

YEAR 3 | NUMBER 2 | JUNE 2017



ITALIAN REVIEW OF OPHTHALMOLOGY

QUARTERLY JOURNAL OF CLINICAL AND SURGICAL OPHTHALMOLOGY AND OPHTHALMIC OPTICS

**MINIMALLY INVASIVE SURGERY IN THE TREATMENT
OF GLAUCOMA: CURRENT STATUS AND FUTURE
DEVELOPMENTS**

**LA CHIRURGIA MININVASIVA NELLA TERAPIA DEL
GLAUCOMA: STATO ATTUALE E FUTURI SVILUPPI**

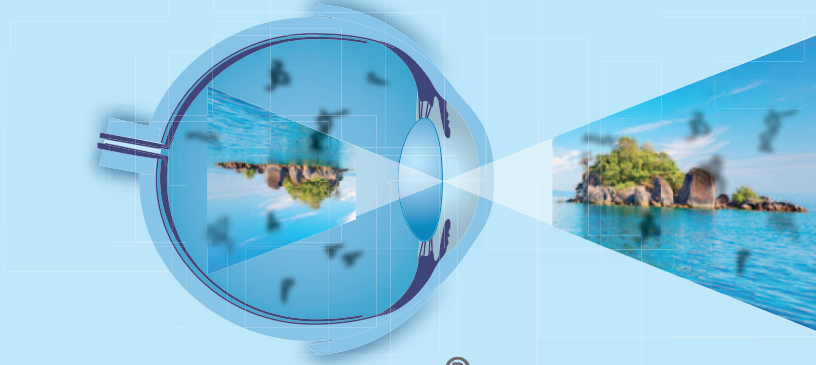
**RELATIONSHIP BETWEEN CORNEAL PACHYMETRY
AND PERIMETER DAMAGE EVALUATED
WITH GLAUCOMA STAGING SYSTEM**

**RAPPORTO TRA PACHIMETRIA CORNEALE E DANNO
PERIMETRICO VALUTATO CON GLAUCOMA STAGING SYSTEM**

**PERIPHERAL CORNEAL CROSS-LINKING (P-CXL) AS
A TREATMENT FOR AN ULTRATHIN CORNEA
WITH STAGE IV KERATOCONUS: A NEW TECHNIQUE**

**CROSS-LINKING PERIFERICO (P-CXL) PER IL TRATTAMENTO
DI UNA CORNEA ULTRA-SOTTILE CON CHERATOCONO
AL IV STADIO: UNA NUOVA METODICA**

MIODESOPSIE o "mosche volanti"?



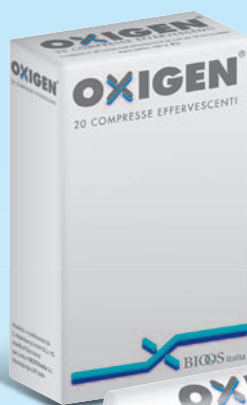
OXIGEN®

**TRATTAMENTO
D'ATTACCO**

Per un rapido recupero metabolico ed idrosalino del corpo vitreo in corso di patologia vitreale o a seguito di intervento chirurgico.

Composizione: 1 compressa contiene

Potassio	600 mg
L-lisina	400 mg
Magnesio	375 mg
L-arginina	250 mg
L-carnitina	70 mg
Nicotinamide	16 mg
Ca-D-pantotenato	6 mg
Vitamina B6	1,4 mg
Vitamina B2	1,4 mg
Vitamina B1	1,10 mg
Vitamina B12	2,50 mcg
Componenti vegetali	
Panax ginseng C.A.M. (radix) e.s. (Ginseng)	200 mg
Paullinia cupana H.S.K. (semen) al 10% in caffeina (Guaranà)	25 mg (2,5 mg di caffeina)



Posologia: una compressa, sciolta in un bicchiere d'acqua (200ml) nel corso della giornata evitando le ore serali.

VITREOXIGEN®

**TRATTAMENTO DI
MANTENIMENTO**

Per migliorare il metabolismo cellulare, mantenere la fisiologica composizione dei tessuti e aumentare le difese delle strutture del corpo vitreo.



