portata diagnostica, è sempre più diffusa e in continuo sviluppo, come attestano gli innumerevoli lavori scientifici e i brevetti depositati negli ultimi anni (Fig. 1).

L'angiografia con fluoresceina (FA) per decenni ha permesso, in modo molto soddisfacente, l'imaging vascolare neuroretinica, e resta ancora gold standard per le patologie vascolari in oftalmologia.

A fronte degli indubbi vantaggi che ha apportato nelle conoscenze di gran parte delle patologie corioretiniche, la FA resta una tecnica invasiva, non raccomandata in gravidanza, nell'infanzia, in soggetti con anamnesi di allergia, non ripetibile a intervalli ravvicinati nel tempo. L'angiografia OCT (OCTA) ha il vantaggio di essere una tecnologia non invasiva, non a contatto, ripetibile, senza mezzo di contrasto, senza limiti per età o stato di salute del paziente, e permette di visionare la trama vascolare neuroretinica per strati, evitando sovrapposizioni tissutali come in FA.

Rispetto all'imaging Doppler-OCT non è influenzata dall'orientamento dei vasi, visibili anche se disposti perpendicolarmente al fascio di scansione. La possibilità di avere un'imaging vascolare con modalità dyeless è

dovuta essenzialmente alla fluttuazione della luce retro-diffusa (backscattered), secondaria al movimento dei fluidi intravascolari, principalmente eritrociti, correlata alla loro velocità.

Per una registrazione iconograficamente soddisfacente del flusso emoreologico sono necessari algoritmi applicativi, una sequenza di A-scan ripetute su B-scan, un tempo sufficiente al rilievo di segnali in movimento rispetto ai segnali statici.

Il tempo di ripetizione necessario alla cattura dello scattering di movimento è molto migliorato; negli attuali device è di soli pochi secondi, con comprensibile beneficio della qualità finale per i minori artefatti.

La ricostruzione dei network vascolari è opera dei software matematici applicativi e delle specifiche caratteristiche degli algoritmi di decorrelazione, qualità tecnologiche tutelate da brevetti depositati.

Applicazioni sempre più performanti sono disponibili negli OCTA con maggiori e più ampie possibilità diagnostiche, sia per il segmento anteriore che posteriore. I database di riferimento, ancora non disponibili, sono in elaborazione e presto saranno immessi nei Report di stampa, con validazione statistica.

Mappe finali in falsi colori renderanno visibili i risultati degli esami effettuati in modo chiaro e immediato; questa possibilità è stata già realizzata da Optovue per la Vessel Density. Da Gennaio 2017 anche la Zeiss per-

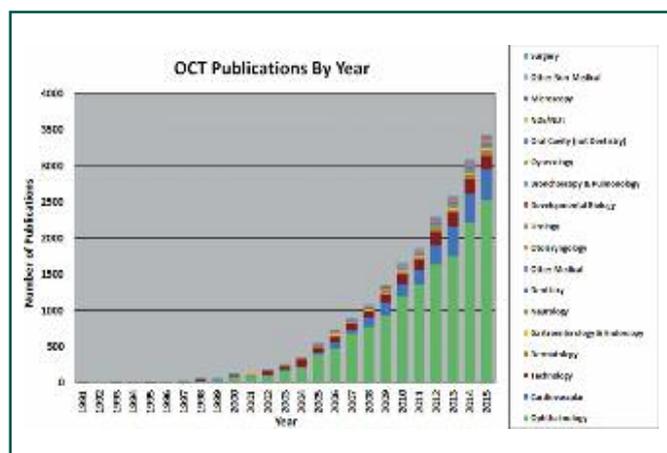


Fig. 1 - Pubblicazioni sugli OCT in PubMed per anno e per area di ricerca (by Eric A. Swanson and <http://www.sweptlaser.com>)

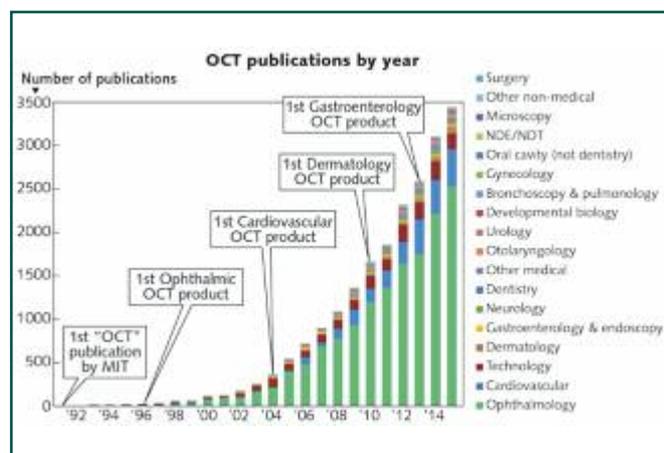


Fig. 2 - Pubblicazioni sugli OCT dal 1991 al 2015 nelle varie discipline mediche (by Eric A. Swanson and <http://www.sweptlaser.com>)

metterà di quantificazione il segnale OCTA, con misure di Perfusion Density, Vessel Density, Area FAZ, Perimetro FAZ, Circolarità FAZ, mentre la Topcon sarà pronta commercialmente verso la fine del 2017.

Una moltitudine di metodi OCTA si sta infatti sviluppando, con vantaggi e limiti che dipendono essenzialmente dalle caratteristiche informatico-matematiche degli algoritmi e dall'efficacia dei software applicativi.

Nessuna metodologia si è dimostrata chiaramente superiore rispetto alle altre; la strada da percorrere in angiografia dyeless, anche se tracciata, è ancora molto lunga e migliorabile.

Spesso nuove applicazioni rendono più fruibile la metodologia utilizzata e le case costruttrici implementano di continuo gli originali pannelli applicativi dei loro OCTA.

Lo scopo di quest'articolo è di discutere, per quanto è possibile, lo stato dello sviluppo degli OCTA con uno sguardo al futuro di questa straordinaria e, per molti versi, rivoluzionaria modalità d'imaging, applicata inizialmente in oftalmologia, e in sviluppo anche negli altri campi della diagnostica per immagini (Fig. 2).

### Diffusione degli OCTA

Le principali case costruttrici di OCTA sono:

- *Optovue* → *AngioVue*
- *Zeiss* → *AngioPlex Cirrus 5000*
- *Topcon* → *DRI OCT Triton*
- *Heidelber* → *Spectralis con modulo OCT2*
- *Nidek* → *RS-3000 Advance OCT*
- *Canon* → *OCT-HS100 Angio Expert e modulo AX (Gruppo Haag-Streit).*

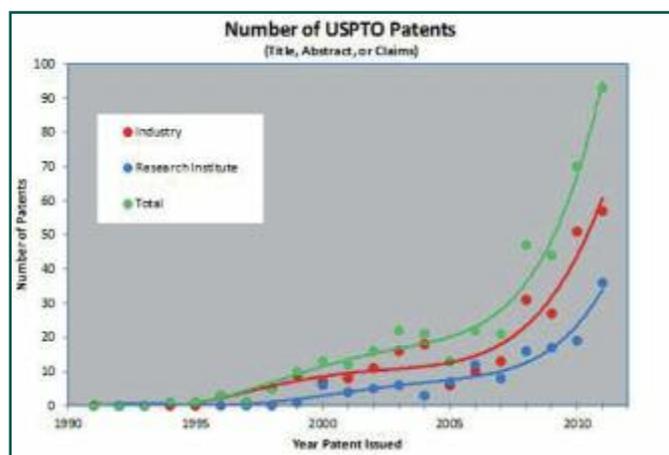


Fig. 3 - Brevetti OCT rilasciati per anno in US (by Eric A. Swanson and <http://www.sweptlaser.com>)

I device hanno caratteristiche differenti; la possibilità d'imaging angiografica prevede per tutti un'implementazione con algoritmi di decorrelazione che sono utilizzabili su Spectral/Fourier Domain o Swept Source. Sempre più case costruttrici sono coinvolte nel business degli OCT/OCTA, migliaia sono i brevetti depositati non solo per l'oftalmologia (Fig. 3 e 4).

L'articolo Benchmarking OCT di Mark Hillen apparso sulla Rivista "the Ophthalmologist" nel febbraio 2016 analizza, in veste statistica, i temi pubblicati in MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), indicizzati per argomento MeSH (Medical Subject Headings) negli ultimi 5 anni. MEDLINE è un database bibliografico di scienze della vita e discipline biomediche della National Library of Medicine

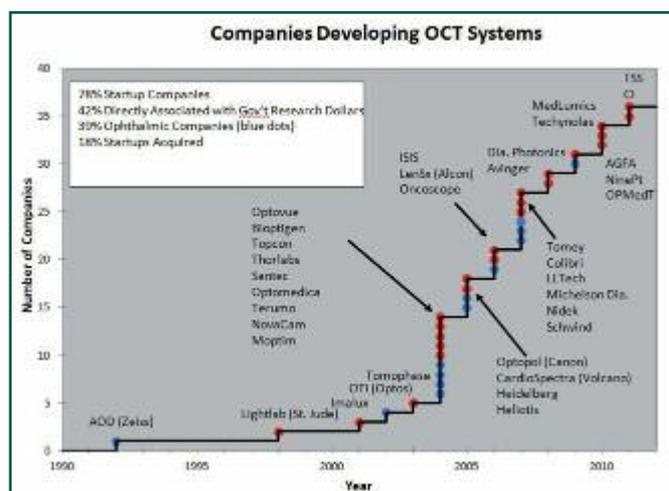


Fig. 4 - Startup degli OCT e relative industrie interessate (by <http://www.sweptlaser.com/OCT-market>)

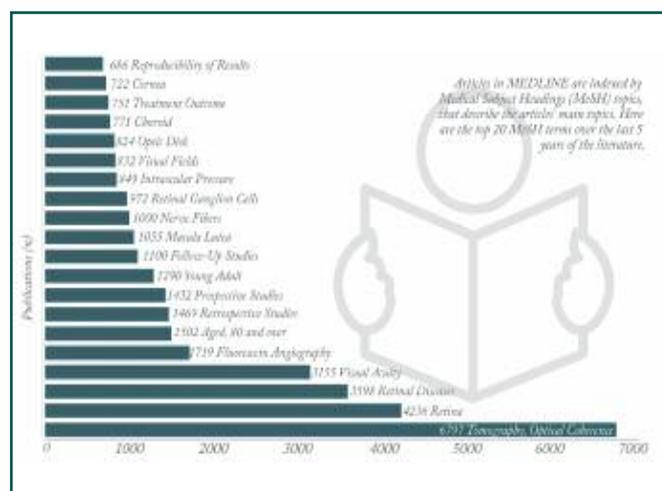


Fig. 5 - Numero delle pubblicazioni in Medline negli ultimi 5 anni per argomento in Oftalmologia (by Mark Hillen)

degli Stati Uniti (NLM), con 16 milioni di record e schede bibliografiche di oltre 5200 riviste scientifiche redatte in 37 lingue [1].

Nella classifica Top 20 MeSH, ben 6797 record sono inerenti agli OCT su un totale di 34760 record per l'Oftalmologia (Fig. 5).

Gli OCT più utilizzati nelle ricerche scientifiche in ordine decrescente sono:

- 55,9% Zeiss
- 35,6% Heidelberg
- 6,4% Topcon
- 2,1% Nidek

Tra i primi 20 Autori (Top 20) per numero di pubblicazioni sugli OCT ci sono due italiani, Francesco Bandello e Giuseppe Querques; la lingua utilizzata per il 94,6% è l'inglese; la rivista con maggiori pubblicazioni (834) è *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Fig. 6).

Questi dati evidenziano la mole degli studi e l'interesse che la tomografia a coerenza ottica sta suscitando, e fanno presagire i futuri sviluppi ed apporti di conoscenza nei prossimi anni.

Dai 200 device OCT1 Zeiss venduti nel 1999, ai 400 TD-OCT2 del 2002, ai 6000 OCT Stratus del 2006, standard of care per la tomografia in oftalmologia fino a quella data, alle 10000 installazioni di Cirrus HD-OCT Zeiss al 2012, molti progressi si sono registrati e altre case costruttrici, oltre la Zeiss, sono ormai da tempo entrate nel lucroso mercato degli OCT.

Il market degli OCT al 2012 è stato stimato 1 B di dollari (1 bilione di \$ dollari = 1000 milioni di dollari), con incremento annuo del 18-30%.

Dallo studio di una nuova tecnologia, all'approvazione da parte della comunità scientifica, alla vendita sul mercato, passano solitamente 15 anni [2].

Gli sviluppi successivi e le implementazioni dei software sono, invece, molto più rapidi e tumultuosi, spesso legati al successo del device e alle patologie in campo.

Alcune volte succede che da uno standard tecnologico si passa ad un altro, com'è successo dal Time Domain al Fourier Domain e ora allo Swept Source, al fine di migliorare la risoluzione e diminuire gli artefatti, con l'aiuto di algoritmi elaborati e dedicati.

### Algoritmi e angiografia dyeless

Gli algoritmi che hanno permesso la visualizzazione dei plessi vascolari neuroretinici utilizzano basi fisico-matematiche e sono capaci di esaltare e distinguere il contrasto tra tessuto statico e dinamico. Come accennato in altri articoli di questa Rivista, gli algoritmi in uso per l'angiografia dyeless sono attualmente[3]:



Fig. 6 - Numero di pubblicazioni scientifiche nelle singole riviste. (by Mark Hillen)

- Optical Microangiography(OMAG) [4]
- Speckle Variance [5]
- Phase variance [6]
- Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA)[7]
- Correlation mapping [8]

Molto spesso le case migliorano ed elaborano ulteriormente l'algoritmo originale, coniando nuovi acronimi di non facile memorizzazione e comprensione.

Gli OCTA più venduti hanno differenti velocità di scansione; non è però solo questa la caratteristica tecnologica che influenza la qualità finale dell'imaging.

Gli algoritmi, in sostanza, elaborano, implementano e rendono fruibile la scansione in imaging; sono fulcro e volano indispensabile per l'interpretazione del segnale angiografico.

Le successive modifiche apportate sugli algoritmi da

bioingegneri e informatici rendono la visione angiografica neuroretinica finale quasi un unicum, con peculiarità proprie, non sempre comparabili.

I più diffusi OCTA hanno A-Scan rate e algoritmi di decorrelazione differenti:

- *RTvue Avanti Optovue, 70.000 A-Scan/Sec* → *SSADA (Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography)* [9]
- *HD-Cirrus Zeiss, 68.000 A-Scan/Sec* → *OMAGc (Optical Microangiography complex)* [10]
- *Swept Source OCT DRI OCT Topcon, 100.000 A-Scan/Sec* → *OCTARA (OCT Angiography Ratio Analysis)* [11,12]
- *Spectralis Heidelberg, 70.000 A-Scan/Sec* → *Full Spectrum Amplitude Decorrelation Algorithm* [13]

Nuovi modelli OCTA stanno per uscire; alcuni affiancheranno inizialmente i modelli già esistenti, per superamento della tecnologia base Time-Domain/Fourier-Domain/Swept-Source, altri, invece, li sostituiranno, per miglioramenti e sviluppi del loro firmware/software.

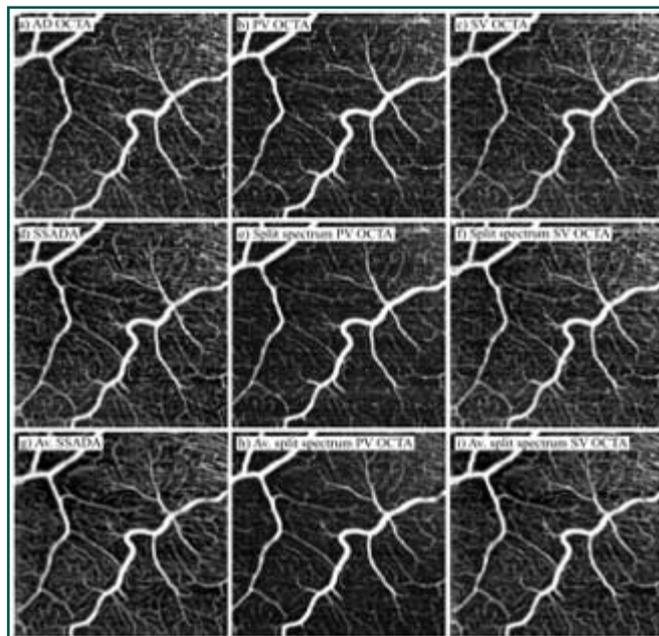
- *Anqi Zhang et al.*, come in parte riferito nell'articolo *Angio OCT e Glaucoma* del primo numero di questa Rivista 2016, hanno confrontato le performance dei più diffusi algoritmi in uso.

In questo studio emerge che l'algoritmo OMAG, fino al momento della ricerca, offre le migliori performance applicative[14]. Altri studi di confronto tra algoritmi, più di recente, hanno utilizzando lo stesso device per verificarne le capacità applicative.

- *Iwona Gorczynska et al.*, su *Biomedical Optics Express*, febbraio 2016, confrontano le performance di tre algoritmi differenti con lo stesso Swept-Source OCT system, (1040 nm wavelength e 100,000 A-Scans/Sec.): *Speckle Variance, Amplitude Decorrelation e Phase Variance*. Per quanto riguarda le differenze nell'imaging della retina e della coroide la qualità è stata confrontata con due metodi Averaging: lo *Split Spectrum* e il *Volume Averaging*.

Per il confronto di qualità sulla visualizzazione dello strato coriocabillare è stato utilizzato il rapporto contrasto/rumore *CNR Contrast-to-Noise Ratio*, più sensibile del rapporto segnale/rumore *SNR Signal-to-Noise Ratio* nel definire la qualità dell'imaging; precisamente:

- *SNR rapporto segnale/rumore* relaziona la potenza del segnale utile con il rumore di fondo; più il suo valore è alto migliore è la ricezione finale del segnale;
- *CNR rapporto contrasto/rumore* misura la capacità di riconoscere le strutture biologiche in base ai toni di grigio percepibili dalla retina.



*Fig. 7 - Confronto d'imaging di tre metodi OCTA. Prima colonna amplitude-decorrelation method, seconda colonna phase-variance OCT, terza colonna speckle-variance OCT. Prima riga Full Spectrum, seconda riga Split Spectrum, terza riga Average con Split Spectrum data. Immagine a 6° nasali e 4° inferiori dalla fovea con campo 1,8 x 1,8 mm (by Iwona Gorczynska et al.)*

I risultati finali sono stati interpretati e visualizzati con un modello di scheletrizzazione 3D, tecnologia che presto sarà implementata nei nostri device.

Nel confronto tra le tre tecnologie OCTA, Amplitude Decorrelation offre migliore qualità e minore granulosità nel definire il network vascolare retinico rispetto a Speckle Variance e Phase Variance.

L'utilizzo di Split Spectrum migliora la resa delle tre metodiche applicative, mentre la più alta performance per la continuità del profilo dei vasi retinici è stata ottenuta con l'utilizzo dell'algoritmo Volume Averaging (Fig. 7) [15].

Gli algoritmi restano la chiave di lettura del segnale tomografico di ritorno dal tessuto indagato, il vocabolario necessario per tradurre bene la riflettività in imaging.

Continuando il paragone lessicale, i software informatici aggiuntivi permettono, invece, una traduzione fluida, elegante, appropriata dei segnali rilevati, essenziali in angiografia dyeless per esaltare il movimento cellulare intravasale.

La trasformata di Fourier permette di visualizzare il segnale interferometrico in termini di ampiezza  $A_0$ .

La seguente equazione mette in relazione ampiezza  $A_0$ , Phase  $i\Phi$ , spazio (x, y, z) e tempo t:

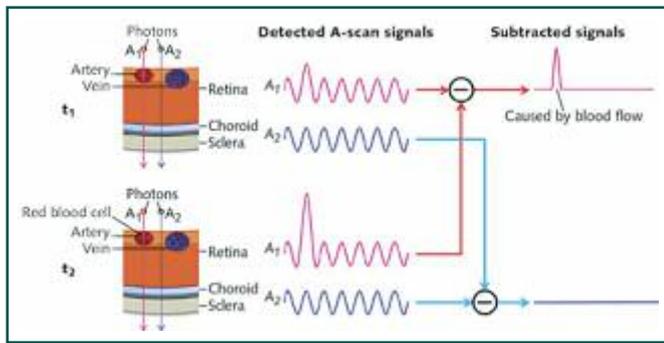


Fig. 8 - Schema di funzionamento degli angio OCT (by CHIEH-LI CHEN 11/13/2015 Bio Optics World)

$$A(x, y, z; t) = A_0(x, y, z; t) \exp[i\Phi(x, y, z; t)]$$

Ampiezza  $A_0(x, y, z; t)$   
 Fase  $i\Phi(x, y, z; t)$   
 Spazio  $(x, y, z)$

Applicando questa equazione in differenti intervalli  $\Delta t$ , l'algoritmo rileva, seleziona ed elabora, il flusso per sottrazione. E' in sostanza un linguaggio statistico-informatico dal segnale di ritorno (Fig. 8).

La formula matematica evidenzia una logica di correlazione abbastanza evidente tra i singoli parametri del segnale interferometrico [15].

### Nuovi software applicativi

Una fondamentale limitazione della fotografia 2D anche ad alta definizione Wide Field, o della FA, è la mancanza di discriminazione dei tessuti in profondità. L'angiografia dyeless risolve questo limite permettendo di sezionare la corioretina strato per strato e, nella papilla ottica, arrivare fino alla lamina cribrosa, con dettagli prima non possibili in live.

Solo alcuni dei più importanti software applicativi descritti in letteratura sono presenti nei nostri device, molti altri, in studio o in via di perfezionamento, con modifiche e peculiarità specifiche delle singole case costruttrici, non sono, ad oggi, ancora disponibili nei Printout di stampa.

Database non confrontabili, iconografie non simili, imaging finali peculiari per ogni singolo OCTA rendono difficile la lettura dei risultati, anche per gli "addetti ai lavori". Lo scopo degli angiogrammi OCTA è di migliorare il contrasto tra il flusso, segnale dinamico, e il tessuto circostante, segnale statico, non vascolare.

Il segnale complessivo OCTA è dovuto alla sovrapposizione della componente statica, della dinamica e del noise di fondo: insieme determinano i voxel catturati dai device.

Il segnale dinamico è calcolato e rilevato per mezzo di un high-pass filtering filtro passa-alto, che scarta il se-

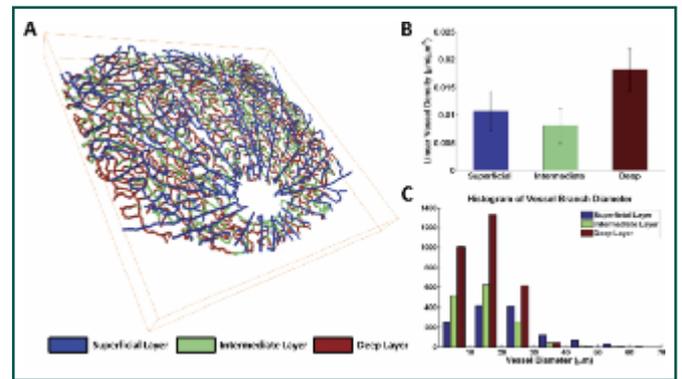


Fig. 9 - (A) Metodo di scheletrizzazione dell'intera vascolarizzazione retinica di ratto. I falsi colori indicano diversi strati di profondità. (B) Vessel density lineare dei tre plessi vascolari: superficiale, intermedio e profondo. (C) Istogramma di stima del diametro delle branche vascolari (by Conor Leahy et al.).

gnale statico nelle sequenze dei frames, con inter frame di 11 millisecondi, intertempo sufficiente per acquisire i segnali dinamici, elaborati con averaging finale, media statistica del segnale filtrato.

- *Conor Leahy et al.* in uno studio sperimentale su ratti, hanno utilizzato diversi procedimenti matematici per definire la vascolarizzazione della retina interna.

Un procedimento molto efficace per questo scopo è la scheletrizzazione.

La scheletrizzazione (skeletonization) è un processo sistematico di sottrazione di voxel (pixel in 3D) da maschere binarie (1,0) tomografiche, fino a lasciare una traccia finale di voxel, la più spessa, rilevata e definita con l'applicazione dell'algoritmo di Lee et al. [16,17]. E' una semplificazione informatica molto utile per determinare calcoli su aree e visualizzare in 3 D i plessi vascolari, ancor con più enfasi iconografica con l'utilizzo di falsi colori (Fig. 9). Questo processo di calcolo algoritmico richiede un adeguato linguaggio di programmazione che s'interfaccia con MATLAB.

*MATLAB (Matrix Laboratory, MathWorks, Natick, MA, USA)*, creato alla fine degli anni Settanta da Cleve Moler, è un ambiente per il calcolo numerico e l'analisi statistica scritto in C (C = linguaggio di programmazione ad alto livello), che consente di manipolare matrici, visualizzare funzioni e dati, implementare algoritmi, creare interfacce utente, comunicare con altri programmi.

E, in sostanza, un linguaggio statistico-informatico utilizzato da milioni di persone nell'industria e nelle università per la versatilità dei suoi numerosi strumenti a supporto dei più disparati campi di studio applicati, e funziona su diversi sistemi operativi, come Windows, Mac OS, GNU/Linux e Unix (da Wikipedia modificato).

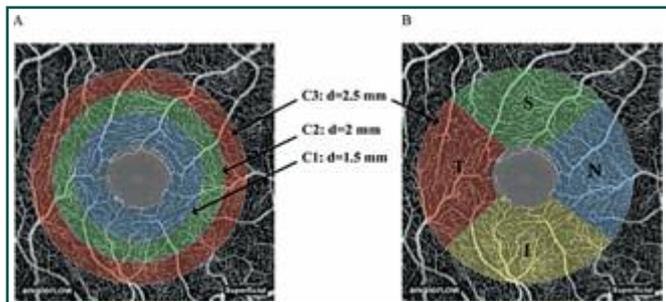


Fig. 10 - (A) Analisi con OCTA del plesso vascolare superficiale retinico in tre zone circolari C1,C2,C3;  $d$ =diametro. (B) Analisi con OCTA del plesso vascolare superficiale retinico in 4 settori: temporale T, superiore S, nasale N e inferiore I (by Santosh G. K. Gadde et al.)

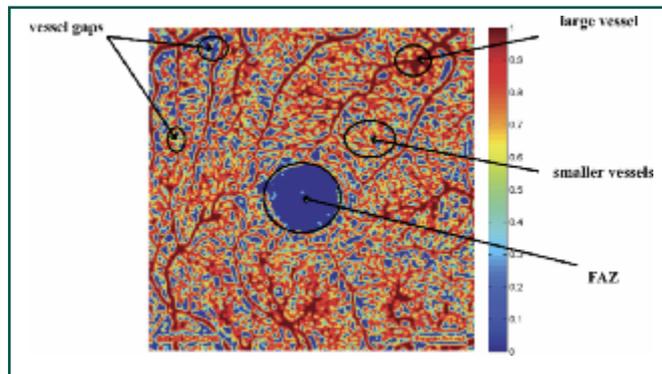


Fig. 11 - Contour Map con analisi frattale del plesso retinico superficiale dove si evidenziano la FAZ, vasi grandi, piccoli e zone di gaps vascolare (by Santosh G. K. Gadde et al.)

### Color-Coding & Ultra Wide-Field

La Wide-Field e la Ultra Wide-Field imaging sono metodiche d'imaging ad ampio campo.

Possono essere realizzate con la tradizionale Fundus Camera e visione della periferia retinica, con la lente di Staurenghi 230 SLO Retina Lens (Ocular Instruments, Bellevue, Wash.) e Scanning Laser Ophthalmoscope camera Heidelberg HRA (Heidelberg Engineering)[18], con la Retcam (in commercio dal 1997) e ampiezza di circa 130° (Clarity Medical Systems, Pleasanton, Calif.)[19], oppure con Optos (Optos, Dunfermline, UK), introdotto nel 2000, prima camera con una visione fino a 200° gradi, 82.5% dell'area totale della retina[20→22].

Sette campi retinici in un collage standard coprono circa 75° gradi di retina al polo posteriore non esplorando la periferia, importante in tutte le neuro-retinopatie non strettamente centrali.

L'esigenza di un Wide-Field si sta avvertendo anche in angiografia dyeless, insieme alla possibilità in live di un confronto con le più familiari immagini fluoro/ICG. Il color code è un sistema per la visualizzazione d'informazioni tramite una scala di colori.

Il Color-Coded in angio-OCT è un'imaging composta dall'insieme di più campi angiografici en-face dyeless, utilizza ampiamente Adobe Photoshop™, permette un confronto più agevole con le immagini fluoro/ICG, e offre la possibilità ad ampio campo Wide Field, oltre le arcate vascolari. Per un miglior impatto iconografico si utilizzano in OCTA solitamente i seguenti falsi colori [23]:

- Red → superficial vascular plexus
- White → outer retina
- Blue → deep retina
- Green → choriocapillaris

### Vessel density e i sistemi frattali

- Santosh G. K. Gadde et al. hanno misurato la densità vasale del plesso superficiale e profondo retinico di 52 soggetti sani indio-asiatici tra 20 e 67 anni (Group A 20/30 anni, Group B 31/45 anni, Group C 46/67 anni), applicando l'analisi frattale locale con campi d'indagine A-Scan di 3mm x 3mm e un'analisi statistica tra i differenti gruppi per età.

E' stato utilizzato RTVue XR Avanti OCTA (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA), un singolo operatore, algoritmo SSADA.

L'area avascolare foveale FAZ Foveal Avascular Zone e la vessel density sono state divise in zone circolari e settoriali intorno alla fovea: C1 (diametro 1.5 mm), C2 (diametro 2 mm) e C3 (diametro 2.5 mm). La vessel density è stata calcolata, escludendo l'area FAZ, nei rispettivi settori temporale T, superiore S, nasale N, inferiore I, per un'area circolare di diametro di 2,5 mm. E' stata considerata un'unica contour map per le densità vasali e le zone di dropout vascolare al fine di migliorare il confronto settoriale. Infine tutti i metodi sono stati implementati utilizzando MATLAB v7.10 (Mathworks, Inc.) (Fig. 10) [24].

Gli autori hanno rilevato un'area FAZ superficiale di  $0.35 \pm 0,003 \text{ mm}^2$  e un'area profonda di  $0.49 \pm 0,012 \text{ mm}^2$ , con un agreement tra la misura manuale e la misurazione frattale di 0.97, senza apparenti differenze per i tre gruppi di età. La vessel density era maggiore nel plesso profondo rispetto al superficiale ( $P < 0.0001$ ), mentre per entrambi i plessi ( $P < 0.05$ ) era più accentuata nel settore inferiore, similmente ai riscontri sperimentali su animali.

Per comprendere come i dati dei nostri OCTA sono elaborati e fruibili clinicamente, è opportuno dare un cenno sul sistema frattale, utilizzato non solo in questo studio per il calcolo della vessel density.

Un frattale è un oggetto geometrico dotato di omotetia

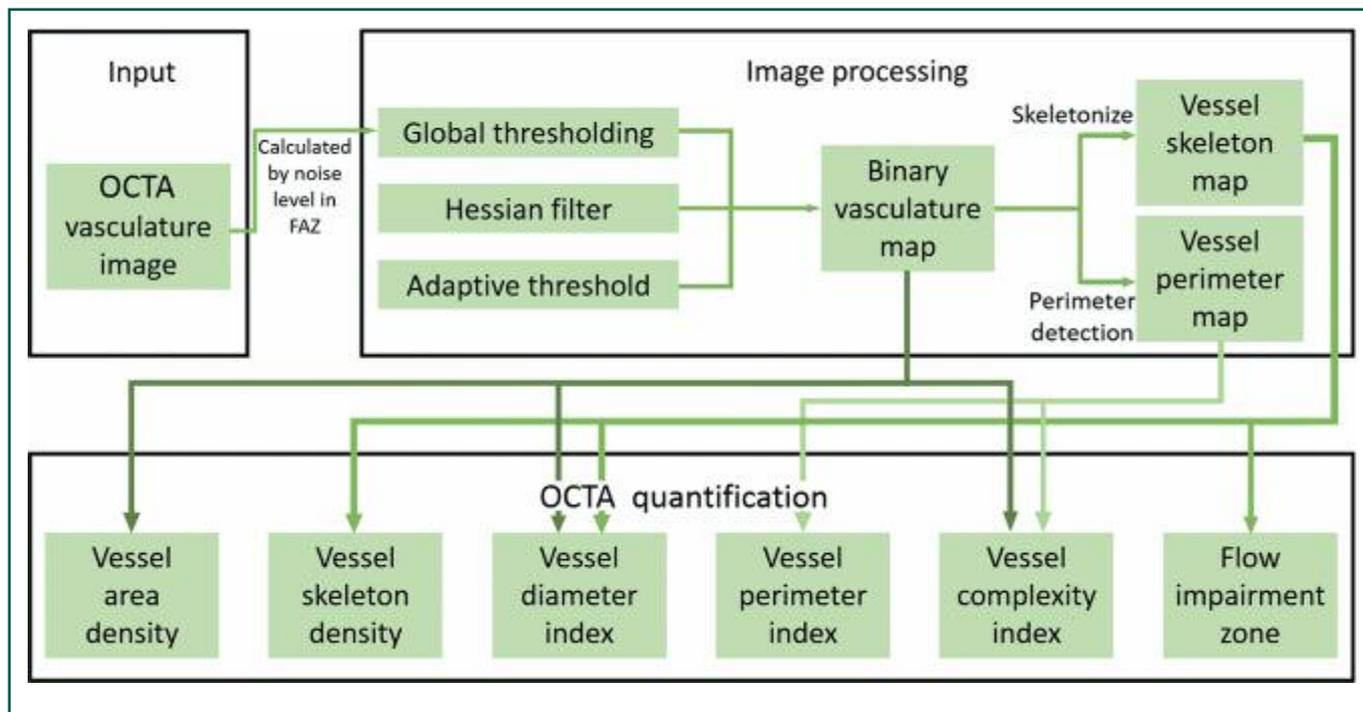


Fig. 12 - Modalità d'analisi quantitative (diagramma di flusso) applicando l'algoritmo OMAG (by Zhongdi Chu et al.)

interna (omos = simile, tithemi = metto, Michel Chasles 1827): si ripete cioè nella sua forma allo stesso modo su scale diverse di grandezza; una sua qualunque parte è simile all'originale.

Questa caratteristica è spesso chiamata anche auto similarità o autosomiglianza.

Il termine coniato nel 1975 da Benoît Mandelbrot descrive l'elaborazione di alcuni comportamenti matematici che sembrano essere "caotici", dal latino fractus (rotto, spezzato), come il termine frazione.

Le immagini frattali sono oggetti di dimensione anche non intera, immagini spezzate, analizzate nell'aspetto informatico-matematico attraverso due proprietà: la Self-similarity e la Hausdorff Besicovich dimension (modificato da Wikipedia) [25].

Inoltre necessitano, per una loro proficua utilizzazione, dell'intervento di numerosi algoritmi in sequenza: HYBRID algorithm, EXACT algorithm, Box-counting algorithm e Differential Box-counting algorithm.

Il sistema d'elaborazione, scomposizione e dimensione frattale è, in definitiva, senza addentrarsi ulteriormente in campi di difficile comprensione, un modo per stimare la complessità dell'imaging biomedicale e renderla leggibile in dati statistici ed iconografici.

Si avvale indispensabilmente della texture analysis (Fractal Texture Analysis), branca della scienza dell'imaging utile per la descrizione strutturale delle immagini dei tessuti biologici.

La definizione usata e accettata di texture è, infatti, ine-

rente alla variazione spaziale dell'intensità dei pixel, al fine di rilevare ogni minima eventuale differenza di segnale nell'area biologica in studio [26] (Fig. 11).

Numerose ricerche hanno introdotto nuovi parametri per determinare l'assetto vascolare OCTA: vessel area density (VAD), vessel skeleton density (VSD) e non-perfusion area.

Questi parametri sono importanti specie nella retinopatia diabetica e le maculopatie in genere [27→29], ma hanno evidenziato limiti applicativi, risultando insufficienti se presi singolarmente.

- Zhongdi Chu et al., dopo aver puntualizzato questi limiti per VAD, VSD, e la nonperfusion area, in un loro studio del marzo 2016 hanno confrontato 5 indici quantitativi: la vessel area density, la vessel skeleton density, la vessel diameter index, la vessel perimeter index, e la vessel complexity index su retine sane e stabilmente patologiche, riscontrando un'ottima ripetibilità tra gli esami [30] (Fig. 12).

Sono stati utilizzati due OCTA, un Cirrus HD 5000 a 840-nm central wavelength, 45-nm  $\Delta\lambda$  ( $\Delta\lambda$  = wavelength bandwidth, ampiezza di banda), 68-KHz A-scan rate, risoluzione assiale ~ 7  $\mu\text{m}$ , laterale ~ 15  $\mu\text{m}$ , campo d'indagine di 2.4 mm  $\times$  2.4 mm, 245 linee per ciascuna B-scan, 245 punti in assiale, con FastTrac per il tracking retinico, device già in commercio, e un SS-OCT a 1050-nm central wavelength, 100-nm  $\Delta\lambda$ , 100-kHz A-scan rate, risoluzione assiale ~ 5  $\mu\text{m}$ , laterale ~ 14  $\mu\text{m}$ , campo d'indagine di 3 mm  $\times$  3 mm, 300 A-li-

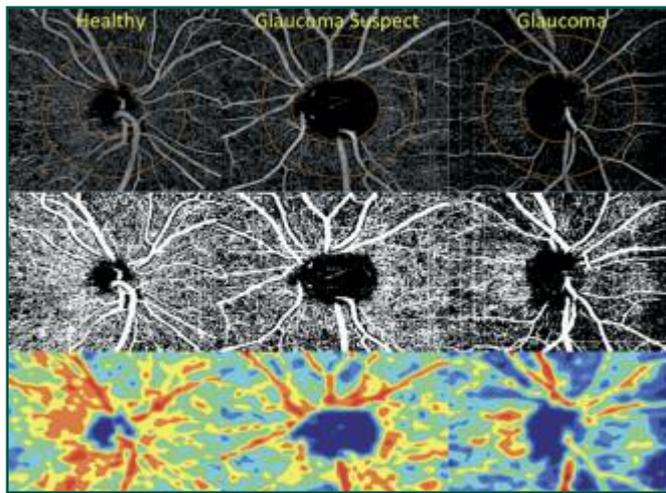


Fig. 13 - Vessel density map per le fibre ganglionari retiniche intorno al disco ottico (RNFL) in occhio sano, con sospetto glaucoma e glaucoma ad angolo aperto. Riga superiore: circumpapillary vessel density map 4,5 x 4,5mm. Riga intermedia: vessel density map estratta nella zona di maggior densità vasale. Riga inferiore: vessel density area in color-coded (by Adeleh Yarmohammadi et al.)

nes per ciascuna B-scan e 300 B-scans centrati nella fovea, di prossima commercializzazione, entrambi Carl Zeiss Meditec Inc.

Le scansioni HD-OCT sono state eseguite alla University di Washington Eye Institute, le scansioni SS-OCT al Bascom Palmer Eye Institute, University di Miami Miller School of Medicine.

Gli angiogrammi sono stati processati come immagini binarie utilizzando MATLAB (R2015b, MathWorks, Inc.) insieme ad algoritmi e filtri associativi, global threshold, hessian filter, e adaptive threshold, necessari per ottenere immagini in mappe binarie 1, 0, dove 1 rappresenta i pixel bianchi e l'esistenza di flusso white pixel (i.e., existence of blood vessel), e 0 i pixel neri black pixel e l'assenza di flusso (i.e., absence of blood vessel). Questa elaborazione raffinata del segnale permette un'analisi del "tutto o nulla"; inoltre, la determinazione dei livelli di grigi noise level, serve per esaltare il movimento rispetto al tessuto stabile e non mobile [31,32]. L'imaging è stata elaborata con l'algoritmo di decorrelazione OMAG Optical microangiography, utilizzato nei device Zeiss, che prende in considerazione l'ampiezza e la fase del segnale OCT.

Queste caratteristiche migliorano la connettività vascolare, permettono un più alto rendimento segnale/rumore signal-to-noise ratio, e una più elevata sensibilità nel rilevare il flusso ematico capillare[3].

I risultati dimostrano che tutte le analisi quantitative utilizzate possono essere complementari, ripetibili, e che l'unione di tutti questi parametri permette una mi-

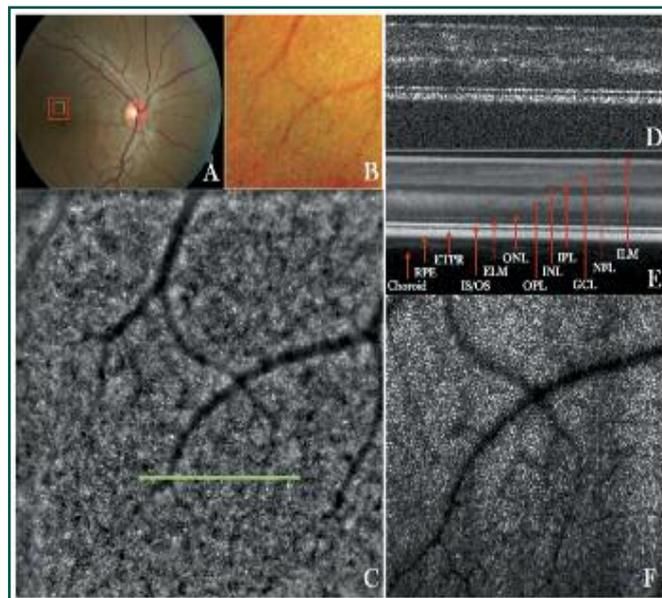


Fig. 14 - Multi-imaging Hi-tech con fotografia, OCT ed ottiche adattive (by Matthias Salas et al.)

gliore resa in termini di quantità dell'imaging angio vascolare.

Nel lavoro non è stato affrontato il confronto, pur interessante, tra i due device utilizzati, elaborazione probabilmente in corso per una successiva pubblicazione.

### Problematiche in angio-OCT

- Huang D. et al. lavorano da tempo per migliorare gli artefatti in angiografia dyeless. Hanno individuato che gli artefatti di proiezione inficiano in modo determinante la quantificazione della vessel density dei plessi vascolari profondi.

Nel loro studio, presentato al meeting dell'American Ophthalmological Society nel maggio 2016, hanno elaborato un ulteriore algoritmo nella definizione del segnale di ritorno "projection resolution and reflectance compensation", che migliora e risolve gli artefatti di proiezione.

La loro ricerca è stata eseguita su 30 occhi di 30 pazienti con glaucoma perimetrico, 10 con lesioni lievi (mild disease), 15 con lesioni moderate (moderate disease) e 5 con lesioni avanzate (advanced disease), oltre 30 soggetti di controllo.

Il plesso superficiale era statisticamente diminuito del 22% nella vessel density rispetto al gruppo di controllo ( $P < .001$ ); i plessi intermedio e profondo mostravano una diminuzione rispettivamente di 8% e 13%. La vessel density del plesso superficiale dimostra nel glaucoma un'alta rispondenza diagnostica con i deficit al campo visivo e lo spessore delle cellule ganglionari maculari GCC ganglion cell complex, riaprendo nuovamente la strada vascolare del glaucoma, del resto mai abbando-

nata, con promettenti, realistiche nuove performances[33].

- *Adeleh Yarmohammadi et al.*, confermando quanto dimostrato da Huang D., con uno studio originale senza riscontri in letteratura, confrontano la sensibilità e l'accuratezza diagnostica della vessel density con OCTA AngioVue e lo spessore RNFL con SD-OCT Avanti in 164 pazienti normali e con glaucoma ad angolo aperto. La vessel density è stata calcolata nella zona peripapillare RNFL circolare centrata sulla papilla ottica con diametro 4,5 mm x 4,5mm, misurata tra la membrana limitante interna MLI e il bordo posteriore RNFL, con software standard Optovue (version 2015.1.0.90).

Le misurazioni della vessel density sono state effettuate per un intero campo enface di 4.5mm x 4.5mm (whole enface image vessel density, wiVD) e nella zona circumpapillare (circumpapillary vessel density, cpVD) delimitata da un'ellissi di 750µm dal bordo papillare.

La AUROC (Areas under the receiver operating characteristic curves) è stata utilizzata dal punto di vista statistico per validare l'accuratezza diagnostica dei risultati finali acquisiti.