Composizione: 1 compressa contiene

Potassio	300 mg
L-lisina	200 mg
Magnesio	187,5 mg
L-arginina	125 mg
L-carnitina	35 mg
Nicotinamide	8 mg
Ca-D-pantotenato	3 mg
Vitamina B6	0,7 mg
Vitamina B2	0,7 mg
Vitamina B1	0,55 mg
Vitamina B12	1,25 mcg
Componenti vegetali	
Panax ginseng C.A.M. radix e.s. (ginseng)	100 mg
Ananas comosus L. stipites (ananas)	40 mg
Paullinia cupana H.S.K. (semen) al 10% in caffeina (guaranà)	25 mg (2,5 mg di caffeina)

Posologia: una compressa, sciolta in un bicchiere d'acqua (200ml) nel corso della giornata evitando le ore serali.

BICOOS italia



fidia
PHARMA GROUP



ITALIAN REVIEW OF OPHTHALMOLOGY

ITALIAN REVIEW OF OPHTHALMOLOGY

Quarterly journal of clinical and surgical ophthalmology and ophthalmic optics
Rivista trimestrale di oftalmologia clinica e chirurgica e di ottica oftalmica

Michele Iester
Antonio Ferreras
Michele Figus
Paolo Fogagnolo
Paolo Frezzotti
Angelo Macri
Francesco Oddone
Mariacristina Parravano

The current scientific colophon is valid for 2017. At the end of the year, it will be reviewed by the editorial staff to ensure an effective collaboration

La presente composizione del colofon scientifico è valida per il 2017 e sarà sottoposta a revisione da parte della redazione allo scadere di tale periodo per garantire una fattiva partecipazione

ITALIAN REVIEW OF OPHTHALMOLOGY

Year III n. 2 - GIUGNO 2017

Autoriz. Tribunale di Milano

n. 71 del 17/03/2015

Iscrizione R.O.C. n. 21349

Publisher

Publicomm Srl

Savona - Piazza Guido Rossa 8/r

Ph. +39-019 838411

Fax +39-019 8384141

Annual subscription

Italy Euro 50,00

Abroad Euro 125,00

Subscriptions

Ph. 019 838411

abbonamenti@iroo.it

Editor In Chief

Simona Finessi

Executive Editor

Liviana Enrile

l.enrile@publicomm.it

Sales Manager

Ilaria Foschi

i.foschi@publicomm.it

Art & Graphic Design

Angelo Dadda

Paolo Veirana

Print

Erredi Grafiche Editoriali S.n.c.

16138 Genova - Via Trensasco, 11

ISSN 2421-3381



9 772421 338109

www.iroo.it

www.italianreviewofophthalmology.com/it/eu



La forza della semplicità¹



GLAUCOMA GEL IMPLANT

Ripensa alla gestione del glaucoma

Introduzione a XEN



SUMMARY

Scientific Articles *Articoli Scientifici*

- 63 **A. PASSANI, A. TINDARA SFRAMELI, C. POSARELLI, F. NASINI, R. DENARO, I. FRANCHINI:**
Minimally invasive surgery in the treatment of glaucoma: current status and future developments
La chirurgia mininvasiva nella terapia del glaucoma: stato attuale e futuri sviluppi
- 85 **L. MOTTA, A. SALICONE, G. ARIENZO, G. SEPE, C. DE MARTINO, A. NAPOLI, M. S. MOTTA:**
Relationship between corneal pachymetry and perimeter damage evaluated with glaucoma staging system
Rapporto tra pachimetria corneale e danno perimetrico valutato con glaucoma staging system
- 97 **M. ABBONDANZA, V. DE FELICE, G. ABBONDANZA:**
Peripheral Corneal Cross-linking (P-CXL) as a treatment for an ultrathin cornea with stage IV keratoconus: a new technique
Cross-linking Periferico (P-CXL) per il trattamento di una cornea ultra-sottile con cheratocono al IV stadio: una nuova metodica