Gli autori confermano l'affidabilità di OCTA nel misurare la vessel density sovrapponibile, per sensibilità diagnostica, allo spessore RNFL nel management dei pazienti glaucomatosi.

Le curve AUROCs hanno fatto rilevare massima efficacia per wiVD (0.70), seguito da cpVD (0.65) e RNFL thickness (0.65) nel distinguere occhi sani e glaucomatosi.

Concludono il loro lavoro con la necessità di nuovi studi longitudinali per verificare se la bassa vessel density trovata nei glaucomatosi preceda o segua il danno al nervo

ottico, prevedendo vantaggi nella diagnosi precoce dai risultati di questa ricerca [34] (Fig. 13).

### Ultimate Goal e considerazioni finali

L'angiografia dyeless è il risultato dell'integrazione di più algoritmi, di processi d'elaborazione informatica di alto livello e di calcoli matematici molto complessi. Un'alta tecnologia in fase di rilievo tomografico e scansione dei tessuti biologici si è largamente sviluppata in questi anni, presupposto necessario e indispensabile per l'elaborazione angiografica dyeless.

Gli OCTA sono appena all'inizio del loro sviluppo.

- *Matthias Salas, Wolfgang Drexler et al.* hanno presentato un nuovo prototipo compatto, multi-modal imaging, che mette insieme Ottiche Adattive, Fundus Camera e OCT a 200 KHz A-scan.

Questo prototipo ha una risoluzione trasversale ~ 4 µm, assiale ~5 µm, acquisisce un campo di 4°x4°, ha un frame rate di 10 fps (10 al secondo) e un tempo di esposizione di 10 millisecondi (ms).

Queste caratteristiche permettono di azzerare o quasi ogni artefatto da movimento, consentendo un'elevata risoluzione finale[35] (Fig. 14).

Il futuro andrà verso device sempre più integrati e complessi. L'impegno e l'interesse delle industrie è rendere questi nuovi device fruibili ad una platea di utilizzatori sempre più ampia, permettere migliori performance e più rapide diagnosi. Essere protagonisti e non semplici spettatori di questi repentini sviluppi tecnologici è, per tutti noi, un augurale auspicio e, allo stesso tempo, una sfida molto difficile, a mio parere necessariamente da affrontare, sicuramente da vincere, senza alcuna incertezza o infruttuosa esitazione. ■

### BIBLIOGRAFIA & SITIGRAFIA

1. Mark Hillen. Benchmarking OCT. *The Ophthalmologist*, February 2016, #27.
2. Michael Kaschke, Karl-Heinz Donnerhacke, Michael Stefan Rill. *Optical Device in Ophthalmology and Optometry*. Wiley-VCH; <https://books.google.it/books?isbn=3527648984>, 2013.
3. Anqi Zhang, Qinqin Zhang, Chieh-Li Chen, and Ruikang K. Wang. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. *Journal of Biomedical Optics* 20(10), 100901 (October 2015).
4. R. K. Wang et al., "Depth-resolved imaging of capillary networks in retina and choroid using ultrahigh sensitive optical microangiography," *Opt. Lett.* 35(9), 1467-1469 (2010).
5. A. Mariampillai et al., "Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography," *Opt. Lett.* 33(13),1530-1532 (2008).
6. D. Yu Kim et al., "In vivo volumetric imaging of human retinal circulation with phase-variance optical coherence tomography," *Biomed. Opt. Express* 2(6), 1504-1513 (2011).
7. Y. Jia et al. "Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography" *Opt. Express* 20(4), 4710-4725 (2012).
8. H. M. Subhash and M. J. Leahy, "Microcirculation imaging based on full-range high-speed spectral domain correlation mapping optical coherence tomography" *J. Biomed. Opt.* 19(2), 021103 (2014).
9. [www.optovue.com/products/angiovue/](http://www.optovue.com/products/angiovue/)
10. [www.zeiss.com/.../en.../oct/oct-optical.../cirrus-hd-oct.html](http://www.zeiss.com/.../en.../oct/oct-optical.../cirrus-hd-oct.html).
11. [www.topcon-medical.eu/.../382-dri-oct-triton-swept-source-oct](http://www.topcon-medical.eu/.../382-dri-oct-triton-swept-source-oct).

segue ●●>

&lt;&lt;&lt; segue

12. Stanga PE, Tsamis E, Papayannis A, Stringa F, Cole T, Jalil A. Swept-Source Optical Coherence Tomography Angio™ (Topcon Corp, Japan): Technology Review. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:13-7. doi: 10.1159/000442771. Epub 2016 Mar 15
13. <https://www.heidelbergengineering.com/.../heidelberg-engineeri>.
14. Anqi Zhang, Qinqin Zhang, Chieh-Li Chen, Ruikang K. Wang. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. *Journal of Biomedical Optics* 20(10), 100901 (October 2015).
15. Iwona Gorczynska, Justin V. Migacz, Robert J. Zawadzki, Arlie G. Capps, and John S. Werner. Comparison of amplitude-decorrelation, speckle variance and phase-variance OCT angiography methods for imaging the human retina and choroid. 1 Mar 2016, Vol. 7, No. 3. DOI:10.1364/BOE.7.000911. *BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS* 911.
16. Conor Leahy, Harsha Radhakrishnan, Geoffrey Weiner, Jeffrey L. Goldberg, and Vivek J. Srinivasan. Mapping the 3D Connectivity of the Rat Inner Retinal Vascular Network Using OCT Angiography. <http://iovs.arvojournals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/Journals/IOVS/934392/> on 08/06/2016.
17. Lee TC, Kashyap RL, Chu CN. Building skeleton models via 3-D medial surface axis thinning algorithms. *Cvqip-Graph Model Im.* 1994;56:462–478.
18. Staurengi G, Viola F, Mainster MA, et al. Scanning laser ophthalmoscopy and angiography with a wide-field contact lens system. *Arch Ophthalmol* 2005;123:244-52
19. Dai S, Chow K, Vincent A. Efficacy of wide-field digital retinal imaging for retinopathy of prematurity screening. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39(1):23-9.
20. Atkinson A, Mazo C. Imaged area of the retina. Data on file, Optos.
21. Matthew T. Witmer, MD and Szilárd Kiss, MD, New York City, The Clinical Utility of Ultra-Wide-Field Imaging. Review of Ophthalmology. Published 8 March 2012.
22. Qinqin Zhang, Cecilia S. Lee, Jennifer Chao, Chieh-Li Chen, Thomas Zhang, Utkarsh Sharma, Anqi Zhang, Jin Liu, Kasra Rezaei, Kathryn L. Pepple, Richard Munsen, James Kinyoun, Murray Johnstone, Russell N. Van Gelder & Ruikang K. Wang. Wide-field optical coherence tomography based microangiography for retinal imaging. *Scientific Reports* | 6:22017 | DOI: 10.1038/srep22017.
23. Maged Alnawaiseh, Friederike Schubert, Pieter Nelis, Gabriele Wirths, André Rosentreter and Nicole Eter. Optical coherence tomography (OCT) angiography findings in retinal arterial macroaneurysms. Alnawaiseh et al. *BMC Ophthalmology* (2016) 16:120.
24. Santosh G. K. Gadde, Neha Anegondi, Devanshi Bhanushali, Lavanya Chidambara, Naresh Kumar Yadav, Aruj Khurana, and Abhijit Sinha Roy. Quantification of Vessel Density in Retinal Optical Coherence Tomography Angiography Images Using Local Fractal Dimension. <http://iovs.arvojournals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/Journals/IOVS/934840/> on 08/13/2016.
25. Antonio Napolitano, Sara Ungania and Vittorio Cannata. Fractal Dimension Estimation Methods for Biomedical Images. <http://dx.doi.org/10.5772/48760>.
26. William Henry Nailon. Texture Analysis Methods for Medical Image Characterisation. [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com).
27. R. Reif et al., “Quantifying optical microangiography images obtained from a spectral domain optical coherence tomography system,” *J. Biomed. Imaging* 2012, 9 (2012).
28. Y. Jia et al., “Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112(18), E2395–E2402 (2015).
29. S. A. Agemy et al., “Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients,” *Retina* 35(11), 2353–2363 (2015).
30. Zhongdi Chu, Jason Lin, Chen Gao, Chen Xin, Qinqin Zhang, Chieh-Li Chen, Luis Roisman, Giovanni Gregori, Philip J. Rosenfeld, Ruikang K. Wang. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography. *Journal of Biomedical Optics* 21(6), 066008 (June 2016).
31. R. Reif et al., “Quantifying optical microangiography images obtained from a spectral domain optical coherence tomography system,” *J. Biomed. Imaging* 2012, 9 (2012).
32. A. F. Frangi et al., “Multiscale vessel enhancement filtering,” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI'98*, pp. 130–137, Springer Verlag, Berlin, Germany (1998).
33. Huang D. Angiography of macular circulation in glaucoma. Presented at: American Ophthalmological Society; May 19-22, 2016; Colorado Springs, Colo.
34. Adeleh Yarmohammadi, Linda M. Zangwill, Alberto Diniz-Filho, Min Hee Suh, Patricia Isabel Manalastas, Naeem Fatehee, Siamak Yousefi, Akram Belghith, Luke J. Saunders, Felipe A. Medeiros, David Huang, and Robert N. Weinreb. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. [iovs.arvojournals.org](http://iovs.arvojournals.org) j ISSN: 1552-5783.
35. Matthias Salas, Wolfgang Drexler, Xavier Levecq, Barbara Lamory, Markus Ritter, Sonja Prager, Julia Hafner, Ursula Schmidt-Erfurth, and Michael Pircher. Multi-modal adaptive optics system including fundus photography and optical coherence tomography for the clinical setting. 1 May 2016|Vol.7, No.5|DOI:10.1364/BOE.7.001783 | *BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS*.

# *Lo screening della retinopatia diabetica: la telemedicina per prevenire la cecità*

di G. Scarpa, F. Urban, E. Foglia, L. Ferrario, E. Midenà

## **Introduzione**

Il diabete mellito (DM) è una malattia metabolica cronica che ha conosciuto negli anni un incremento di diffusione quasi epidemico, favorito da un contesto sociale in cui spesso si combinano scarsa attività fisica, alimentazione abbondante e calorica, sregolato stile di vita e stress psico-fisico. I dati prospettici di incidenza per il prossimo futuro sono a dir poco preoccupanti, sia nei paesi industrializzati, ma soprattutto nei paesi in via di sviluppo.

La retinopatia diabetica (RD) è la più importate complicanza oculare del DM e rappresenta la prima causa di cecità e ipovisione severa nei soggetti in età lavorativa nei paesi industrializzati. Dati epidemiologici rivelano che almeno il 30% dei pazienti diabetici presenta segni di RD e che ogni anno l'1% viene colpito da forme più severe con grave compromissione visiva, che influenza in modo significativo la qualità di vita; con costi socio-economici per l'intera collettività, sia legati all'assistenza diretta, sia secondari alla perdita di produttività.

La RD è, allo stato attuale, una complicanza aggredibile con risultati soddisfacenti se i trattamenti vengono eseguiti in modo tempestivo e mirato.

La combinazione di procedure di fotocoagulazione laser, associate agli innovativi trattamenti farmacologici per la cura dell'ischemia retinica e dell'edema maculare, permettono di stabilizzare la situazione clinica, spesso comportando anche un recupero funzionale. Tuttavia, alcuni pazienti arrivano tardi a queste cure, poiché la sintomatologia soggettiva può essere scarsa o assente, anche in presenza di gravi lesioni retiniche. Nelle forme più avanzate di malattia, o quando la funzione visiva è già gravemente compromessa, le opzioni terapeutiche

possono essere meno efficaci e il paziente, in breve tempo, può perdere definitivamente la vista.

Da tutte queste considerazioni nasce l'esigenza di applicare una procedura di screening della RD su larga scala, intesa come procedura estesa all'intera popolazione diabetica e non solo ai pazienti più critici.

Tramite l'acquisizione di semplici fotografie del fondo oculare e grazie all'implementazione di un percorso di tele-refertazione differita, lo screening permette di intercettare precocemente i pazienti che necessitano di cure, ottimizzando le risorse a disposizione e prevenendo la cecità da diabete.

Tuttavia, nonostante le evidenze, mentre questa procedura è applicata in modo estensivo in alcuni paesi del Nord Europa, come l'Inghilterra, in Italia resta ancora ampiamente disattesa.

## **Obiettivo**

Presso l'ULSS 9 è stato condotto un progetto pilota di screening della RD tra i pazienti diabetici attraverso retinografo non midriatico e tele-refertazione differita, per valutare l'efficacia e una futura sostenibilità della procedura su larga scala.

## **Materiali e metodi**

*Disegno dello studio.* Per realizzare questo progetto è stato creato un team multidisciplinare di lavoro tra settore amministrativo, Dipartimento di Prevenzione (selezione popolazione, inviti, solleciti, gestione agende, invio risposte), medici di Medicina Generale (coinvolgimento per favorire adesione del paziente allo screening, feedback con invio risposta esame), l'Unità Operativa di Oculistica e la Clinica Oculistica di Padova (referta-



Fig. 1 - I tre campi di acquisizione da 45°. Da sinistra a destra: campo temporale superiore, campo centrato sulla macula, campo centrato sulla papilla

zione immagini, supporto formativo al personale non specialistico, visite oculistiche di secondo livello).

Tra settembre e dicembre 2012 sono stati individuati e contattati tramite invito scritto 498 pazienti diabetici afferenti all'area del distretto sanitario di Ponzano, che conta 5.000 abitanti.

L'elenco dei pazienti è stato ottenuto incrociando diverse fonti di dati: prestazioni di specialistica ambulatoriale che riportavano il codice di esenzione 013, esenzioni attive per DM, SDO ospedaliera con riportata diagnosi di diabete, prescrizioni farmaceutiche con codice ATC A10 (farmaci ipoglicemizzanti).

La procedura di screening prevede un test molto semplice, veloce, non invasivo e ripetibile. Si tratta di acquisire delle fotografie del fondo oculare tramite retinografo non midriatico, cioè senza alcun utilizzo di gocce oculari. In ambiente oscuro vengono acquisite 3 foto a colori per ciascun occhio, in particolare 3 campi da 45°, rispettivamente:

- campo 1 centrato sulla macula;
- campo 2 centrato sul disco ottico;
- campo 3 centrato media periferia-supero temporale (Fig. 1).

Questo esame, non prevedendo la somministrazione di farmaci o colliri, non richiede la presenza di medici o infermieri. In questo progetto, in un'ottica di ottimizzazione delle risorse professionali, è stato eseguito da personale sanitario ausiliario (OSS) precedentemente addestrato.

Una volta acquisite, le immagini vengono gestite da un sistema informatico chiamato "Eye knowledge Network", che garantisce la sicurezza e privacy dei dati, nonché l'archiviazione e visualizzazione differita da parte degli utenti abilitati tramite password. In questo modo l'oculista può refertare le immagini in un secondo momento rispetto alla fase di acquisizione. La presenza di edema maculare diabetico (EMD) e/o di RD sono stati classificati secondo la Classificazione Internazionale proposta dall'American Academy of Ophthalmology.

I criteri di refertazione concordati hanno permesso di identificare due gruppi di pazienti:

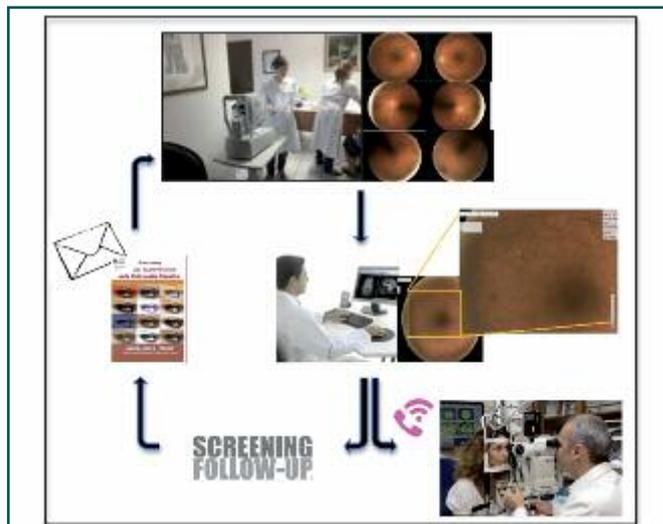


Fig. 2 - In senso orario sono riportate le varie fasi del progetto. Invito scritto comunicato a casa del paziente a carico del Dipartimento di Prevenzione. Acquisizione delle fotografie del fondo oculare con retinografo non midriatico (3 campi per ciascun occhio). Refertazione differita dell'immagine da parte del medico specialista. Se il paziente necessita di una visita oculistica di approfondimento viene contattato per l'appuntamento, altrimenti rientra nel percorso di screening.

- "positivo":
  - immagini di qualità non adeguata per consentire una refertazione;
  - segni di RD da moderata a proliferante;
  - EMD;
  - altre alterazioni retiniche che richiedono un approfondimento clinico;
- "negativo":
  - nessun segno di RD;
  - RD non proliferante lieve senza EMD.

Un report con la risposta è stato inviato entro 1 mese sia al paziente sia al medico curante. I pazienti che si dovevano sottoporre a visita oculistica per approfondimento post-screening sono stati invitati ad appuntamenti dedicati (Fig. 2).

**Valutazione economica.** E' stata condotta prima una analisi di processo e poi una valutazione di impatto sul budget, per quantificare economicamente l'impatto che avrebbe avuto l'introduzione della procedura di screening nella pratica clinica. Sono state dunque in prima istanza considerate le varie fasi della procedura e i relativi costi diretti per personale, materiali di consumo, apparecchiature e attrezzature. Sono poi stati costruiti due scenari di spesa per valutare l'impatto delle stesse sul

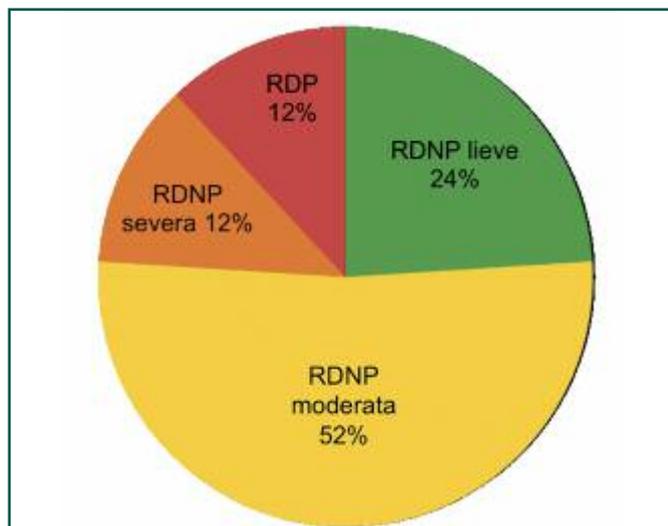


Fig. 3 - Dati emersi da visita oculistica di secondo livello post-screening.

budget del Servizio Sanitario Regionale: uno scenario caratterizzato dall'assenza di applicazione di procedura di screening per la RD e uno scenario che contempla invece l'utilizzo di screening per RD.

### Risultati

498 pazienti diabetici sono stati invitati per la procedura di screening. La prevalenza del DM nel distretto sanitario individuato, che conta 5.000 abitanti, è risultata pertanto del 10%. La percentuale di adesione alla procedura è stata dell'80%, con una prevalenza di uomini (55%) e un'età media di 68 anni (26-93). Nel 95% dei casi il tecnico è riuscito ad acquisire le fotografie e il tempo medio dell'esame è stato di 12 minuti.

Negli altri casi, per scarsa collaborazione del paziente o condizioni cliniche, non si è riusciti a ottenere delle immagini. In fase di tele-refertazione, le fotografie sono state valutate adeguate e refertabili nell'80% dei casi. Le principali condizioni che hanno comportato delle immagini di scarsa qualità sono state la scarsa spontanea dilatazione pupillare, l'opacità dei mezzi diottrici e la scarsa capacità di fissazione del paziente.

In accordo con i criteri di classificazione, dei 260 pa-

zienti refertabili, l'87% è stato refertato come "negativo" e il 13% come "positivo". Il 91% dei pazienti invitati per la visita oculistica di secondo livello si sono presentati e questo ha permesso di individuare 25 pazienti con RD. Di questi: il 24% aveva una RD lieve, il 52% una RD moderata, il 12% una RD pre-proliferante e il 12% una RD proliferante.

Il 36% aveva una condizione di EMD co-esistente (Fig. 3). 9 pazienti (36%) sono stati sottoposti a trattamento laser e/o iniettivo.

Dopo una attenta analisi economica dell'assorbimento di risorse correlato alla presa in carico dei 498 soggetti interessati all'attività di screening, i risultati sono stati proiettati per definire la sostenibilità dello screening su larga scala. L'Ulss 9 conta circa 22.000 pazienti diabetici. Con un'adesione allo screening dell'80%, 17.600 sarebbero i pazienti convocati nel primo anno, con una stima minima di personale necessario dedicato di 3 paramedici, 2 ortottisti, 2 oculisti, 1 amministrativo.

I costi valutati per la procedura di screening del progetto pilota sono stati quantificati considerando 4 fasi:

- fase 1: 340 pazienti hanno aderito allo screening, coinvolgendo 1 figura professionale non specializzata per un tempo medio di esecuzione dell'esame di 12 minuti;
- fase 2: 324 pazienti hanno completato la procedura con foto che sono passate alla fase di refertazione da parte di un medico oculista per un tempo medio di lettura di 5 minuti;
- fase 3: 92 pazienti sono stati sottoposti a visita oculistica;
- fase 4: 9 pazienti sono stati trattati con trattamento intravitreale e/o laser.

La quantificazione dei dati di spesa per le varie fasi è rappresentata in dettaglio in tabella (Fig. 4).

I costi relativi ai trattamenti sono stati calcolati considerando un periodo di 12 mesi, in cui sono state somministrate rispettivamente una media di 3,61 iniezioni nei pazienti trattati con anti-VEGF (Ranibizumab) e di 1,3 iniezioni in quelli trattati con Desametasone im-

Fig. 4 - Costi del programma di screening, distinti per fase

FASE	Costo (risorse umane + materiale e attrezzatura)	Costo trattamenti
1	€3.168,69	
2	€2.341,37	
3	€3.109,10	
4		€27.280,65
<b>Spesa totale</b>		<b>€35.899,81</b>

**Fig. 5 - Confronto delle risorse economiche all'interno dei 2 scenari ipotizzati (con e senza applicazione della procedura di screening RD)**

<b>SCENARIO CHE PREVEDE EFFETTUAZIONE DI SCREENING</b>	
Fase 1	€ 164.026,11
Fase 2	€ 121.230,90
Fase 3	€ 160.924,94
Fase 4 (trattamento)	€ 1.154.724,70
Investimento retinografo	€ 72.000,00
Cecità	€ 35.843,46
<b>Totale</b>	<b>€ 1.708.750,11</b>
<b>SCENARIO CHE NON PREVEDE SCREENING</b>	
Trattamento	€ 1.845.869,43
Cecità	€ 134.424,00
<b>Totale</b>	<b>€ 1.980.293,43</b>

pianto. E' stato valutato nel percorso sia il costo del farmaco sia il costo della procedura di sala operatoria.

Si è poi proceduto al confronto degli scenari di spesa che non prendevano o prendevano in considerazione la possibilità di attuare uno screening organizzato sulla popolazione.

Il primo scenario è quello in cui viene applicato lo screening, il secondo è quello in cui non viene applicata questa procedura. Nel primo viene considerato l'investimento iniziale necessario per l'acquisto dei retinografi, pari a €72.000. Dati di letteratura sono stati utilizzati per stimare i costi diretti dell'ipovisione da DM. L'incidenza di cecità secondaria a diabete risulta di 2 casi ogni 100 abitanti per anno.

Applicando queste informazioni all'Ulss 9, che conta circa 419.728 abitanti, si attendono 8 casi/anno. Con l'efficacia dello screening emersa dal progetto pilota e pari al 75%, questi casi si ridurrebbero a 2 casi/anno. Anche i costi dei trattamenti sono stati confrontati considerando in entrambi i casi una percentuale di pazienti trattati pari all'8% dei pazienti con RD e una distribuzione di farmaci per il trattamento rispettivamente pari al 74,5% per l'anti-VEGF e al 25,5% per Desametasone. I costi a confronto tra i due scenari sono riportati in tabella (Fig. 5).

Dalla analisi di impatto sul budget del Servizio Sanitario Regionale emerge come la programmazione e pianificazione di attività di screening sia vantaggiosa e preferibile, in quanto consente un risparmio di €271.543,32 (-13.71%), ma soprattutto garantisce di prevenire 6 casi di cecità all'anno per diabete, all'interno della realtà locale di riferimento.

### Discussione

La scelta di utilizzare un retinografo non midriatico per

la procedura di screening della RD offre numerosi vantaggi, mantenendo un'alta sensibilità (82%) e specificità (92%). L'esame risulta più confortevole per il paziente e più veloce (non è necessario attendere l'effetto delle gocce).

Non dovendo somministrare nessun tipo di farmaco, non è necessaria la presenza di un medico e questo permette di dislocare i retinografi anche in sedi periferiche, favorendo l'aderenza alla procedura. Il training per gli operatori non specializzati è rapido e la macchina, dotata di acquisizioni con sistemi di auto-focus e auto-allineamento, garantisce l'acquisizione di campi standard.

I maggiori limiti sono secondari a una inadeguata mi-driasi spontanea, ma a questo si può ovviare creando un ambiente crepuscolare sia per la sala in cui viene eseguito l'esame sia per l'anticamera.

Lo screening ha il vantaggio di risparmiare visite oculistiche ai pazienti "negativi", riducendo le liste di attesa, e concentrando l'attenzione e gli sforzi medici sui pazienti "positivi", alcuni dei quali richiederanno approfondimenti strumentali, diagnostici e terapie.

La refertazione digitale differita, permette di ottimizzare l'impiego del personale medico specializzato, fornendo uno storico del paziente per utili confronti e garantendo la privacy dei dati.

Nella valutazione economica prospettica, basata sui dati di questo progetto pilota, per l'ULSS 9 l'applicazione di un percorso di screening per la RD sarebbe una strategia utile per prevenire la cecità da diabete e assicurerebbe un risparmio significativo di costi.

Questa prospettiva implica però un'ampia capacità di veduta che sia capace di superare i principali problemi: l'investimento iniziale dei macchinari e del personale, l'up-grading delle funzioni professionali con sviluppo di nuovi profili e competenze per il personale non me-

dico, l'identificazione e l'allestimento di spazi logistici dedicati, l'interazione efficace di un team multidisciplinare.

## Conclusioni

Purtroppo viviamo in un'epoca dove l'impatto della spesa sanitaria spesso incide negativamente, modifica e limita una serena gestione della pratica clinica. In questo

caso garantire una migliore presa in carico dei pazienti può al tempo stesso permettere di liberare risorse. Vista la limitatezza delle stesse, fattore con cui spesso ci si trova a confrontarsi, una visione responsabile e coraggiosa del problema potrebbe permettere di ottimizzare le risorse, risparmiare, ma al tempo stesso salvaguardare e migliorare la salute dei nostri cittadini. ■

## BIBLIOGRAFIA

- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4•4 million participants. *The Lancet* 2016;387:1513-1530.
- Segato T, Midena E, Grigoletto F, Zucchetto M, Fedele D, Piermarocchi S, Crepaldi G. The epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in the Veneto region of North east Italy. Veneto Group for Diabetic Retinopathy. *Diabet Med.* 1991;8:S11-6.
- Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye.* 2004;18:963-83.
- Arun CS, Al-Bermani A, Stannard K, Taylor R. Long-term impact of retinal screening on significant diabetes-related visual impairment in the working age population. *Diabet Med.* 2009 May;26(5):489-92. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02718.x
- Jones S, Edwards R.T. Diabetic retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence. *Diabet Med.* 2010 March; 27(3):249-56.
- Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M, Cavarzeran F, Avogaro A, Midena E. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. *Am J of Ophth.* 2009; 148(1):111-8.
- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dillis D, Kamplik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677-82.
- Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia, 2013. [http://www.aemmedi.it/files/Lineeguida\\_Raccomandazioni/2013/LINEE%20guida\\_GdLRetinopatia%20Italia%20\(2013\).pdf](http://www.aemmedi.it/files/Lineeguida_Raccomandazioni/2013/LINEE%20guida_GdLRetinopatia%20Italia%20(2013).pdf)
- Bramley T, Peeples P, Walt JG, et al. Impact of vision loss on costs and outcomes in medicare beneficiaries with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2008;126:849-56.
- Croce D, Ferrario L, Staurengi G., Bandello F, Introini U., Figini I., Gambaro G., Ginoble C., Franzin M., Ferri C., Medaglia M., Tadini P, Vimercati S., Borin G., Foglia E. Edema maculare diabetico: impatto economico, organizzativo, e accessibilità alle cure. Quali opportunità per Regione Lombardia? *Impresa Sanità, Maggio* 2015.
- Scarpa G., Urban F, Vujosevic S, Tessarin M., Gallo G., Visentin A., Foglia E., Ferrario L., Midena E. The non-mydratic fundus camera in diabetic retinopathy screening: a cost-effective study with evaluation for future large-scale application. *Journal of Ophthalmol* 2016; <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4625096>
- Lee PP, Feldman ZW, Ostermann J, Brown DS, Sloan FA. Longitudinal rates of annual eye examinations of persons with diabetes and chronic eye diseases. *Ophthalmol* 2003;110:1952-9.

IL POTERE DI PRESERVARE LA VISTA

**AZARGA<sup>®</sup>**

brinzolamide 10 mg/mL + timololo 5 mg/mL collirio, sospensione



**Azarga<sup>®</sup>**: un trattamento  
efficace e confortevole per ridurre la PIO<sup>1</sup>

1. Manni G. et al.; J Glaucoma 2009; 18 (4): 293-300.

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** AZARGA 10 mg/mL + 5 mg/mL collirio, sospensione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Un ml di sospensione contiene 10 mg di brinzolamide e 5 mg di timolo (come timolo maleato). **Excipienti con effetti noti.** Un ml di sospensione contiene 0,10 mg di benzalconio cloruro. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Collirio, sospensione (collirio). Sospensione uniforme da bianca a biancastra, pH 7,2 (circa). **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare per i quali la monoterapia produce una riduzione della PIO insufficiente (vedere paragrafo 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Posologia. Uso negli adulti, inclusi gli anziani. La dose è di una goccia di AZARGA nel sacco congiuntivale degli occhi affetti/due volte al giorno. L'assorbimento sistemico viene ridotto occultando il condotto naso lacrimale o abbassando la palpebra per 2 minuti. In questo modo si può ottenere la riduzione degli effetti indesiderati sistemici e l'aumento dell'attività locale (vedere paragrafo 4.4). Se si salta una dose, proseguire il trattamento con la dose successiva come programmato. La dose non dovrà essere superiore ad una goccia due volte al giorno per occhio affetto. Quando AZARGA viene usato in sostituzione di un altro medicinale antiglaucoma, si deve interrompere la somministrazione dell'altro medicinale ed iniziare la terapia con AZARGA il giorno successivo. Popolazioni speciali. Popolazione Pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di AZARGA nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Compromissione epatica e renale. Non sono stati condotti studi con AZARGA e colliri contenenti timolo 5 mg/ml in pazienti con compromissione epatica o renale. Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio in pazienti con compromissione epatica o in pazienti con compromissione renale. AZARGA non è stato studiato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) o in pazienti con acidosi ipertonica (vedere paragrafo 4.3). Poiché la brinzolamide ed il suo metabolita principale sono escreti in modo predominante dal rene, AZARGA è controindicato in pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3). AZARGA deve essere usato con cautela in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4). Modo di Somministrazione. Per uso oftalmico. I pazienti devono essere informati di agitare bene il flacone prima dell'uso. Dopo aver tolto il tappo, se l'anello di sicurezza si è allentato rimuoverlo prima di usare il prodotto. Per impedire la contaminazione della punta del flacone contagocce e della soluzione, si deve porre attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta contagocce del flacone. Istruire i pazienti a conservare il flacone ben chiuso quando non lo si utilizza. In caso di uso concomitante di più di un medicinale per uso oftalmico topico, i medicinali devono essere somministrati con un intervallo di almeno 5 minuti. Gli unguenti oftalmici devono essere somministrati per ultimi. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti. • Ipersensibilità ad altri beta-bloccanti. • Ipersensibilità alle sulfonamidi (vedere paragrafo 4.4). • Malattia reattiva della via aerea, inclusi asma bronchiale e un'anamnesi di asma bronchiale, pneumopatia ostruttiva cronica grave. • Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pacemaker. Insufficienza cardiaca manifesta o shock cardiogeno. • Rinite allergica grave. • Acidosi ipertonica (vedere paragrafo 4.2). • Compromissione renale grave. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego. Effetti sistemici.** • La brinzolamide e il timolo vengono assorbiti per via sistemica. A causa della componente beta-bloccante adrenergica del timolo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari ed altre reazioni indesiderate osservate con le sostanze beta-bloccanti adrenergiche somministrate per via sistemica. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella rilevata dopo somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico (vedere paragrafo 4.2). • Nei pazienti trattati con AZARGA si possono riscontrare reazioni di ipersensibilità comuni a tutti i derivati delle sulfonamidi, poiché il medicinale è assorbito a livello sistemico. Patologie Cardiovascolari. In pazienti con malattie cardiovascolari (per esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) ed ipertensione, la terapia con i beta-bloccanti deve essere valutata criticamente e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. In pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati i segni di peggioramento di tali malattie e reazioni indesiderate. A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado. Disturbi vascolari. I pazienti con gravi alterazioni/disturbi circolatori periferici (per esempio gravi forme di malattia di Raynaud) o di sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela. Ipertroidismo. I beta-bloccanti possono anche mascherare i segni dell'ipertroidismo. Debolezza muscolare. È stato riportato che i medicinali beta-bloccanti adrenergici aumentano la debolezza muscolare correlata ad alcuni sintomi della miastenia (es. diplopia, ptosi e debolezza generalizzata). Patologie respiratorie. Sono state riportate reazioni respiratorie, inclusa morte dovuta a broncospasmo in pazienti con asma, a seguito della somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici. In pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica da lieve a moderata AZARGA deve essere usato con cautela e solo se il beneficio potenziale supera il rischio potenziale. Ipotensione/diabete. I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti ad ipoglicemia spontanea o in pazienti affetti da diabete latente, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare i segni ed i sintomi dell'ipoglicemia acuta. Disturbi dell'equilibrio acido-base. AZARGA contiene brinzolamide, una sulfonamide. Con la somministrazione per via topica possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse che sono attribuibili alle sulfonamidi. Disturbi dell'equilibrio acido/base sono stati riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidrasa carbonica. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di compromissione renale a causa del possibile rischio di acidosi metabolica. Sospendere l'uso di questo medicinale, se si osservano segni di reazioni gravi o di ipersensibilità. Prontezza mentale. Gli inibitori dell'anidrasa carbonica orali possono pregiudicare la capacità di svolgere compiti che richiedono prontezza mentale o coordinazione fisica. AZARGA è assorbito a livello sistemico e quindi questo può accadere in seguito a somministrazione topica. Reazioni anafilattiche. Durante l'assunzione di beta-bloccanti, i pazienti con un'anamnesi di atopia o di reazione anafilattica grave ad una pluralità di allergeni possono essere più reattivi al contatto ripetuto con tali allergeni e possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina impiegate per il trattamento di reazioni anafilattiche. Distacco di coroidi. È stato riportato distacco di coroidi in seguito a somministrazione di terapia per la riduzione della produzione di umore acqueo (per esempio timolo, acetazolamide) dopo procedure filtranti. Anestesia chirurgica. Le preparazioni oftalmologiche beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici beta-agonisti per esempio dell'adrenalina. L'anestesiologo deve essere informato quando il paziente sta assumendo timolo. Terapia concomitante. L'effetto sulla pressione intra-oculare e gli effetti sistemici noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando il timolo viene somministrato a pazienti che ricevono già un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di tali pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso topico di due agenti beta-bloccanti adrenergici o di due inibitori dell'anidrasa carbonica non è raccomandato (v. paragrafo 4.5). In pazienti in terapia con AZARGA e un inibitore dell'anidrasa carbonica per via orale potrebbero manifestarsi effetti additivi sugli effetti sistemici noti degli inibitori dell'anidrasa carbonica. La somministrazione concomitante di AZARGA e inibitori dell'anidrasa carbonica per via orale non è stata studiata e non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Effetti oculari. Esiste una esperienza limitata con AZARGA nel trattamento di pazienti con glaucoma pseudoesfoliatico o pigmentario. Si deve prestare attenzione nel trattare questi pazienti ed è raccomandato monitorare strettamente la PIO. AZARGA non è stato studiato in pazienti con glaucoma ad angolo stretto e il suo utilizzo non è raccomandato in questi pazienti. I beta-bloccanti oftalmici possono causare secchezza degli occhi. I pazienti con malattia corneale devono essere trattati con cautela. Il possibile ruolo della brinzolamide sulla funzione dell'endotelio corneale di pazienti con cornee compromesse (in particolare in pazienti con bassa conta cellulare endoteliale) non è stato studiato. Non sono stati studiati in modo specifico pazienti portatori di lenti a contatto e, in questi pazienti, è raccomandato un attento monitoraggio durante l'uso di brinzolamide, poiché gli inibitori dell'anidrasa carbonica possono alterare l'idratazione corneale e l'uso di lenti a contatto potrebbe aumentare i rischi per la cornea. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con cornee compromesse, così come i pazienti con diabete mellito e distrofia corneale. AZARGA può essere usato mentre si usano lenti a contatto sotto stretta osservazione (vedere sotto "Benzalconio cloruro"). Benzalconio cloruro. AZARGA contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare e di cui è nota l'azione di sciorimento delle lenti a contatto morbide. Il contatto con lenti a contatto morbide deve essere evitato. I pazienti devono essere informati di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di AZARGA e di attendere 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di reinserirle. È stato inoltre riportato che il benzalconio cloruro causa cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossica ulcerativa. È richiesto un attento monitoraggio in caso di uso frequente o prolungato. Compromissione epatica. AZARGA deve essere usato con cautela in pazienti con grave compromissione epatica. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.** Non sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci con AZARGA. AZARGA contiene brinzolamide, un inibitore dell'anidrasa carbonica e, sebbene somministrato per via topica, viene assorbito a livello sistemico. Disturbi dell'equilibrio acido-base sono stati riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidrasa carbonica. La possibilità di interazione deve essere considerata in pazienti in terapia con AZARGA. Esiste la possibilità di un effetto additivo sugli effetti sistemici noti della inibizione della anidrasa carbonica in pazienti trattati con inibitori orali dell'anidrasa carbonica e colliri contenenti brinzolamide. La somministrazione concomitante di colliri contenenti brinzolamide ed inibitori orali della anidrasa carbonica non è raccomandata. Gli isoenzimi del citocromo P-450 responsabili del metabolismo della brinzolamide includono CYP3A4 (il principale), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. Si prevede che gli inibitori di CYP3A4 come eticozanolo, itraconazolo, ciclosporina, ritonavir e troleandomicina possono inibire il metabolismo della brinzolamide attraverso CYP3A4. È necessario prestare attenzione se si usano contemporaneamente gli inibitori CYP3A4. Tuttavia, dato che l'eliminazione avviene principalmente per la via renale, l'accumulo di brinzolamide è poco probabile. La brinzolamide non è un inibitore degli isoenzimi del citocromo P-450. Potrebbero manifestarsi effetti additivi quali potenziare e/o bradicardia marcata nei casi in cui un beta-bloccante in soluzione oftalmica venga somministrato in concomitanza con calcio-antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitali, parassimpaticomici, guanetina. I beta-bloccanti possono ridurre la risposta alla adrenalina usata per il trattamento di reazioni anafilattiche. Si deve prestare particolare attenzione in pazienti con una storia di atopia o anafilassi (vedere paragrafo 4.4). La reazione ipertensiva all'improvvisa sospensione di clonidina può essere potenziata quando si assumono agenti beta-bloccanti. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di questo medicinale con la clonidina. Durante il trattamento combinato con gli inibitori CYP2D6 (ad es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e il timolo è stato riportato un potenziamento del beta-blocco sistemico (ad es., riduzione della frequenza cardiaca, depressione). Si raccomanda cautela. I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemico degli agenti antidiabetici. I beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Occasionalmente è stata riportata miopia in seguito all'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** Gravidanza. Non ci sono dati adeguati relativi all'uso oftalmico di brinzolamide e timolo nelle donne in gravidanza. Studi condotti sugli animali con brinzolamide hanno mostrato tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione per via sistemica, vedere paragrafo 5.3. AZARGA non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2. Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti malformativi ma mostrano un rischio di ritardo nella crescita intra-uterina quando i beta-bloccanti sono somministrati per via orale. In aggiunta, quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al momento del parto, nei neonati sono stati osservati segni e sintomi degli effetti dei beta-bloccanti (per esempio bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia). Se AZARGA è somministrato fino al momento del parto, il neonato deve essere attentamente monitorato nei primi giorni di vita. Allattamento. Non è noto se la brinzolamide per via oftalmica sia escretata nel latte materno umano. Studi condotti sugli animali hanno mostrato escrezione di brinzolamide nel latte materno in seguito a somministrazione per via orale, vedere paragrafo 5.3. I beta-bloccanti vengono escreti nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di somministrazione del timolo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre i sintomi clinici dei beta-bloccanti nel bambino. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2. Un rischio per i lattanti non può comunque essere escluso. La decisione di sospendere l'allattamento o la terapia con AZARGA va presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia per la donna. **Fertilità** I dati pre-clinici non evidenziano alcun effetto di brinzolamide o timolo sulla fertilità maschile o femminile. Non ci si attende effetti sulla fertilità maschile o femminile con l'uso di AZARGA. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** AZARGA ha una influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'annebbiamento transitorio della vista, nonché altri disturbi della visione, possono pregiudicare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se al momento dell'instillazione si verifica un annebbiamento della vista, il paziente deve attendere che la vista torni nitida prima di guidare o utilizzare macchinari. Gli inibitori dell'anidrasa carbonica possono diminuire la capacità di eseguire operazioni che richiedono attenzione mentale e/o coordinazione fisica (vedere paragrafo 4.4). **4.8 Effetti indesiderati.** Riepilogo del profilo di sicurezza. Negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni sono state visione offuscata, irritazione oculare e dolore oculare, che si sono verificate approssimativamente nel 2% fino al 7% dei pazienti. Tabella delle reazioni avverse. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e la sorveglianza post-marketing con AZARGA ed i singoli componenti brinzolamide e timolo. Esse sono classificate in base alla seguente convenzione: molto comune (> 1/10), comune (da > 1/10 a < 1/10), non comune (da > 1/100 a < 1/100), rara (da > 1/10.000 a < 1/1000), molto rara (< 1/10.000) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Termine Preferito MedDRA
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Non nota: nasofaringite <sup>1</sup> , faringite <sup>2</sup> , sinusite <sup>3</sup> , rinite <sup>4</sup>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Non nota: conta eritrocitaria diminuita <sup>2</sup> , cloruro ematico aumentato <sup>2</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non nota: anafilassi <sup>1</sup> , reazioni allergiche sistemiche che includono angioedema <sup>1</sup> , rash localizzato e generalizzato <sup>1</sup> , ipersensibilità <sup>1</sup> , orticaria <sup>1</sup> , prurito <sup>2</sup>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Non nota: ipoglicemia <sup>1</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Non comune: insonnia <sup>1</sup> Non nota: depressione <sup>1</sup> , perdita di memoria <sup>1</sup> , apatia <sup>2</sup> , umore depresso <sup>2</sup> , calo della libido <sup>3</sup> , incubi <sup>3</sup> , nervosismo <sup>3</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Comune: disparezia <sup>1</sup> Non nota: ischemia cerebrale <sup>2</sup> , accidente cerebrovascolare <sup>2</sup> , sincope <sup>2</sup> , aumento di segni e sintomi della miastenia grave <sup>2</sup> , sonnolenza <sup>2</sup> , disfunzione motoria <sup>2</sup> , amnesia <sup>2</sup> , compressione della memoria <sup>2</sup> , parestesia <sup>2</sup> , tremore <sup>1</sup> , ipostesia <sup>1</sup> , agnosia <sup>1</sup> , capogiro <sup>1</sup> , cefalea <sup>1</sup>
<b>Patologie dell'occhio</b>	Comune: visione offuscata <sup>1</sup> , dolore oculare <sup>1</sup> , irritazione oculare <sup>1</sup> Non comune: erosi corneale <sup>1</sup> , cherite puntate <sup>1</sup> , fotofobia <sup>1</sup> , occhio secco <sup>1</sup> , secrezione oculare <sup>1</sup> , prurito oculare <sup>1</sup> , sensazione di corpo estraneo negli occhi <sup>1</sup> , iperemia oculare <sup>1</sup> , iperemia della sclera <sup>1</sup> , aumento della lacrimazione <sup>1</sup> , effetto Lyndal in camera anteriore <sup>1</sup> , iperemia congiuntivale <sup>1</sup> , iritema della palpebra <sup>1</sup> Non nota: rapporto foveale/disc del nervo ottico aumentato <sup>2</sup> , distacco di coroidi a seguito di chirurgia filtrante <sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego), cheratite <sup>2</sup> , cheratopatia <sup>2</sup> , difetto epiteliale della cornea <sup>2</sup> , patologia dell'epitelio corneale <sup>2</sup> , aumento della pressione intraoculare <sup>2</sup> , cospicuo oculare <sup>2</sup> , colorazione della cornea <sup>2</sup> , edema corneale <sup>2</sup> , diminuita sensibilità della cornea <sup>2</sup> , congiuntivite <sup>2</sup> , metemioria <sup>2</sup> , diplopia <sup>2</sup> , abbagliamento <sup>2</sup> , fotopsia <sup>2</sup> , ridotta acuità visiva <sup>2</sup> , compromissione della vista <sup>2</sup> , prurito <sup>2</sup> , fastidio oculare <sup>2</sup> , cheratocongiuntivite secca <sup>2</sup> , ipostesia dell'occhio <sup>2</sup> , pigmentazione della sclera <sup>2</sup> , cisti sottocongiuntivale <sup>2</sup> , disturbo visivo <sup>2</sup> , gonfiore oculare <sup>2</sup> , allergia oculare <sup>2</sup> , mactarosi <sup>2</sup> , disturbo palpebrale <sup>2</sup> , edema palpebrale <sup>2</sup> , ptosi <sup>2</sup>