Headings *Rubriche*

- 108 **FOCUS**
- 116 **NEWS DALLE AZIENDE**
- 128 **CALENDARIO EVENTI**



Polyoftalmica

strumenti per l'oftalmologia

SOCT Copernicus **REVO**



*“Semplice
come premere il
pulsante START”*



OPTOPOL
technology



Nuovo OCT Spectral Domain

Optopol SOCT Copernicus Revo:



**Totalmente automatico con eyetracking -
Esami di Retina, Disco e Segmento Anteriore -
Dimensioni e pesi ridotti lo rendono trasportabile -**



Polyoftalmica

Via Albert Bruce Sabin 5/C, 43123 Pilastrello - Parma
Tel 0521/642126 Fax 0521/643941
mail: info@polynew.it

www.polynew.it



ITALIAN REVIEW OF OPHTHALMOLOGY

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Editorial guidelines

Aims of the magazine:

scientific updates for ophthalmologists, through the free publication of original articles or extracts from international journals in this field.

Topics:

original essays, research, clinical testing and also case reports aimed at supplying information on events of interest to the sector or related educational aspects.

The editorial staff will submit all contributions regarding clinical and surgical ophthalmology in every aspect (visual neurophysiopathology, psychophysical vision, physical optics, refractive surgery, contact lenses, refractive surgery, binocular vision physiopathology, instruments and tools, epidemiology, general diseases and visual functions) to the members of the scientific board.

Conditions of acceptance of contributions:

contributions received will only be published after having passed the review system (**two favourable reviews out of three**) as established by the scientific board which has the right to refuse publication or to request the authors to make modifications or changes in order for the presented article to be publishable.

Editorial staff

Liviana Enrile
Italian Review of Ophthalmology
Publicomm Srl
Piazza Guido Rossa 8r
17100 Savona

tel. 019.838411
fax 019.8384141

e-mail l.enrile@publicomm.it

Written contributions

The authors of scientific articles and clinical cases (for whose content they assume full responsibility) are requested to send their articles on digital media or via e-mail, complete with text in Italian and English, together with images. They must supply telephone number, fax number and e-mail address for communications with the editors.

In the accompanying letter the relative area of study of the topic should be stated and selected from the following: **clinical and surgical ophthalmology, semeiotics, visual neurophysiopathology, psychophysical vision, physical optics, refractive surgery, contact lenses, refractive pathology, binocular vision physiopathology, instruments and tools, epidemiology, general diseases and visual functions.**

Articles should be laid out as follows:

- **Title** (max 90 characters)
- **Author/s:** full name and surname
- **Institute of origin or work**
- **Address for correspondence with the principal author** (you should also indicate telephone number and fax for the editorial staff)
- **Acknowledgements/financial support** (optional)
- **Key words** in Italian
- **Summary in Italian** laid out as follows:
 - Objective · Basic procedure · Results · Conclusions · Notes (optional)
- **Key words** in English
- **Summary in English** laid out as follows:
 - Basic procedure · Results · Conclusions · Notes (optional)
- **Text** in Italian and in English laid out as follows:
 - Introduction and objective · Methodology · Results · Discussion · Conclusions · References

References

Abstracts and conference reports should be cited in the text and not the bibliography.

The bibliography should contain the following information in the following order:

magazine articles

surname and initials (not punctuated) name or names of the author or authors, title of the article, title of the magazine and volume number, pages on which the article appears, and year of publication

example:

Arnold AC, Hepler RS. *Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy*. Am J Ophthalmol 1994;17:222-30

printed articles

surname and initials (not punctuated) name or names of the author or authors, title of the chapter (if any), title of the book, editor (if any), place, publisher, year of publication, pages referred to, or pages of the chapter cited

example:

Mannis MJ. Bacterial conjunctivitis. In: *The Cornea*. Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Waltman SR, editors. New York: Churchill Livingstone, 1988:189-9

Images and tables

Illustrations, tables and graphics should be attached with an indication of the necessary references for their correct insertion within the article.

Abbreviations

The first time an abbreviation is to be used, the word should be written in full and its abbreviation in brackets. Thereafter the abbreviation may be used.

Galley proofs, abstracts and correspondence with the editorial staff

Corrections of the first drafts will be carried out by the authors, following corrections will be carried out by the editorial staff.