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota: vertigini <sup>1</sup> , tinnito <sup>2</sup>
Patologie cardiache	Non nota: arresto cardiaco <sup>2</sup> , insufficienza cardiaca <sup>2</sup> , insufficienza cardiaca congestizia <sup>2</sup> , blocco atrioventricolare <sup>2</sup> , tolleranza cardio-respiratoria <sup>2</sup> , angina pectoris <sup>2</sup> , bradicardia <sup>22</sup> , frequenza cardiaca irregolare <sup>2</sup> , aritmia <sup>22</sup> , polipatia <sup>2</sup> , tachicardia <sup>2</sup> , frequenza cardiaca aumentata <sup>2</sup> , dolore al petto <sup>2</sup> , edema <sup>2</sup>
Patologie vascolari	Non comune: pressione arteriosa ridotta <sup>1</sup> Non nota: ipertensione <sup>2</sup> , ipertensione <sup>2</sup> , pressione arteriosa aumentata <sup>2</sup> , fenomeno di Raynaud <sup>2</sup> , mani e piedi freddi <sup>2</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune: tosse <sup>2</sup> Non nota: broncospasmo <sup>2</sup> (prevalentemente in pazienti con preesistente malattia broncospastica), dispnea <sup>2</sup> , asma <sup>2</sup> , epistassi <sup>2</sup> , iperattività bronchiale <sup>2</sup> , irritazione della gola <sup>2</sup> , congestione nasale <sup>2</sup> , congestione del tratto respiratorio superiore <sup>2</sup> , perdita nasale <sup>2</sup> , starnuti <sup>2</sup> , secchezza nasale <sup>2</sup>
Patologie gastrointestinali	Non nota: vomito <sup>22</sup> , dolore addominale superiore <sup>2</sup> , dolore addominale <sup>2</sup> , diarrea <sup>2</sup> , tosse secca <sup>2</sup> , nausea <sup>2</sup> , esofago <sup>2</sup> , dispepsia <sup>23</sup> , fastidio addominale <sup>2</sup> , fastidio allo stomaco <sup>2</sup> , evacuazioni frequenti <sup>2</sup> , patologia gastrointestinale <sup>2</sup> , ipoestesia orale <sup>2</sup> , parestesia orale <sup>2</sup> , flatulenza <sup>2</sup>
Patologie epatobiliari	Non nota: test di funzione epatica anormale <sup>2</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota: orticaria <sup>2</sup> , eruzione maculo-papulosa <sup>2</sup> , prurito generalizzato <sup>2</sup> , tensione della cute <sup>2</sup> , dermatite <sup>2</sup> , alopecia <sup>2</sup> , eruzione cutanea periorale o esacerbazione della periorale <sup>2</sup> , rash <sup>2</sup> , eritema <sup>2</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota: mialgia <sup>2</sup> , spasmi muscolari <sup>2</sup> , artralgia <sup>2</sup> , dolore alla schiena <sup>2</sup> , dolore alle estremità <sup>2</sup>
Patologie renali e urinarie	Non nota: dolore ai reni <sup>2</sup> , poliachiuria <sup>2</sup>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota: disfunzione erettile <sup>2</sup> , disfunzione sessuale <sup>2</sup> , calo della libido <sup>2</sup>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota: dolore al petto <sup>2</sup> , dolore <sup>2</sup> , affaticamento <sup>2</sup> , astenia <sup>22</sup> , malessere <sup>2</sup> , fastidio al petto <sup>2</sup> , sentirsi stanco <sup>2</sup> , sentirsi nervoso <sup>2</sup> , irritabilità <sup>2</sup> , edema periferico <sup>2</sup> , residuo di farmaco <sup>2</sup>
Esami diagnostici	Non comune: aumento del potassio nel sangue <sup>1</sup> , lattato deidrogenasi ematica aumentata <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reazioni avverse osservate per Azarga; <sup>2</sup>Reazioni avverse addizionali osservate con timololo in monoterapia; <sup>22</sup>Reazioni avverse addizionali osservate con brinzolamide in monoterapia

Descrizione delle reazioni avverse selezionate. La disgeusia (sapore amaro o insolito in bocca in seguito all'instillazione) è risultata una reazione avversa manifestatasi con frequenza e livello sistemico associata all'uso di AZARGA durante gli studi clinici. Ciò è probabilmente dovuto al passaggio del collino nel nasofaringe attraverso il canale nasolacrimale ed è attribuibile alla brinzolamide. L'occlusione nasolacrimale o la leggera chiusura della palpebra dopo l'instillazione può aiutare a ridurre il verificarsi di questo effetto (vedere paragrafo 4.2). AZARGA contiene brinzolamide, una sulfonamide inibitore dell'anidrasa carbonica con assorbimento sistemico. Effetti gastrointestinali, sul sistema nervoso, ematologici, renali e metabolici sono generalmente associati agli inibitori sistemici dell'anidrasa carbonica. Lo stesso tipo di reazioni avverse attribuibili agli inibitori orali dell'anidrasa carbonica sono possibili con la somministrazione topica. Il timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare reazioni avverse simili a quelle rilevate con medicinali beta-bloccanti sistemici. Le reazioni indesiderate elencate includono reazioni riscontrate nella classe dei beta-bloccanti oftalmici. Ulteriori reazioni indesiderate associate all'uso dei singoli componenti che potrebbero verificarsi con AZARGA sono incluse nella tabella riportata sopra. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella rilevata dopo la somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2. **Popolazione pediatrica.** L'uso di AZARGA non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/risponsabili>. **4.9 Sovradosaggio.** In caso di ingestione accidentale, i sintomi del sovradosaggio da beta bloccanti possono includere bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca e broncospasmo. In caso di sovradosaggio con AZARGA collino, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. A causa della brinzolamide, possono verificarsi squilibrio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti a livello del sistema nervoso centrale. Devono essere tenuti sotto controllo i livelli di elettroliti nel siero (in modo particolare il potassio) ed i livelli di pH del sangue. Gli studi hanno evidenziato che il timololo non si dializza prontamente. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, Preparati antiglaucoma e miotici. Codice ATC: S01 ED51. **Mechanismo d'azione.** AZARGA contiene due principi attivi: brinzolamide e timololo maledato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare (PIO) elevata principalmente riducendo la secrezione di umore acqueo, ma attraverso meccanismi di azione differenti. L'effetto combinato di questi due principi attivi determina una ulteriore riduzione della PIO rispetto alla singola assunzione di ciascun componente. La brinzolamide, è un potente inibitore dell'anidrasa carbonica umana (CA-II), l'isoenzima predominante nell'occhio. L'inibizione dell'anidrasa carbonica a livello dei processi ciliari dell'occhio diminuisce la secrezione dell'umore acqueo, presumibilmente per un rallentamento della formazione di ioni bicarbonato con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluido. Il timololo è un agente bloccante adrenergico non selettivo che non svolge attività simpaticomimetica intrinseca, attività deprimente diretta a livello del miocardio o attività stabilizzante di membrana. Studi di tomografia e fluorotomografia sull'uomo indicano che la sua azione predominante è correlata a una riduzione della formazione di umore acqueo e a un leggero aumento della facilità di deflusso. **Effetti farmacodinamici.** **Effetti clinici.** In uno studio clinico controllato a dodici mesi in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che, in base all'opinione dello sperimentatore potevano trarre beneficio da una terapia combinata e che presentavano una pressione intraoculare media al basale compresa tra 25 e 27 mmHg, l'effetto di riduzione della pressione intraoculare media di AZARGA somministrato due volte al giorno è risultato compreso tra 7 e 9 mmHg. La non inferiorità di AZARGA rispetto a dorzolamide 20 mg/ml + timololo 5 mg/ml nella riduzione della PIO media è stata dimostrata a tutti gli intervalli temporali a tutte le visite. In uno studio clinico controllato a sei mesi in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare e pressione intraoculare media al basale compresa tra 25 e 27 mmHg, l'effetto di riduzione della pressione intraoculare media di AZARGA somministrato due volte al giorno è risultato compreso tra 7 e 9 mmHg ed fino a 3 mmHg superiore a quella di brinzolamide 10 mg/ml somministrata due volte al giorno a fino a 2 mmHg superiore a quella di timololo 5 mg/ml somministrato due volte al giorno. Nel corso dello studio è stata osservata una riduzione statisticamente superiore nella PIO media rispetto sia alla brinzolamide che al timololo a tutti gli intervalli temporali a tutte le visite. In tre studi clinici controllati, il fastidio oculare dopo instillazione di AZARGA è risultato significativamente inferiore rispetto al fastidio avvertito in seguito all'instillazione di 20 mg/ml di dorzolamide + 5 mg/ml di timololo. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** In seguito a somministrazione topica oculare, brinzolamide e timololo vengono assorbiti attraverso la cornea e nella circolazione sistemica. In uno studio di farmacocinetica, soggetti sani hanno ricevuto brinzolamide per via orale (1 mg) due volte al giorno per 2 settimane per abbreviare il tempo di raggiungimento dello stato stazionario prima di iniziare la somministrazione di AZARGA. In seguito alla somministrazione di AZARGA 2 volte al giorno per 13 settimane, il valore medio delle concentrazioni di brinzolamide nei globuli rossi (RBC) risultava pari a 18,8 ± 3,29 µM, 18,1 ± 2,58 µM e 18,4 ± 3,01 µM rispettivamente a 4, 10 e 15 settimane, a dimostrazione che le concentrazioni di brinzolamide nei RBC allo stato stazionario sono state mantenute. Allo stato stazionario, in seguito alla somministrazione di AZARGA, il valore medio della C<sub>max</sub> e della AUC<sub>0-24h</sub> nel plasma del timololo è risultato minore rispettivamente del 27% e del 28% (C<sub>max</sub>: 0,824 ± 0,453 ng/ml; AUC<sub>0-24h</sub>: 4,71 ± 4,29 ng h/ml), rispetto alla somministrazione di 5 mg/ml di timololo (C<sub>max</sub>: 1,13 ± 0,494 ng/ml; AUC<sub>0-24h</sub>: 6,58 ± 3,18 ng h/ml). L'esposizione sistemica minima al timololo in seguito a somministrazione di AZARGA non è clinicamente rilevante. In seguito alla somministrazione di AZARGA, il valore medio della C<sub>max</sub> del timololo è stato raggiunto a 0,79 ± 0,45 ore. **Distribuzione.** Il legame della brinzolamide alle proteine plasmatiche è moderato (circa il 60%). La brinzolamide viene sequestrata nei globuli rossi a causa del suo legame ad alta affinità alla CA-II ed in minor misura alla CA-I. Anche il suo metabolita N-desetil-brinzolamide attivo si accumula nei globuli rossi legandosi principalmente alla CA-I. L'affinità della brinzolamide e del metabolita alla CA contenuta nel globulo rosso e nel tessuto determina concentrazioni plasmatiche basse. I dati relativi alla distribuzione nel tessuto oculare dei conigli hanno mostrato che il timololo può essere misurato nell'umore acqueo fino a 48 ore dopo la somministrazione di AZARGA. Allo stato stazionario, il timololo viene rilevato nel plasma umano fino a 12 ore dopo la somministrazione di AZARGA. **Biotrasformazione.** Le vie metaboliche della brinzolamide coinvolgono la N-dealchilazione, la O-dealchilazione e l'ossidazione della sua catena laterale N-propilica. Il N-desetil-brinzolamide è un metabolita principale della brinzolamide che si forma nell'uomo, in grado anche di legarsi alla CA-I in presenza di brinzolamide e di accumularsi nei globuli rossi. Studi in vitro hanno mostrato che il metabolismo della brinzolamide coinvolge principalmente l'isoenzima CYP3A4 nonché almeno altri quattro isoenzimi (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9). Il timololo viene metabolizzato per due vie. Una via produce una catena laterale etanolamminica sull'anello triadiazolico e l'altra produce una catena laterale etanolica sull'atomo di azoto della morfina ed una seconda catena laterale simile con un gruppo carbonile adiacente all'azoto. Il metabolismo del timololo è mediato principalmente dall'isoenzima CYP2D6. **Eliminazione.** La brinzolamide è eliminata principalmente attraverso l'escrezione renale (approssimativamente al 60%). Circa il 20% della dose è stato ritrovato nelle urine come metabolita. La brinzolamide e l'N-desetil-brinzolamide sono i componenti principali ritrovati nelle urine, insieme a tracce (< 1%) dei metaboliti N-desmetossicarboli e O-desmetil. Il timololo e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente dai reni. Circa il 20% di una dose di timololo viene escreti non modificata nelle urine e il resto viene escreti nelle urine sotto forma di metaboliti. Il t<sub>1/2</sub> del timololo nel plasma è 4,5 ore dopo la somministrazione oculare di AZARGA. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** **Brinzolamide.** I dati nei clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo con la brinzolamide sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno. Studi di tossicità sullo sviluppo evolutivo dei conigli con dosi orali di brinzolamide fino a 6 mg/kg/die (214 volte la dose clinica giornaliera raccomandata di 28 µg/kg/die) non hanno evidenziato alcun effetto sullo sviluppo del feto nonostante una significativa tossicità materna. Studi simili nei ratti hanno mostrato una ossificazione lievemente ridotta del cranio e dello sterno dei feti da madri cui è stata somministrata brinzolamide a dosi di 18 mg/kg/die (642 volte la dose clinica giornaliera raccomandata), ma non a dosi di 6 mg/kg/die. Questi risultati si sono avuti a dosi che hanno causato acidosi metabolica con una riduzione della crescita di peso corporeo nelle madri e nel peso dei feti. Una riduzione nel peso del feto dose-dipendente è stata osservata in piccoli di madri che hanno ricevuto brinzolamide oralmente con diminuzioni variabili da leggere (circa 5-8%) con 2 mg/kg/die fino a circa il 14% con 18 mg/kg/die. Durante l'allattamento, il livello a cui non si è prodotto effetto avverso nella prole è stato 5 mg/kg/die. **Timololo.** I dati nei clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo con il timololo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno. Studi di tossicità riproduttiva con timololo hanno mostrato un ritardo dell'ossificazione fetale in ratti senza alcun effetto avverso sullo sviluppo postnatale (a 50 mg/kg/die a 3500 volte la dose clinica giornaliera di 14 µg/kg/die) e un aumento di riassorbimenti fetali nei conigli (a 90 mg/kg/die o 6400 volte la dose clinica giornaliera). **6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE. 6.1 Elenco degli Eccipienti.** Benzalconio cloruro, Mannitolo (E421), Carbopol 974P, Tylosopoli, Disodio eozato, Sodio cloruro, Acido cloridrico e/o sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), Acqua depurata. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni. 4 settimane dalla prima apertura. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Raioni opachi di polietilene a bassa densità rotondi da 5 ml, con contagocce e tappo a vite in polipropilene bianco (DRCP-TAINER) contenenti 5 ml di sospensione. Astucci contenenti 1 o 3 flaconi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Alcon Laboratories (UK) Ltd, Frimley Business Park - Frimley - Camberley - Surrey, GU16 7SR. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/06/482/001-002. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 25 novembre 2008. Data del rinnovo più recente: 26 agosto 2013. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 20 marzo 2014.

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Prezzo vigente al netto degli sconti di legge: 17,77 € - classe A

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

# Le combinazioni fisse nella terapia del glaucoma

di M. Digiuni, L. Rossetti

Clinica Oculistica, ASST Santi Paolo e Carlo, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

**L**a terapia medica di prima linea del glaucoma non prevede l'uso di combinazioni fisse ma, in taluni casi (glaucoma avanzati o pressioni intraoculari molto elevate), si può ridurre l'intervallo di tempo che intercorre tra l'introduzione del primo farmaco e la combinazione.

L'introduzione di un secondo principio attivo deve tener conto di efficacia, sicurezza e costi che il paziente deve sostenere. In questi casi è bene utilizzare farmaci con meccanismo

d'azione differente per massimizzare l'effetto ipotonizzante.

Le combinazioni fisse hanno alcuni innegabili vantaggi rispetto ai singoli principi attivi; i pazienti aderiscono meglio alla terapia poiché più semplice, vi è un ridotto wash-out del primo farmaco a seguito dell'instillazione del se-

condo e la superficie oculare è esposta a una minore dose di conservanti.<sup>1</sup>

Fino a poco tempo fa tutte le combinazioni fisse presenti sul mercato europeo contenevano beta-bloccanti. I B-B sono efficaci e localmente ben tollerati ma possono avere effetti collaterali sistemici e vanno usati con cautela nelle persone affette da patologie cardio-polmonari.

Nel panorama delle combinazioni fisse l'ultima novità è rappresentata dall'associazione di brinzolamide 1% e brimonidina 0.2% (Simbrinza, Alcon Laboratories, Inc, Fort Worth, TX) in sospensione.

Il farmaco ha ricevuto l'autorizzazione per l'immissione al commercio in tutta l'UE il 18 Luglio 2014 e nei primi

mesi del 2017 sarà disponibile per tutti i pazienti.

L'efficacia e la sicurezza del farmaco sono state valutate in 2 studi clinici pubblicati entrambi nel 2014 nel quale Simbrinza è stato confrontato con i singoli componenti somministrati da soli o in concomitanza.

Aung e collaboratori<sup>2</sup> hanno pubblicato i dati di uno studio della durata di 6 mesi, randomizzato, multicentrico e in doppio cieco durante il quale 560 pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare

hanno ricevuto come terapia l'associazione fissa o uno dei singoli componenti. I dati mostrano una maggiore efficacia ipotonizzante di Simbrinza rispetto ai singoli componenti con una riduzione della pressione intraoculare compresa tra il 26.7% e il 36.0% (Fig. 1).

Le reazioni avverse oculari riscontrate

più frequentemente con Simbrinza comprendono iperemia oculare (5.7%), congiuntiviti (5.7%), visione offuscata (5.7%).

Gandolfi e collaboratori<sup>3</sup> hanno confrontato l'associazione fissa versus i singoli componenti somministrati in concomitanza in uno studio della durata di 6 mesi, randomizzato, multicentrico in doppio cieco su 890 pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare. I dati confermano la non inferiorità di Simbrinza vs i singoli componenti somministrati in concomitanza a 6 mesi con un effetto ipotonizzante medio diurno di -8.1 mm Hg per Simbrinza e -8.2 mm Hg per Brinz+Brim.

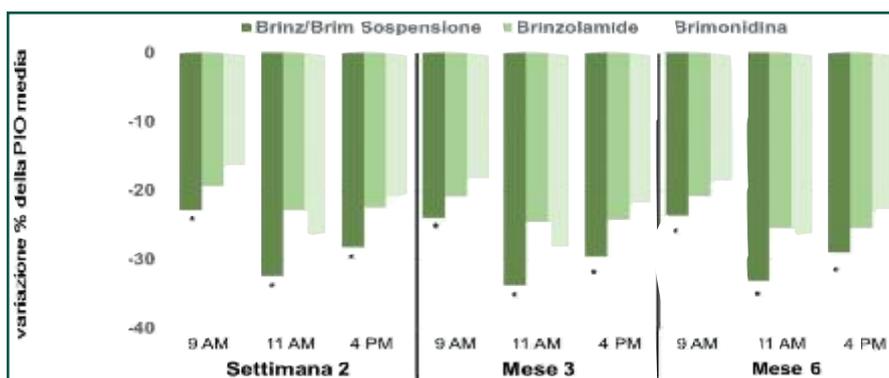


Fig. 1 - Percentuale di riduzione della PIO media dal basale, per visita e per time point

\* $P \leq 0.0318$  vs. brinzolamide o brimonidina a tutte le visite e a tutti i time points. ITT N = 559 - Modificata graficamente da Tabella 1. Aung et al. *Ophthalmology* 2014; 121: 2348 2

Time Point	BBFC		Brinzolamide		Brimonidine	
	n*	Percentage ± SE Change from Baseline	n*	Percentage ± SE Change from Baseline	n*	Percentage ± SE Change from Baseline
Week 2						
9 AM	191	-26.7±0.88	191	-23.6±0.94	174	-20.6±0.98
11 AM	189	-34.1±0.89	191	-25.0±0.88	174	-29.0±0.84
4 PM	188	-27.9±0.99	191	-22.4±1.00	173	-20.7±1.05
Month 3						
9 AM	176	-28.1±0.91	182	-25.5±0.96	161	-22.7±1.11
11 AM	173	-36.0±0.84	182	-26.9±0.94	159	-31.3±1.07
4 PM	172	-29.8±0.93	180	-24.5±1.14	159	-22.2±1.14
Month 6						
9 AM	160	-27.7±0.95	178	-25.6±1.03	145	-23.6±1.14
11 AM	160	-35.0±0.89	178	-27.9±1.06	145	-30.0±1.16
4 PM	160	-28.8±1.01	178	-25.8±1.14	144	-23.6±1.23

BBFC = brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% fixed combination; SE = standard error.  
 \*Number of evaluable patients at each time point; excludes patients without data collection at the specified time point or those who discontinued from the study.

Tabella 1: Variazione percentuale della PIO media dal basale alla settimana 2, al mese 3 e al mese 6

Gli effetti avversi oculari più comunemente riscontrati per Simbrinza sono iperemia (5.5%), congiuntiviti allergiche (3,1%) e visione offuscata (2.0%); la frequenza degli effetti collaterali è simile nei due gruppi.

Alla luce di questi dati l'associazione fissa brinzolamide/brimonidina risulta essere una interessante alternativa alle associazioni fisse contenenti timololo nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare. Recentemente è stato pubblicato un lavoro di Kozobolis e collaboratori<sup>4</sup> nel quale Simbrinza risulta essere efficace e sicuro quanto l'associazione dorzolamide/timololo.

Simbrinza può essere aggiunto come secondo farmaco ad una monoterapia con prostaglandine in cui non si è raggiunta la pressione intraoculare desiderata, come dimostrato dal gruppo di Fechtner<sup>5</sup>.

In ultima analisi prenderemo in considerazione i pazienti

che richiedono una terapia farmacologica massimale; coloro che non raggiungono la pressione target e sono in terapia con una combinazione fissa prostaglandina + beta-bloccante e un inibitore dell'anidrasi carbonica possono giovare dell'associazione brinzolamide + brimonidina.

Il paziente riesce con tre instillazioni giornaliere ad assumere una terapia medica massimale minimizzando costi e massimizzando la compliance.

Finalmente avremo a breve una nuova scelta terapeutica per i pazienti che richiedono una terapia polifarmacologica per il trattamento del glaucoma e dell'ipertensione oculare; l'associazione fissa brinzolamide/brimonidina si incastona perfettamente in un panorama già ampio e articolato. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. EGS Guidelines 4th Edition
2. Aung T, Laganovska G, Paredes TJH, et al. Twice-Daily Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination versus Brinzolamide or Brimonidine in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Ophthalmology* 2014;121:2348-55.
3. Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, et al. Randomized Trial of Brinzolamide/Brimonidine Versus Brinzolamide Plus Brimonidine for Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Advances in Therapy Adv Ther* 2014;31:1213-27.
4. Kozobolis V, Panos GD, Konstantinidis A, et al. Comparison of dorzolamide/timolol vs brinzolamide/brimonidine fixed combination therapy in the management of primary open-angle glaucoma. *European Journal of Ophthalmology* Published Online First: 2016.
5. Fechtner RD, Myers JS, Hubatsch DA, et al. Ocular hypotensive effect of fixed-combination brinzolamide/brimonidine adjunctive to a prostaglandin analog: a randomized clinical trial. *Eye (Lond.)* 2016 Jul y1.

# Meridiano Sanità: il rapporto 2016

di C. Bianchi

**L**a European House-Ambrosetti, notissimo studio commercialistico di Milano, che deve la sua fama soprattutto al fatto che organizza annualmente a Cernobbio un Forum internazionale dedicato all'economia, tra le altre sue attività redige anche annualmente un rapporto sulla sanità nel nostro Paese e in Europa, intitolato Meridiano Sanità.

Questo rapporto, redatto con estrema professionalità e precisione e svincolato dalla politica e dagli "aggiustamenti" propagandistici ed auto laudatori governativi, è un sicuro punto di riferimento per chi si occupa di sanità in Italia. E' quindi un obiettivo fedele di come vanno veramente le cose a casa nostra nel mondo della salute.

Anche quest'anno, il lavoro svolto è stato immane ed è stato formalizzato in un documento di oltre 270 pagine, nelle quali sono stati trattati praticamente tutti gli aspetti della sanità in Italia. Ovviamente, sarebbe follia cercare di fare un rendiconto completo di tutto quanto è contenuto nel rapporto, ma ritengo di far cosa utile ai colleghi riportando quei dati che, a mio avviso, possono maggiormente interessarli.

L'Italia è stata messa a confronto con i Paesi EU-14 (quindi non con tutti i membri della EU, ma solo con i principali) in 4 aree:

- Stato di salute della popolazione
- Capacità di risposta del sistema sanitario ai bisogni di salute
- Efficienza e appropriatezza dell'offerta sanitaria
- Qualità dell'offerta sanitaria e responsiveness del sistema.

Ed ecco i risultati.

## 1. Stato di salute della popolazione

Gli indicatori monitorati sono stati:

- Aspettativa di vita in buona salute, che misura il numero di anni di vita in buona salute alla nascita, dove la buona salute è definita come l'assenza di limitazioni e disabilità.



Tab. 1 - Fonte: The European House Ambrosetti, 2016

- Tasso di mortalità infantile, che indica il numero di bambini morti nel primo anno di vita per 10.000 bambini nati vivi nello stesso anno.
- Tasso di mortalità standardizzato per età, per quantificare il fenomeno della mortalità al netto dell'età, che può avere un effetto distorsivo.
- Fattori di rischio per la salute dei bambini, indice composito costruito aggregando i dati sul fumo, sul consumo di verdura, sulla percentuale di persone in sovrappeso e sullo svolgimento di attività fisica per la popolazione di età inferiore ai 15 anni.
- Fattori di rischio per la salute degli adulti, indice composito costruito aggregando i dati sul fumo, sul consumo di alcool e di verdura, sulla percentuale di persone in sovrappeso e sullo svolgimento di attività fisica per la popolazione di età superiore ai 15 anni.

L'Italia, per quanto riguarda lo stato della salute della sua popolazione, si posiziona al secondo posto, con 6,1 punti, ma staccata di ben due punti dalla Svezia, che totalizza un punteggio complessivo di 8,3 punti. Ad abbassare sensibilmente lo score dell'Italia sono i fattori di rischio per la salute dei bambini, e segnatamente l'ele-

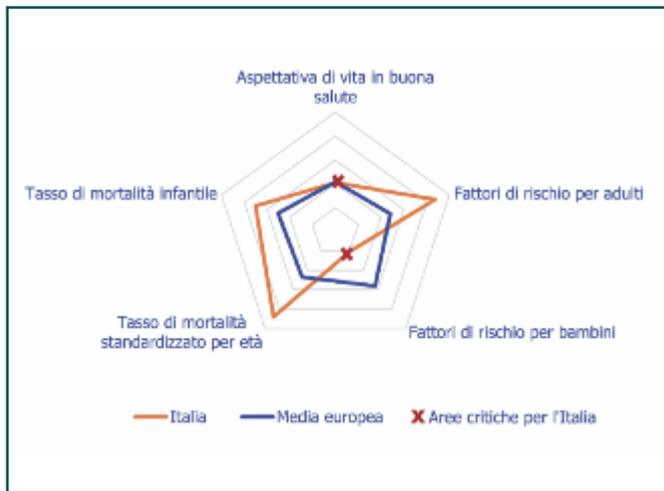


Fig. 1 - Posizionamento dell'Italia nei KPI dell'area "Stato di salute della popolazione"  
Fonte: The European House – Ambrosetti, 2016



Tab. 2 - Fonte: The European House Ambrosetti, 2016

vato numero di bambini in sovrappeso e l'insufficiente attività fisica svolta.

Siamo invece meglio della media europea soprattutto per il tasso di mortalità standardizzato per l'età e per i fattori di rischio per gli adulti.

Si impone quindi la necessità di investire maggiormente in prevenzione degli stili di vita e abitudini alimentari e comportamentali dei soggetti con meno di 15 anni, per non compromettere lo stato di salute della popolazione nei prossimi anni. Anche per quanto riguarda il tasso di mortalità infantile ci posizioniamo meglio della media europea. I dati riassuntivi per i punti di interesse critico sono riportati in Fig. 1.

Invece, un dato molto preoccupante per il nostro Paese è la diminuzione, negli anni, dell'aspettativa di vita in buona salute. Se nel 2005 su una vita media pari a 80,9 anni, 13,7 erano trascorsi in non buona salute, nel 2014, su una vita media più lunga pari a 83,2 anni, ben 20,8 sono stati vissuti in non buona salute.

Questa evidenza non si è però manifestata in tutti i Paesi europei: ad esempio in Svezia a fronte di un aumento dell'aspettativa di vita alla nascita passata da 80,7 a 82,3 anni, l'aspettativa di vita in buona salute è contestualmente aumentata passando da 63,8 a 73,6 anni.

Oltre alla diminuzione dell'aspettativa di vita alla nascita nel 2015 nel nostro Paese si è assistito anche ad un aumento del tasso di mortalità pari a 10,7 per 1000 abitanti, il più alto tra quelli misurati dal secondo dopoguerra in poi. E anche questo è un dato estremamente preoccupante in prospettiva futura.

## 2. Capacità di risposta del sistema sanitario ai bisogni di salute

Per quanto riguarda questo aspetto, il rapporto ha preso

principalmente in considerazione tre aspetti: la prevenzione, la gestione dei pazienti anziani sul territorio e la possibilità di offrire ai cittadini nuove soluzioni terapeutiche.

Non credo necessario rimarcare che sono tre aspetti cruciali per quanto riguarda le principali malattie oculari nella terza età (cataratta, glaucoma, degenerazione maculare senile).

Gli indicatori monitorati sono stati:

- Tasso di copertura dei programmi di vaccinazione infantile, con riferimento ai vaccini per difterite, tetano e pertosse e per morbillo.
- Tasso di copertura dei programmi di vaccinazione infantile, con riferimento ai vaccini per difterite, tetano e pertosse e per morbillo.
- Tasso di copertura dei programmi di vaccinazione per gli anziani, con riferimento al vaccino antinfluenzale.
- Tasso di copertura degli screening, con riferimento ai programmi di screening delle neoplasie a seno e utero.
- Posti letto per long-term care, indicatore utilizzato per valutare come il sistema sanitario sta affrontando la sfida dell'invecchiamento della popolazione.
- Accesso all'innovazione farmaceutica da parte dei pazienti, misurata attraverso il tempo medio che intercorre tra l'autorizzazione in commercio di un nuovo farmaco e l'effettiva disponibilità sul mercato dello stesso in ciascun Paese.

Va subito detto che, per quanto riguarda questo grosso capitolo della sanità, il nostro Paese con 3,7 punti si pone al penultimo posto dei 14 Paesi presi in conside-

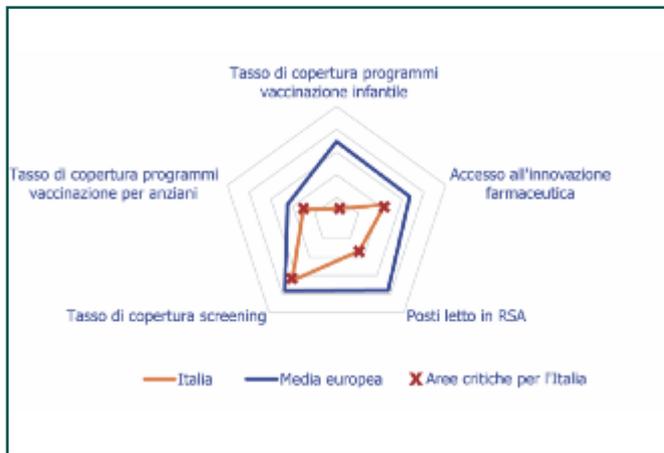


Fig. 2 - Posizionamento dell'Italia nei KPI dell'area "Capacità di risposta del sistema sanitario ai bisogni di salute"  
Fonte: The European House – Ambrosetti, 2016

razione, davanti solo alla Grecia.

In testa a tutti i Paesi Bassi, con 8,2 punti, seguiti dal Regno Unito, con 7,8 punti.

Anche se il nostro Paese guadagna una posizione nel ranking rispetto allo scorso anno, è ancora molto lontano della media europea (6.6 punti). Il posizionamento relativo dell'Italia in quest'area del Meridiano Sanita Index appare addirittura in peggioramento rispetto allo scorso anno.

Tutti gli indicatori analizzati posizionano il nostro Paese ben al di sotto della media europea.

Particolarmente evidenti appaiono i ritardi nella prevenzione vaccinale per i bambini, nella copertura dei programmi di vaccinazione antinfluenzale per gli anziani e nella gestione delle cronicità sul territorio (posti letto per longterm care).

In Fig. 2 sono evidenziati questi aspetti, peraltro a noi già ben noti, segnatamente la bassa percentuale di bambini vaccinati e la marcata carenza di posti letto nelle residenze per anziani.

### 3. Efficienza ed appropriatezza dell'offerta sanitaria

Gli indicatori considerati sono stati:

- Ricoveri e prestazioni evitabili, indicatore misurato attraverso il tasso di ospedalizzazione per BPCO e diabete senza complicanze e la percentuale di parti cesarei; si tratta di un indicatore di appropriatezza dei ricoveri e delle prestazioni.
- Durata media del ricovero per infarto acuto del miocardio, secondo indicatore di appropriatezza dei ricoveri.
- Dotazione di apparecchiature diagnostiche, misurato come il numero di tomografi computerizzati e a risonanza magnetica per milione di abitanti; si tratta



Tab. 3 - Fonte: The European House Ambrosetti, 2016

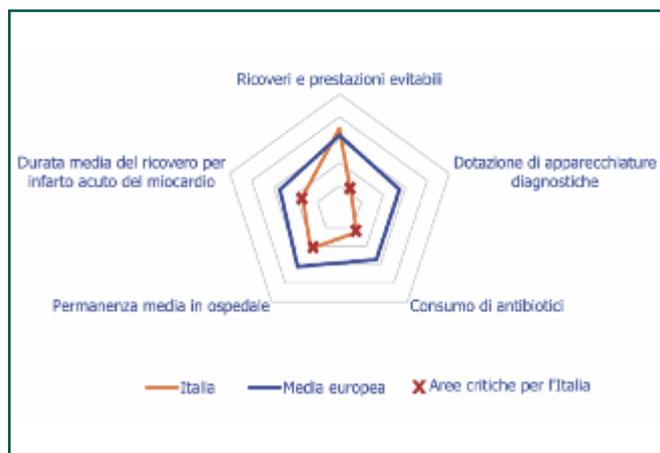


Fig. 3 - Posizionamento dell'Italia nei KPI dell'area "Efficienza e appropriatezza dell'offerta sanitaria"  
Fonte: The European House - Ambrosetti, 2016

di un indicatore di efficienza gestionale volto a valutare se la dotazione di apparecchiature e appropriata rispetto al numero di abitanti.

- Consumo di antibiotici pro capite, misurato come il volume di antibiotici prescritti espresso in dosi definite giornaliere e indicatore dell'appropriatezza prescrittiva.
- Permanenza media in ospedale misurata come durata media in giorni di ricovero per malattie acute

L'Italia quest'anno retrocede all'ultima posizione, in netto peggioramento rispetto all'anno scorso.

Il peggioramento della performance dell'Italia è dovuto soprattutto a risultati peggiori nel consumo di antibiotici (appropriatezza prescrittiva) e la durata media dei ricoveri per infarto acuto del miocardio (efficienza del sistema ospedale-territorio) (Fig. 3).

Solo per quanto riguarda le prestazioni e ospedalizzazioni evitabili il nostro Paese si posiziona meglio della media europea.

Un particolare commento merita l'indicatore "Dotazione di apparecchiature diagnostiche", per il quale l'Italia viene classificata molto al di sotto della media europea. Questo indicatore è stato utilizzato all'inverso di quanto verrebbe istintivo fare, e cioè: più apparecchiature = più efficienza e meno liste di attesa.

Messe così le cose a rovescio, il Regno Unito risulta il Paese più efficiente tra i Paesi UE-14 in termini di dotazione delle apparecchiature diagnostiche con 6,2 tomografi a risonanza magnetica e 8,1 tomografi computerizzati per milione di abitanti.

Grecia e Italia registrano invece un sovradimensionamento delle dotazioni di apparecchiature, che secondo i redattori del rapporto è indice di inefficienza gestionale e di una generale debolezza delle valutazioni di HTA e della programmazione degli investimenti.

In particolare Grecia e Italia mostrano rispettivamente un numero di apparecchiature per TAC per milione di abitanti pari a 35,2 e 33,3 e un numero di apparecchiature per risonanza magnetica per milione di abitanti pari a 24,3 e 24,6, entrambi in aumento rispetto allo scorso anno.

Non sono un esperto di farmaco-economia, ma forse questo indicatore non andrebbe inserito nel paniere, perché se è vero che comperare tante apparecchiature non significa ipso re avere più efficienza, è anche vero che, se stiriammo il concetto al paradosso, per questo indicatore risulterebbe di gran lunga come più efficiente il Paese... che non avesse nessuna apparecchiatura diagnostica! Forse i pazienti inglesi preferirebbero avere un poco più di TAC e RM, bisognerebbe sentire il loro parere.

#### 4 Qualità dell'offerta sanitaria e responsiveness del sistema

Gli indicatori analizzati in quest'area sono stati:

- Durata delle liste di attesa per chirurgia elettiva.
- Tasso di sopravvivenza a 5 anni da cancro, indicatore composito costruito considerando i tassi di sopravvivenza al cancro al seno, all'utero e al colon-retto.
- Tasso di mortalità a seguito di infarto acuto del miocardio e di ictus, indicatore di qualità dell'esito clinico; la sopravvivenza di un paziente colpito da infarto acuto del miocardio o da ictus dipende dalla tempestività dall'efficacia del processo diagnostico-terapeutico che inizia con il ricovero.
- Il livello di informatizzazione dei servizi sanitari, misurati attraverso la diffusione dell'e-booking, dell'eprescription e del Fascicolo Sanitario Elettronico.



Tab. 4 - Fonte: The European House Ambrosetti, 2016

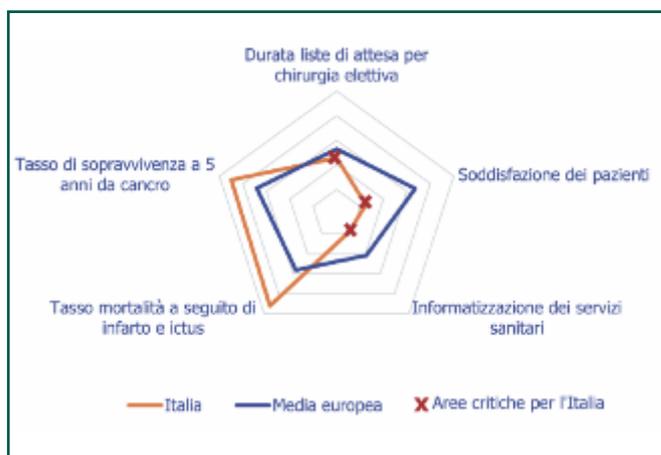


Fig. 4 - Posizionamento dell'Italia nei KPI dell'area "Efficienza e appropriatezza dell'offerta sanitaria" Fonte: The European House - Ambrosetti, 2016

- Valutazione della soddisfazione dei pazienti, utile a comprendere quanto un sistema sanitario riesca a rispondere alle aspettative dei pazienti

I Paesi del Nord Europa ottengono i punteggi più elevati nell'indice che misura la qualità dell'offerta sanitaria: la Svezia, con un punteggio pari a 8,5, precede la Finlandia, la Danimarca e i Paesi Bassi.

Con il punteggio più basso si trova invece la Grecia, preceduta da Irlanda, Portogallo e Regno Unito. L'Italia, con un punteggio pari a 5,4 si posiziona di poco al di sotto della media europea (5,6).

L'Italia si comporta nettamente meglio rispetto alla media europea per quanto riguarda il tasso di sopravvivenza al cancro a 5 anni e il tasso di mortalità a seguito di infarto o ictus.

Risulta nella media per quanto riguarda la durata delle liste di attesa per chirurgia elettiva, mentre risulta sotto la media per quanto riguarda la soddisfazione dei pa-



Fig. 5 - Posizionamento dell'Italia nel "Meridiano Sanità Index", (punteggio 1-10)  
Fonte: The European House – Ambrosetti, 2016

zienti e molto sotto la media per quanto riguarda il tasso di informatizzazione (fig. 4).

Ancora una volta è interessante osservare il posizionamento dell'Italia rispetto alla media europea. I due indicatori scelti come testimoni della qualità clinica vedono il nostro Paese ben al di sopra della media europea, sia nel caso della mortalità a seguito di infarto acuto del miocardio e di ictus che nel caso del tasso di sopravvivenza a 5 anni da cancro.

Le aree di criticità invece riguardano il livello di informatizzazione della sanità e la soddisfazione dei pazienti verso il sistema, come l'anno scorso, e in questa rilevazione assume un aspetto critico anche la durata delle liste di attesa per la chirurgia elettiva.

Stride non poco il fatto che i nostri pazienti risultino decisamente insoddisfatti delle cure che ricevono, quando poi i dati raccolti dicono che per le malattie più temute dalla popolazione (cancro, infarto e ictus) i risultati ottenuti sono nettamente migliori della media europea.

### Meridiano Sanità Index

Per sintetizzare questa enorme mole di dati, la European House-Ambrosetti ha elaborato un indice globale di efficienza sanitaria, facendo una media dei punteggi ottenuti dai Paesi europei nei 4 sotto-indici sopra analizzati (fig.5)

La Svezia, come la scorsa rilevazione, ottiene di gran lunga il punteggio migliore (8,4), grazie alle performance eccellenti ottenute in 3 delle 4 aree analizzate, e si conferma come il Paese che ha la migliore sanità nella EU. I Paesi Bassi seguono a distanza con un punteggio pari a 7,2.