Per le istruzioni per gli autori in italiano vai al link:

<http://www.iroo.it/istruzioni-autori/>

IN CHE DIREZIONE VUOI CHE VADANO?



IL TEMPO PASSA ANCHE PER GLI OCCHI
FERMALO CON **VISIONORM™**
Complemento alimentare con Melatonina

**MINIMALLY INVASIVE SURGERY IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA:
CURRENT STATUS AND FUTURE DEVELOPMENTS***La chirurgia mininvasiva nella terapia del glaucoma: stato attuale e futuri sviluppi***Andrea Passani¹, Angela Tindara Sframeli¹, Chiara Posarelli¹, Francesco Nasini²,
Rosario Denaro³, Iacopo Franchini⁴**¹Pisa University Hospital – University of Pisa²North-West Tuscany LHA (Former LHA no. 6) – Livorno³North-West Tuscany LHA (Former LHA no. 1) – Massa Carrara⁴Careggi University Hospital – University of Florence**ABSTRACT**

Minimally invasive glaucoma surgery has been enriched in recent years with several new techniques and devices. It is a valid alternative to conventional filtration surgery. This review briefly summarises the various minimally invasive techniques that are available to date.

INTRODUCTION

Glaucoma is a chronically evolving neuro-ophthalmic disease that is the primary cause of legally acknowledged irreversible blindness worldwide¹. Conventionally its treatment includes an initial conservative phase (pharmacological and parasurgical therapy) and a subsequent invasive phase (surgical therapy). Several different surgical techniques have been introduced in the course of the years, among them trabeculectomy, which is considered the gold standard for surgical treatment due to its powerful intraocular pressure (IOP) reducing action and long-term efficacy². However, trabeculectomy is still burdened by a non-negligible incidence of complications, such as hypohthalmia, athalamia, leakage, hypoemia, choroidal detachment,

RIASSUNTO

La chirurgia mininvasiva del glaucoma si è arricchita negli ultimi anni di numerose nuove tecniche e devices e rappresenta una valida alternativa alla chirurgia filtrante tradizionale. Questa review riassume brevemente le diverse tecniche mininvasive ad oggi disponibili.

INTRODUZIONE

Il glaucoma è una neuro-otticopatia cronica a carattere evolutivo che rappresenta la prima causa di cecità legale irreversibile a livello mondiale¹. Tradizionalmente il suo trattamento si articola in una fase iniziale a carattere conservativo (terapia farmacologica e parachirurgica) ed in una successiva fase a carattere invasivo (terapia chirurgica). Nel corso degli anni sono state introdotte numerose tecniche chirurgiche differenti tra le quali la trabeculectomia, che grazie all'elevato potere di riduzione della pressione intraoculare (IOP) ed all'efficacia a lungo termine, si è imposta come gold standard del trattamento chirurgico². La trabeculectomia è tuttavia ancora gravata da un tasso non trascurabile di complicanze quali ipotalamia, atalamia, leakage, ipoemia, distacco di coroide, edema corneale persistente e maculopatia da ipotono³. A causa delle possibili complicanze e dell'invasività della

**CORRESPONDING
AUTHOR**

Andrea Passani
Azienda Ospedaliero-
Universitaria Pisana
Via Paradisa 2, Pisa
dott.andreapassani@gmail.com

KEY WORDS

Glaucoma, minimally
invasive surgery, minimally
invasive glaucoma surgery,
MIGS, Trabectome, iStent,
iStent Inject, GATT, ELT,
Hydrus, CyPass, iStent
Supra, XEN