La Francia è il primo tra i più grandi Paesi europei (5° posto con 6,2), seguita dal Regno Unito (5,9). Anche la Spagna registra una performance superiore alla media,

mentre la Germania, che perde due posti rispetto allo scorso anno, si posiziona sotto la media europea a causa soprattutto di punteggi bassi nell'area "Stato di salute della popolazione", dovuti a elevati tassi di mortalità standardizzati per età (penultimo posto) e fattori di rischio per adulti (terzultimo posto). Anche l'Italia arretra di due posizioni e risulta terzultima in EU (media 5.7) con un punteggio pari a 4,7.

Poiché quanto è riportato nel Rapporto 2016 Meridiano Salute non sono opinioni personali e chiacchiere da comizio elettorale, ma dati di fatto, stona non poco il commento fatto a caldo dal Ministro Lorenzin, *presente alla lettura del rapporto, e riportato su diverse testate: "Classifica ingiusta, non siamo gli ultimi... Noi non siamo la Grecia... Questo non vuol dire che da noi va tutto bene, ma vorrei che ci fosse meno il vizio italiano di vedere "Verba del vicino sempre più verde" e si valorizzassero i nostri punti forti"*.

Forse il Ministro farebbe bene a prendere atto che in tema di salute le chiacchiere stanno a zero.

E magari sarebbe opportuno che fosse lei a "perdere il vizio italiano" di cercare di distogliere l'attenzione dai numeri con polemiche che lasciano il tempo che trovano. ■

# Il missionario virtuale

di Elisa Buschini e Giordano Fanton

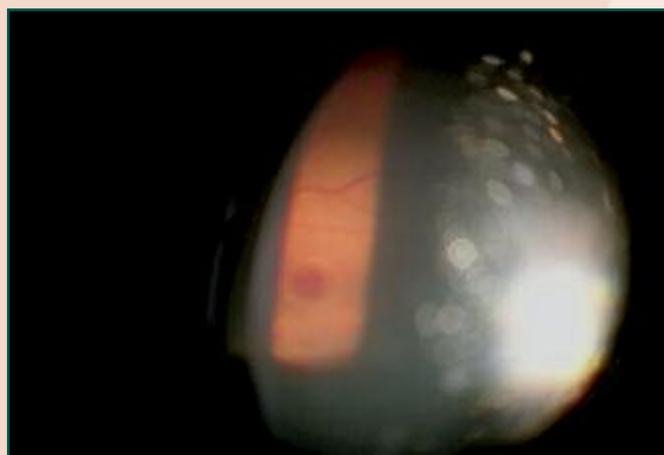
**M**adagascar. Quarta isola più grande del mondo e stato africano situato nell'oceano Indiano, al largo della costa del Mozambico. Come succede per altri paesi lontani, tante immagini, profumi esotici e colori accesi si affollano nella mente di chi lo sente nominare: i lemuri e i baobab, la vaniglia, il blu degli zaffiri. C'è chi pensa alle spiagge del nord, magari ricordando una bella vacanza, e chi invece è impegnato a spiegare ai propri figli che in realtà i pinguini non fanno parte della fauna locale e che probabilmente mai un leone ha calpestato il suolo malgascio. Anche perché gli zoo lì non esistono, come tante altre cose, tra cui, banalmente, un sistema sanitario nazionale.

I lunghi anni di colonialismo francese, terminati nel 1960, hanno lasciato sul territorio depredato solo le vestigia di una organizzazione di stampo europeo. Gli ospedali e i centri di salute pubblici sono scarsamente attrezzati e mal dislocati su un territorio di notevole estensione, in cui paesaggio e clima sono molto vari. Le comunicazioni e gli spostamenti sono resi difficoltosi sia dall'esiguo numero di strade asfaltate sia dall'assenza di una rete di trasporti interni. Il principale mezzo pubblico sono i taxi brousse, pullmini stipati di persone e bagagli che seguono itinerari approssimativi in orari variabili, condizionati il più delle volte da avarie meccaniche impreviste. Altrimenti c'è lo zebù che traina il carretto. Le prestazioni sanitarie, inoltre, sono a pagamento e in pochi se le possono permettere. Stiamo parlando di un Paese in cui tubercolosi, lebbra e peste fanno ancora un cospicuo numero di morti all'anno e se non conducono alla tomba portano all'isolamento, in quanto i malati sono tutt'oggi ostracizzati a causa di credenze popolari e superstizioni. Raccontiamo di un paese in cui la cataratta è ancora causa di cecità ed è spesso secondaria, in persone di tutte le età.

Avere una cataratta post-traumatica a 20 anni ad Ambatondrazaka vuol dire non poter essere forza lavorativa utile alla propria famiglia. Avere una cataratta senile brunescente bilaterale a 60 anni vuol dire essere un peso per i propri cari, e non tutti possono godere del lusso di essere mantenuti. Proprio queste sono le considerazioni che ormai più di 10 anni fa hanno animato l'incontro tra Suor Luciana, Piccola Serva del Sacro Cuore

di Gesù in Madagascar, e il Dottor Carlo Paseggi, Oculista di Vicoforte con la passione per l'Africa e sulle spalle un bagaglio di esperienze missionarie.

Dalla loro collaborazione è nata quella che si può definire una cattedrale nel deserto: in mezzo ad un polveroso altopiano, a più di 6 ore di fuoristrada dalla capitale, è nata una struttura attrezzata quasi meglio di un piccolo ospedale di provincia italiano. La Suora, introdotta ai rudimenti dell'oculistica dopo un periodo di affiancamento svolto presso l'Ospedale Oftalmico di Torino, mantiene un ambulatorio funzionante tutto l'anno e cura i malati di occhi che si presentano alla sua porta, per quanto le sue conoscenze e la sua ormai decennale esperienza le permettono.



Foro maculare IV stadio



Cataratta scissurale da denutrizione



*Fundus punctatus albescens*

I casi più complessi e le cataratte vengono fatti tornare nei mesi di maggio e novembre, quando il Dott. Carlo arriva nella missione con la sua équipe di Medici Volontari Italiani (MVI).

Il gruppo è di composizione variabile a seconda delle disponibilità ed è formato da oculisti, anestesisti, ortottisti, ottici, optometristi o persone che nella vita si dedicano ad altro, ma hanno imparato a strumentare, sterilizzare, montare apparecchiature sanitarie o fare gli assistenti di sala.

L'esperienza di Ambatondrazaka è sicuramente di nicchia e si fonda su un sistema organizzativo solido la cui continuità è garantita dal costante impegno da una parte del referente in loco, dall'altra del professionista capace ed esperto. Il primo organizza il lavoro, mantiene la strumentazione, i locali e l'attrezzatura; il secondo apporta la professionalità sua e del gruppo di lavoro che lo accompagna. Negli anni c'è stato anche il costante tentativo di coinvolgere la popolazione locale nelle attività lavorative. Sono stati infatti formati Lidia, una infermiera di sala, ormai autonoma nelle operazioni di sterilizzazione e gestione della sala operatoria; un ottico, Solo (leggesi "Sulu"), capace di costruire e montare lenti da occhiali con poteri diottrici relativamente semplici; un'assistente in oftalmologia, Fanja ("Fanza").

Altrettanti successi, però, non sono stati raggiunti se si considera il fronte medico. I colleghi oculisti della capitale non hanno interesse a seguire le attività in un centro tanto isolato. L'oculista operante all'ospedale di zona, piuttosto che impegnarsi in un training chirurgico,



*Buphalmo in glaucoma congenito*

ha preferito aprire di fianco al proprio ambulatorio un negozio di occhiali, tutti peraltro misteriosamente di gradazione pari a +/- 0.25 D.

L'unica brillante studentessa di medicina della zona, Salohy ("Salui"), ha dimostrato maggior interesse per la cardiologia, nonostante l'offerta di una borsa di studio per l'oculistica pagata da MVI; probabilmente non avrà nemmeno intenzione di fermarsi ad Ambatondrazaka, luogo che effettivamente per un giovane medico non offre evidenti possibilità di crescita e sviluppo.

Con pazienza e dedizione, invece, un collega medico di base, il Dottor Parfait, svolge regolare attività oculistica presso il suo ambulatorio durante l'anno, a due ore di distanza, mentre nel corso delle missioni assiste i professionisti italiani in sala operatoria o in ambulatorio. La formazione degli specialisti incontra notevoli difficoltà pratiche e logistiche.

Con alle spalle più di 20 missioni e 1000 interventi in 10 anni ci si interroga sul significato del proprio operato, si riflette e si fanno considerazioni sulle problematiche esistenti e sulle possibili soluzioni. Il principale problema è la necessità di assistenza continuativa nel periodo di insegnamento/apprendimento e l'esigenza di un periodo di affiancamento. Missioni della durata di 15 giorni ciascuna due volte all'anno non assicurano un tempo sufficiente.

D'altro canto, ben sappiamo quanto sia difficoltoso e costoso in termini umani, lavorativi ed economici per i professionisti occidentali abbandonare il proprio nido e volare a 11 ore di distanza. È un lusso che non tutti si possono permettere. È un impegno che, giustamente, non tutti hanno voglia di prendersi. Come rendere quindi più agevole e snello il lavoro? Come rendere più appetibile e viva la piazza africana, non solo per i volontari ma anche per i locali? Ma soprattutto, come assicurare un livello di assistenza continuativo che possa essere utile anche in termini di formazione e didattica?

Facciamo una considerazione come premessa: ad Ambatondrazaka non esiste una rete fognaria, ma esiste un'ottima rete telefonica. Almeno tre compagnie hanno



*Si cerca di far sorridere sempre...*

dipinto le poche case in muratura che ci sono (i cartelloni pubblicitari sono rari) con slogan di offerte "mobile ed internet 4G".

Volendoci credere, durante l'ultima missione abbiamo comprato una scheda dati di un operatore, che abbiamo poi scoperto essere il più scarso sul mercato. 30 gigabyte da utilizzare nell'arco di un mese, per un costo davvero irrisorio. Et voilà, navigazione da smartphone rapida e dinamica, segnale sempre presente, efficiente download ed upload, anche con 6 device collegati.

Questo ci ha permesso non solo un'egoistica agevole comunicazione con le nostre famiglie a casa, ma anche la condivisione sui social in gruppi di colleghi specialisti di fotografie di quadri clinici particolari e retinografie "casalinghe" catturate con uno smartphone appoggiato alla lampada a fessura. La discussione creata sul web si è dimostrata utile sia a noi sul campo per dirimere i dubbi diagnostici sia come "reminder" per chi da lontano ha avuto la voglia di interessarsi al nostro operato.

Da qui ecco l'idea del progetto pilota: "Suor Luciana, che ne dici se ti installiamo un retinografo in ambulatorio, collegato ad internet, grazie al quale puoi mandarci in qualsiasi momento le fotografie dei casi difficili?". Mediante l'utilizzo a titolo gratuito di una piattaforma online già attiva e ben collaudata in Italia, gli esami eseguiti in qualsiasi momento durante l'anno verrebbero caricati sul web ed inviati a specialisti referentari i quali, previa libera manifestazione di disponibilità, avrebbero la possibilità di mettere in pratica una forma di volontariato da casa. In questo modo i pazienti



*I MVI vengono aviotrasportati fino a questo "aeroporto" dalla MAF*



*Il Dispensario San Luca di Ambatondrazaka*

più a rischio non dovrebbero attendere l'arrivo del "Vasà" (l'uomo bianco) che li visita, ma potrebbero essere indirizzati in tempi ragionevoli verso le terapie adeguate. Allo stesso modo i neofiti locali dell'oculistica, dopo un breve affiancamento per apprendere i rudimenti tecnici e pratici, potrebbero disporre un canale diretto di assistenza da parte del professionista esperto. I follow-up post-chirurgici potrebbero allo stesso modo essere facilitati ed efficaci. Dall'alto dei suoi settant'anni abbondanti Suor Luciana era radiosa "Mi sembra proprio una bella idea, poi mi fate vedere come funziona quel baracchino con internet".

La potenzialità della teleoftalmologia non ha confini, anzi, li abbatte per definizione. Avvicina l'Africa all'Europa, crea occasione di scambio di idee e competenze, facilita il lavoro organizzativo, snellisce e razionalizza le risorse, coltiva un terreno di lavoro stimolante. Crea uno spazio nuovo, virtuale, per la crescita professionale dove lo spazio fisico reale è ostile.

# ...Sono sufficienti solo 5 minuti in più!

di Odile Correnti, Emilia Gallo, Antonio Rapisarda, Lorenzo Rapisarda

[Segue da pag. 16]

**C., C., paziente di anni 65, di sesso maschile, di razza caucasica, scuro di carnagione, iperteso, si presenta alla nostra osservazione, durante visita oculistica ambulatoriale, nel settembre 2016, per disturbi visivi mal specificati in OS.**

Riferisce di aver eseguito precedentemente visite oculistiche senza alcun riscontro patologico: ottimo visus e diagnosi di iniziale sclerosi del cristallino. Ma lo stesso continua a lamentarsi e pertanto giunge ai nostri ambulatori: non sa riferire bene ma sottolinea la difficoltà di visione periferica e i disturbi alla guida.

Alla visita presenta un visus naturale pari a 6/10 in OD e 7/10 in OS. Con correzione (+0,50 +0,75 asse 70 in OD e +0,25 +0,50 asse 90 in OS) il visus sale a 10/10. Il tono è di 12 mmHg in OD e 13 mmHg in OS.

All'esame obiettivo in OO il segmento anteriore si presenta nella norma, così come all'esame del fondo oculare si evince papilla rosea, vasi arterovenosi lievemente tortuosi, polo posteriore indenne, periferia nella norma.

## DOMANDE AI LETTORI

A questo punto cosa direste al paziente?

Trattandosi di routinaria visita ambulatoriale (nei nostri ambulatori spesso superaffollati) congedereste lo stesso?

Pensereste ad un glaucoma a bassa pressione?

Indaghereste dunque con alcune indagini strumentali?

Quali sarebbero opportune a vostro parere?

Consigliereste esami ematochimici?

Prescrivereste alcuni integratori?

A sottolineare l'importanza di una attenta indagine anamnestica, la base di ogni rapporto medico-paziente rimane senza alcun dubbio un attento ed esaustivo dialogo con il paziente stesso, il cardine fondamentale da

cui si può arrivare a formulare una corretta diagnosi. È stato sufficiente spendere 5 minuti in più del nostro tempo e rivolgere qualche domanda più specifica ed approfondita al paziente in questione, per scoprire che l'origine del suo disturbo risale a qualche mese addietro, Maggio c.a., in occasione di un ricovero c/o altra Struttura Ospedaliera, presso l'Unità Operativa di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, per un problema cardiocircolatorio.

Il signore ci racconta di essere iperteso da parecchi anni, di essere affetto da fibrillazione atriale e di non essere mai stato ben compensato, accusando saltuari sbalzi pressori. Familiarità negativa per patologie cardiovascolari, non fumatore, non diabetico, dislipidemico.

Il 1 maggio (giorno festivo), intorno alle 14, dopo aver finito di pranzare, accusa improvvisamente dolore toracico imponente e ingravescente per cui in ambulanza viene trasportato al PS del nosocomio più vicino, nel suo paese, ove viene posta come prima diagnosi probabile sospetto infarto del miocardio.

Viene immediatamente effettuato il prelievo e si richiedono gli enzimi cardiaci, che risultano essere negativi. A 6 ore vengono ripetuti ed anche il nuovo risultato si presenta negativo. Il dolore è però persistente ed ingravescente: lo stesso si sente dire che forse esagera un po', e gli viene somministrato un antidolorifico.

Alle ore 18 circa il paziente accusa vomito improvviso, con comparsa di tracce ematiche, notate dalla moglie dello stesso. Pertanto viene immediatamente predisposto esame Tc torace-addome, da eseguire presso altro Nosocomio in un paese vicino: alle ore 22 circa il paziente effettua l'esame da cui si evince un Ematoma Intramurale dell'Aorta toracica discendente.

In base al quadro clinico e strumentale, la valutazione del rischio generico e specifico determina un valore di rischio chirurgico globale severo e un timing terapeutico in urgenza: pertanto il paziente viene immediatamente convogliato c/o altra struttura specializzata, all'Unità Operativa di chirurgia vascolare ed endovascolare.

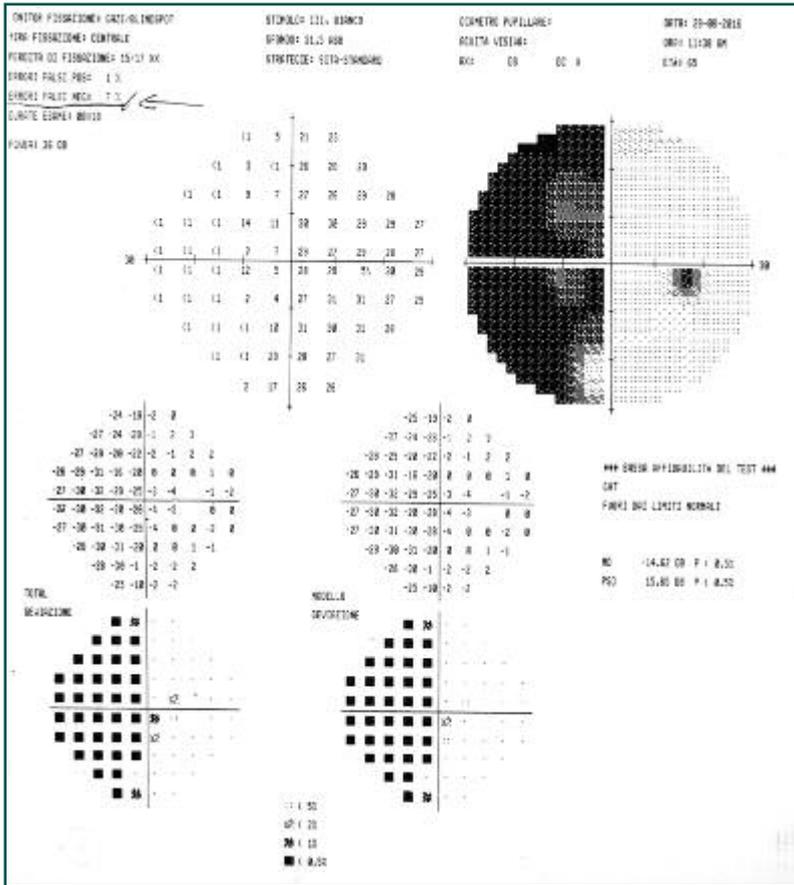


Fig. 1a

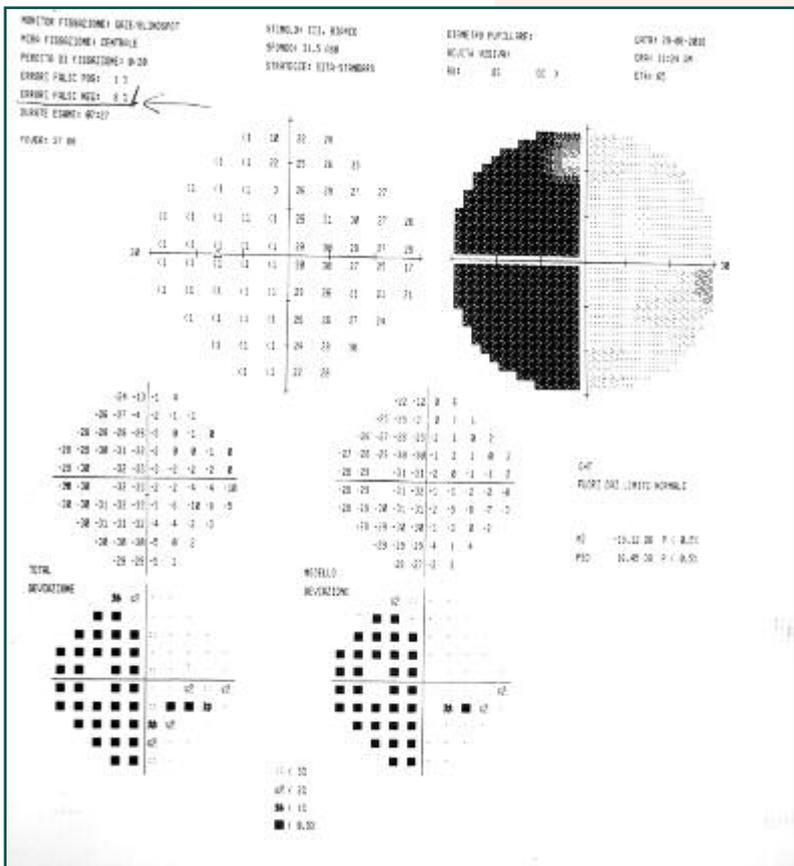


Fig. 1b

Qui ricoverato in terapia intensiva, viene sottoposto a Stabilizzazione dell'ematoma intramurale dell'aorta discendente e a terapia antiipertensiva con rientro dei valori pressori a livelli accettabili.

Data la stabilità del quadro clinico (probabilmente inaspettata) non si ritiene opportuno procedere ad intervento chirurgico e il giorno seguente lo stesso, scampato il pericolo, viene trasferito in degenza.

Al quinto giorno viene eseguito controllo Angio TAC dell' aorta toracica, e dalla stazionarietà del quadro clinico non si rende necessaria alcuna manovra, né consulenza esterna. Si trattiene lo stesso paziente qualche giorno in più in via precauzionale, per programmarne la dimissione in data 8 maggio (domenica): ma la stessa mattina, il soggetto accusa malessere improvviso, capogiri, astenia, ipotensione marcata.

Riferisce tutto al personale paramedico, che consiglia di stare a riposo, a letto, ed attendere che arrivi lo specialista reperibile.

Il malessere persiste, anzi aumenta, finché il paziente accusa amaurosi e successiva perdita di coscienza: il compagno di stanza, ricoverato nel letto vicino, avvisa immediatamente il personale infermieristico.

Giunge tempestivamente anche lo specialista: l'ipotensione è severa, i valori pressori sono molto bassi (Part 70/40) e la Fc 45 bpm. Viene immediatamente praticata una fiala di adrenalina e subito dopo un'altra ancora. Il paziente inizia a riprendersi e si rende subito conto di disturbi visivi.

Il giorno seguente nota un peggioramento della sua sintomatologia e riferisce disturbi nella sua visione periferica. Aiutato dalle nostre domande a far chiarezza sui suoi disturbi, durante la nostra visita oculistica riferisce una chiara amputazione del suo campo visivo temporale, dal lato sinistro.