PAROLE CHIAVE

Glaucoma, chirurgia
mininvasiva, minimally
invasive glaucoma surgery,
MIGS, Trabectome, iStent,
iStent Inject, GATT, ELT,
Hydrus, CyPass, iStent
Supra, XEN



persistent corneal oedema and hypotonic maculopathy³. Due to the possible complications and invasive nature of the procedure, trabeculectomy is typically reserved, in practice, for patients presenting an advanced anatomic-clinical picture in which the beneficial effects of a major IOP reduction justify the risks associated with surgery. Moreover, "bleb" surgery, which also includes trabeculectomy, presents other disadvantages, such as possible bleb scarring, leakage, poor aesthetic outcome and increased risk of endophthalmitis³. Unpredictable and uncontrolled cicatrization is specifically one of the greatest disadvantages of this type of surgery because it can determine the failure of surgical treatment and the subsequent need for repeated surgery. In order to minimise the invasiveness of the surgical procedure and avoid the risks associated with the presence of a filtering bleb, some alternative surgical techniques grouped under the acronym "MIGS", which stands for Minimally Invasive Glaucoma Surgeries, have been introduced in recent years. MIGS techniques generally envisage an ab interno approach by means of a small incision (<2 mm) on a clear cornea in order to reach, under the guidance of gonioscopic imaging, the iridocorneal angle, which is the main anatomical target of this type of surgery. To be precise, the various MIGS techniques currently available are designed to increase the aqueous humour outflow by exploiting physiological routes of discharge (Trabectome, iStent, iStent Inject, GATT, ELT and Hydrus), suprachoroidal space (Cy Pass, iStent Supra) or subconjunctival space (XEN). The benefits offered by these new techniques include very low incidence of complications, repeatability of the

procedura la trabeculectomia viene de facto solitamente riservata a pazienti con quadro anatomico-clinico avanzato nei quali i benefici di un'importante riduzione della IOP giustificano i rischi connessi all'intervento. La chirurgia "di bozza", di cui la trabeculectomia fa parte, presenta inoltre altri svantaggi quali la possibile cicatrizzazione della bozza, il leakage, lo scarso risultato estetico e l'aumentato rischio di endoftalmite³. Una cicatrizzazione imprevedibile ed incontrollata rappresenta nello specifico uno dei maggiori svantaggi di questo tipo di chirurgia in quanto in grado di determinare il fallimento del trattamento chirurgico e la conseguente necessità di re-intervento. Al fine di minimizzare l'invasività della procedura chirurgica e di evitare i rischi connessi alla presenza di una bozza filtrante negli ultimi anni sono state introdotte alcune tecniche chirurgiche alternative che vengono raggruppate sotto l'acronimo "MIGS" ovvero di Minimally Invasive Glaucoma Surgeries. Le tecniche MIGS prevedono generalmente un approccio ab-interno attraverso una piccola incisione (<2 mm) in cornea chiara che permetta, sotto visualizzazione gonioscopica, di raggiungere l'angolo irido-corneale che rappresenta il principale obiettivo anatomico di questo tipo di chirurgia. Nello specifico le varie tecniche MIGS attualmente disponibili mirano ad ottenere un aumento del deflusso di umor acqueo attraverso lo sfruttamento delle fisiologiche vie di deflusso (Trabectome, iStent, iStent Inject, GATT, ELT ed Hydrus), dello spazio supracoroideale (Cy Pass, iStent Supra) o dello spazio sottocongiuntivale (XEN). I vantaggi offerti da queste nuove tecniche sono rappresentati dal bassissimo tasso di complicanze, dalla ripetibilità della procedura chirurgica, dalla bassa invasività, dal risparmio della congiuntiva e dalla mancanza di una bozza filtrante (eccetto il dispositivo XEN). Grazie a

surgical procedure, low invasiveness, sparing of the conjunctiva and absence of a filtering bleb (with the exception of the XEN device). Based on the above characteristics, this new type of surgery is proposed as an early therapeutic alternative for the management of open-angle glaucoma and might, therefore, revolutionise our current diagnostic and therapeutic approach to this important condition. This paper briefly explains the efficacy and safety of the main MIGS techniques currently available.