A questo punto riteniamo doveroso eseguire un semplice campo visivo computerizzato da cui appare una chiara emianopsia omonima sinistra (Fig. 1a; Fig. 1b): in OD il paziente ha estrema difficoltà ad eseguire l'esame (nonostante si ripeta più di una volta) per cui si rilevano numerose perdite di fissazione e il 7% di Falsi negativi e la MD è pari a -14.62. In OS non si evincono perdite di fissazione,

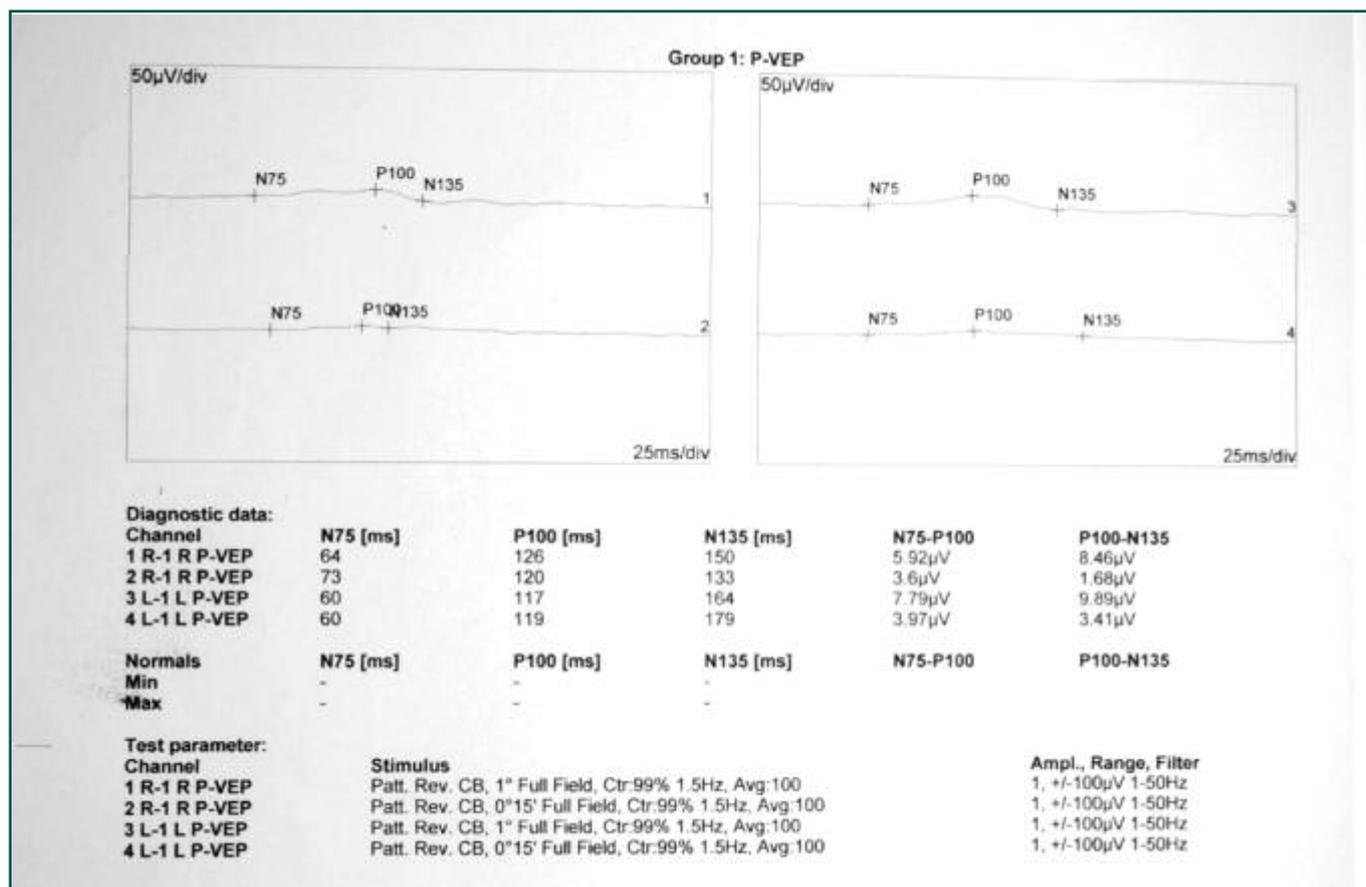


Fig. 2

### DOMANDE AI LETTORI

C'è responsabilità da parte di noi medici?  
 Trattandosi di un paziente non ben compensato anche prima del ricovero ospedaliero, sarebbe comunque potuto accadere?  
 Il danno del campo visivo si sarebbe potuto evitare?  
 E' il prezzo da pagare per essersi salvato o si sarebbe potuto prevenire?  
 Durante le precedenti visite, mai eseguito un esame del campo visivo?

vi sono l'8% di falsi negativi e la Md è pari a -15.12. Sottoponiamo il paziente ad esami elettrofuntionali PEV da pattern dai quali si evince in entrambi gli occhi una alterata risposta con latenza aumentata ed ampiezza ridotta (Fig. 2).

Non essendo stata eseguita finora, ci sembra doveroso effettuare una RMN orbite- encefalo che mette in evidenza una lesione postchiasmatica e precisamente un' ischemia in corrispondenza della corteccia occipitale, a giustificare il disturbo emianoptico.

A tal punto intraprendiamo un percorso di riabilitazione visiva.

### Emianopsia: le Cause

Il termine emianopsia indica, come noto, una cecità riferita solo a metà del campo visivo. L'emianopsia può concernere un solo occhio o entrambi, e in questa ultima condizione può interessare lo stesso lato in entrambi gli occhi e pertanto viene definita "omonima" oppure i due lati opposti e viene definita emianopsia "eteronima".

All'origine di questa condizione vi sono lesioni delle vie ottiche che, in base alla loro sede ed estensione, interferiscono con la normale percezione visiva.

Nella maggior parte dei casi, l'emianopsia deriva da un danno o da una compressione (ad es. aneurismi e/o tumori) a livello delle vie ottiche, ossia quell'insieme di strutture che, partendo dalla retina, collegano il bulbo oculare al cervello.

Per questo motivo, una lesione a qualsiasi livello delle vie ottiche compromette la normale trasmissione dei segnali bioelettrici dal nervo ottico alla corteccia cerebrale visiva.

### Sede delle lesioni che provocano emianopsia

I processi patologici che provocano emianopsia possono verificarsi anteriormente, in corrispondenza o posteriormente rispetto al chiasma ottico, sede anatomica in cui

sia le fibre che i nervi ottici si incrociano parzialmente, prima di proseguire nei tratti ottici.

Le lesioni che possono provocare emianopsia si dividono in:

- **Prechiasmatiche:** le condizioni patologiche colpiscono le vie che precedono il chiasma; l'interruzione della conduzione a livello del nervo ottico determina pertanto l'esclusione del campo visivo del lato corrispondente (destra o sinistra);
- **Chiasmatiche:** i processi patologici si verificano allo stesso livello del chiasma ottico;
- **Retrochiasmatiche:** interessano la parte posteriore del chiasma, ossia i tratti ottici o le vie poste all'interno del diencefalo.

Il deficit visivo può riguardare:

- La metà del campo visivo destra o sinistra (**emianopsia laterale o verticale**);
- La metà del campo visivo superiore o inferiore (**emianopsia altitudinale o orizzontale**).

In base alla sede delle lesioni si distinguono:

- **Emianopsia eteronima bitemporale:** perdita del campo visivo temporale di ciascun occhio per lesione mediana del chiasma ottico (come se il paziente avesse un paraocchi);
- **Emianopsia eteronima binasale:** perdita del campo visivo nasale per lesioni bilaterali interessanti entrambi i margini del chiasma ottico (rarissima);
- **Emianopsie omonime:** perdita del campo visivo destro o sinistro per lesione, rispettivamente, del tratto ottico di sinistra o di destra;
- **Quadrantopsia:** perdita di un solo quadrante del campo visivo.

Spesso, l'emianopsia è dovuta alla compressione delle vie ottiche provocata da tumori ed aneurismi che aumentano progressivamente di grandezza ma tra le cause si annoverano anche aneurisma carotideo, ictus, ischemia cerebrale, emorragie intracraniche, meningite, traumi cranici e tumori ipofisari.

### Diagnosi

L'emianopsia rappresenta comunque un sintomo e non una malattia a sé stante. Purtroppo, alcune delle condizioni patologiche responsabili di tale disturbo possono non dare alcun segno e di conseguenza il paziente si rende conto del problema solo dopo la riduzione del campo visivo.

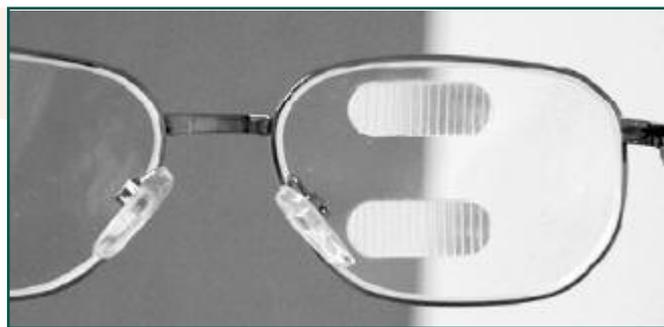


Fig. 4

L'emianopsia ha un impatto negativo notevole sul vivere quotidiano in quanto i pazienti affetti hanno difficoltà a muoversi nell'ambiente circostante: riferiscono di andare spesso a sbattere contro oggetti, inciampare, cadere, rovesciare bevande, o spesso perdono il segno durante la lettura. Non sono propensi a viaggiare, passeggiare od entrare nei negozi senza assistenza. Possono anche verificarsi attacchi di panico quando si trovano in locali affollati, in quanto possono facilmente perdersi in queste aree caotiche o affollate.

Come nel caso del nostro paziente, che ci riferiva disturbi solo in occhio sinistro, i pazienti affetti, a volte, credono che la perdita della visione sia solo in un occhio. Solitamente tendono a riferire che dopo "l'incidente" l'occhio destro o sinistro non vede più bene, mentre in realtà la perdita si è verificata in entrambi gli occhi poiché il danno è a livello cerebrale.

### Emianopsia omonima Destra VS Sinistra

Ogni parte del nostro cervello gestisce diverse funzioni per cui i pazienti accusano sintomi diversi e conseguenze diverse a seconda della localizzazione del danno.

I pazienti con una lesione localizzata nella parte destra del cervello possono avere una perdita del campo visivo di sinistra, negligenza visiva, problemi percettivi e parestesie del braccio o della gamba sinistra.

I pazienti con lesione cerebrale localizzata a sinistra possono avere una perdita del campo visivo di destra, accusare disturbi nel linguaggio e/o difficoltà di lettura ed eventuali parestesie di un braccio o una gamba. Inoltre, in alcuni casi, può verificarsi una diplopia come conseguenza dei danni ai nervi od ai centri cerebrali che controllano i movimenti oculari.

Si possono verificare vertigini se è compromesso anche il sistema vestibolare dell'equilibrio. Nelle lesioni traumatiche spesso sono compromessi i movimenti oculari.

### Recupero spontaneo

Subito dopo un ictus o un trauma cranico, un'emianop-

sia può essere presente. In alcuni casi, la perdita di campo visivo può ridursi e/o risolversi nei primi mesi.

Nel 50% dei casi si ha un miglioramento spontaneo entro il primo mese; molti casi seguono tale processo entro i primi tre/sei mesi dopo l'ictus o trauma cranico.

Superati i primi tre/sei mesi la possibilità di miglioramento o di recupero si riduce notevolmente. Il recupero spontaneo risulta completo nel 38% dei casi.

Il miglioramento nell'emicampo affetto segue una precisa sequenza che inizia dalla percezione luminosa e continua con la percezione del movimento, delle forme e dei colori.

Purtroppo, la maggior parte delle emianopsie omonime non si risolvono, e lasciano il paziente con una disabilità permanente.

### Trattamento del paziente con emianopsia

Il paziente affetto da emianopsia deve innanzitutto essere informato da parte dello specialista sulle strategie di base atte ad accettare e sfruttare la zona del campo visivo residuo dell'emianopsia. Lo stesso paziente impara ad attuare istintivamente tali strategie.

Esistono 3 tipi di riabilitazione dell'emianopsia omonima, caratterizzati dalla costante ripetizione di esercizi visivi: i primi due cercano di compensare mentre il terzo cerca di recuperare il deficit campimetrico.

**1. OPTICAL therapy** : consiste nell' applicazione di lenti prismatiche per spostare le immagini provenienti dal campo visivo danneggiato a quello sano (riposizionamento).

Si possono utilizzare due tipi di correzione: la correzione prismatica standard e il vision multiplexing. La prima consiste nell'applicazione di lenti prismatiche press-on sulla metà con emianopsia della lente, con apice rivolto verso il lato sano. L'applicazione è binoculare in modo da ottenere lo spostamento delle immagini dell'emicampo cieco quando si guarda attraverso il prisma.

In alternativa l'applicazione può essere monolaterale, determinando espansione del campo visivo ma anche una diplopia centrale che risulta inaccettabile.

In entrambi i casi si verifica uno scotoma in posizione primaria quando si guarda attraverso il primo tratto del prisma. Il vision multiplexing consiste nell'applicazione di lenti prismatiche press-on monocolarmente, superiormente e inferiormente lasciando libera la regione centrale pupillare.

I prismi espandono il campo visivo determinando una diplopia che risulta periferica e ben compensata e funzionano in tutte le posizioni di sguardo. Tali prismi hanno potere di 40 DP (Peli) (Fig. 4).

**2. EYE MOVEMENT therapy**: consiste nell' allenamento alla ricerca visiva nel campo visivo alterato. Si basa sull'ipotesi che allenando i pazienti alla ricerca visiva, essi esploreranno con maggiore efficienza l'emicampo cieco, riducendo la loro disabilità.

La terapia oculomotoria è considerata la più efficace riabilitazione nell'emianopsia omonima ed è utile anche nella riabilitazione alla lettura. Le difficoltà di lettura sono particolarmente evidenti in casi di perdita dell'emicampo destro per l'incapacità di esplorare in avanti la pagina scritta (perdita del processo di scanning parafoveale anticipatorio): il paziente con un'emianopsia omonima destra spesso può perdere la fine di parole lunghe e non vede la fine delle righe, per cui può essere molto utile utilizzare un righello o seguire quanto letto con il dito indice.

Pazienti con emianopsia omonima sinistra hanno minori problemi nella lettura, ma possono inizialmente perdere l'inizio di una riga di testo; ovvero possono trovare difficoltà quando, finita la riga, devono tornare all'inizio della riga successiva più sotto.

Anche in questo caso è estremamente utile utilizzare un righello come semplice marcatore, o il dito indice, che aiuta a mantenere la posizione di sguardo negli spostamenti e riduce questo problema.

Un altro espediente è quello di insegnare a sfruttare le "Saccadi Multi-Step", ovvero rivolgere inizialmente una serie di sguardi nella direzione della perdita di campo visivo prima di provare a cercare un oggetto: questo può aiutare il paziente a farsi "un'idea" di cosa c'è alla sua sinistra per poi elaborare una ricerca più strutturata dell'oggetto.

Altre tecniche per aiutare la lettura possono includere l'insegnamento al paziente con emianopsia omonima destra, prima di iniziare a leggere una parola, guardare l'ultima lettera della parola stessa.

Questo permette al paziente di poter vedere l'intera parola, piuttosto che una parte della parola, conoscendo già come termina.

La riabilitazione oculomotoria può essere effettuata tramite:

- testo statico (saccadic reading training) in cui un testo statico viene presentato al centro del monitor di un computer per un tempo determinato definito "tempo di presentazione" e il paziente deve allenarsi a percepire interamente ogni parola prima di leggerla, spostando più rapidamente possibile lo sguardo all'inizio o alla fine della stessa (a seconda dell'emicampo mancante), senza muovere la testa;
- testo dinamico in movimento (optokinetic reading

training) in cui il testo, formato da singole parole o frasi brevi presentate su un'unica riga dello schermo di un computer si muove in direzione opposta a quella di lettura determinando così l'insorgenza di un nistagmo optocinetico (OKN).

Man mano che il paziente migliora si possono modificare i parametri di difficoltà in senso di velocità di lettura, dimensione dei caratteri via via più piccola e complessità del testo (da brevi parole o frasi a più lunghe). Pare che l'OKN incrementi l'ampiezza dei movimenti saccadici progressivi, attivando l'area frontoparietale responsabile del controllo corticale delle saccadi.

**3. VISION RESTORATION therapy:** ha l'obiettivo di ripristinare la funzione visiva nell'emicampo danneggiato mediante stimoli presentati o al margine del campo visivo danneggiato o all'interno dello stesso.

Esistono due strategie VRT: una ha come obiettivo quello di recuperare la visione al bordo dell'area di deficit campimetrico (con il fine di recuperare una parete della funzione dell'area visiva striata) e l'altra quello di migliorare la visione all'interno dell'area scotomata, utilizzando vie visive alternative.

La terapia riabilitativa si applica dopo circa sei mesi dall'evento acuto, cioè dopo stabilizzazione del quadro cli-

nico: deve essere eseguita da uno specialista di rieducazione visiva per addestrare il paziente a compensare la perdita del campo visivo, tramite una serie di esercizi da imparare e poi eseguire singolarmente a casa.

L'emianopsia è una condizione che può essere molto debilitante e limita molti pazienti nello svolgimento delle normali attività, non solo nel lavoro, nella lettura ma anche nella guida: la presenza di un deficit campimetrico bilaterale non permette il rilascio della patente di guida.

Per fortuna, dopo 6 mesi dall'evento che ha provocato emianopsia, il 73% dei pazienti è in grado di guidare in modo corretto e solo pochi manifestano problemi nel mantenere la corsia di marcia o varcare incroci.

Tutto ciò avviene grazie ad un recupero spontaneo ma sicuramente un'adeguata formazione e l'uso di ausili ottici consentono di ritornare a una vita più normale e indipendente: tutti e tre gli approcci terapeutici precedentemente esposti sicuramente influiscono positivamente sulle capacità di orientamento del paziente.

Le terapie oculomotorie sembrano le più efficaci e rapide rispetto alle terapie ottiche, in quanto meno costose e di breve durata (7-25 ore) per l'adattamento, meno anche rispetto alla VRT (90-180 ore), ma, ove possibile, l'uso di più tecniche permette sicuramente di raggiungere migliori risultati.

### BIBLIOGRAFIA

1. Zhang X, Kedar S, Lynn MJ, Newman NJ, Bioussé V. Homonymous hemianopias: clinical-anatomic correlations in 904 cases. *Neurology*. 2006 Mar 28;66(6):906-10.
2. Sabel BA, Kenkel S, Kasten E. Vision restoration therapy. *Br J Ophthalmol*. 2005 May;89(5):522-4.
3. Sahraie A, Trevethan CT, MacLeod MJ, Murray AD, Olson JA, Weiskrantz L. Increased sensitivity after repeated stimulation of residual spatial channels in blindsight. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Oct 3;103(40):14971-6.
4. Sahraie A. Induced visual sensitivity changes in chronic hemianopia. *Curr Opin Neurol*. 2007 Dec;20(6):661-6.
5. Henriksson L, Raninen A, Näsänen R, Hyvärinen L, Vanni S. Training-induced cortical representation of a hemianopic hemifield. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Jan;78(1):74-81.
6. Schofield TM1, Leff AP. Rehabilitation of hemianopia. *Curr Opin Neurol*. 2009 Feb;22(1):36-40.
7. Keller I1, Lefin-Rank G. Improvement of visual search after audiovisual exploration training in hemianopic patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010 Sep;24(7):666-73.
8. Peli E. Field expansion for homonymous hemianopia by optically induced peripheral exotropia. *Optom Vis Sci*. 2000 Sep;77(9):453-64.
9. Wood JM, McGwin G Jr, Elgin J, Vaphiades MS, Braswell RA, DeCarlo DK, Kline LB, Owsley C. Hemianopic and quadrantanopic field loss, eye and head movements, and driving. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 2;52(3):1220-5. doi: 10.1167/iops.10-6296. Print 2011 Mar.



OSPEDALE  
SAN RAFFAELE



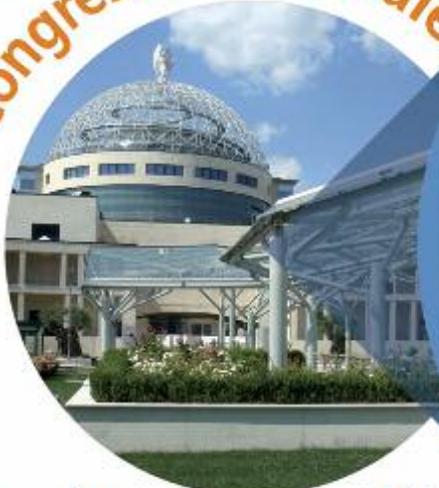
**S.I.T.R.A.C.**  
SOCIETÀ ITALIANA TRAPIANTO DI CORNEA

**MILANO, 16-17-18 febbraio 2017**

**Organizzatore:**

*Paolo Rama*

**XXI Congresso Nazionale**



**www.sitrac.it**

**Consiglio Direttivo**

Presidente: P. Rama

Vicepresidente: M. Busin

Presidenti Onorari:

E. Balestrazzi, E. Dal Fiume,  
A. Rapizzi

Segretario: S. Fruscella

Consiglieri: A. Caporossi,

L. Fontana, A. Franch,

L. Mastropasqua,

R. Mencucci, A. Pocobelli,

D. Ponzin, V. Scorcìa

**DiBit Centro Congressi S. Raffaele, Milano**

**SEGRETERIA SCIENTIFICA:**

*Unità Cornea e Superficie Oculare  
Paolo Rama*

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA**

**E PROVIDER ECM:**

**Jaka**  
CONGRESSI

Via della Balduina, 88

Tel. +39 06 35497114 - Fax +39 06 35341535

info@jaka.it • www.jaka.it

**Alcon**  
a Novartis company

# SYSTANE IDRA

Con HP-Givar e Acido ialuronico\*

## LA FORMULAZIONE

che dona  
una protezione  
ed idratazione  
avanzata e  
aiuta a rigenerare  
la superficie oculare



\* presente sotto forma di sodio ialuronato

Dispositivo medico CE0123. Per maggiori informazioni fare riferimento alle istruzioni per l'uso.



Protezione della superficie oculare