Trabectome

Trabectome (NeoMedix Inc., Tustin, CA, USA) is an electrocautery that uses heat to ablate the trabeculate and the internal wall of Schlemm's canal, thus allowing the direct outflow of aqueous humour from the anterior chamber to the collector channels. The instrument's handpiece has an infusion and a suction route for residual trabeculate, and is inserted into the anterior chamber through a corneal incision of circa 2 mm. This surgical technique is also called "ab interno trabeculotomy", and can be extensively customised, since it can ablate the trabeculate for a circumference range of 60-150 degrees⁴. This technique, which was initially conceived only for primary open-angle glaucoma, was later applied successfully also to other forms of glaucoma, such as exfoliative glaucoma, pigmentary glaucoma, post uveitic glaucoma, associated with idiopathic juvenile arthritis and induced by corticosteroids^{5,6}. Trabectome has been widely used especially in the USA, and more than 50,000 ascertained operations can be counted at present. Several studies have been conducted on the efficacy and safety of Trabectome. The first one was by Minckler in 2006. The study enrolled

queste caratteristiche questo nuovo tipo di chirurgia si propone come alternativa terapeutica precoce nella gestione del glaucoma ad angolo aperto e potrebbe quindi rivoluzionare il nostro attuale approccio diagnostico-terapeutico a questa importante patologia.

Il presente articolo si propone di illustrare brevemente le caratteristiche di efficacia e sicurezza delle principali tecniche MIGS attualmente disponibili.

Trabectome

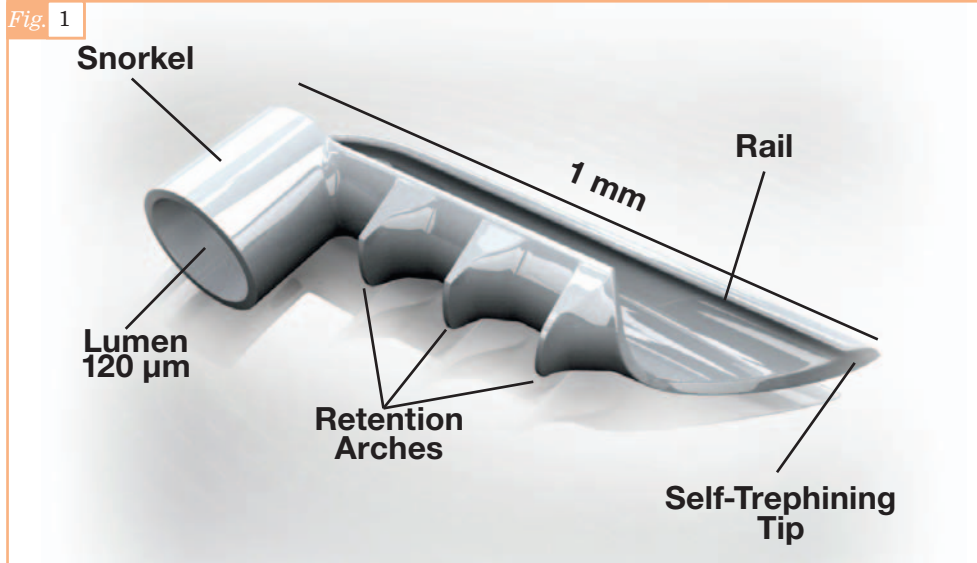
Il Trabectome (NeoMedix Inc., Tustin, CA, USA) è un elettrocauterio che utilizza l'energia termica per ablate il trabecolato e la parete interna del canale di Schlemm permettendo quindi il deflusso diretto dell'umor acqueo dalla camera anteriore ai canali collettori.

Il manipolo dello strumento è dotato di una via d'infusione e d'aspirazione per i residui del trabecolato e viene introdotto in camera anteriore attraverso un'incisione corneale di circa 2 mm. Questa tecnica chirurgica viene anche chiamata "trabeculotomia ab interno" e può essere largamente personalizzata in quanto è possibile ablate il trabecolato per un'estensione variabile dai 60 ai 150 gradi di circonferenza⁴. Questa tecnica, concepita inizialmente per il solo glaucoma primario ad angolo aperto, è stata successivamente applicata con successo anche ad altre forme di glaucoma quali il glaucoma esfoliativo, pigmentario, post-uveitico, correlato ad artrite idiopatica giovanile ed indotto da corticosteroidi^{5,6}. L'utilizzo del Trabectome ha avuto larga diffusione soprattutto negli USA ed al momento attuale si contano più di 50000 interventi accertati. Sull'efficacia e la sicurezza del Trabectome sono stati condotti numerosi studi. Il primo è quello di Minckler del 2006 per il quale furono arruolati 37 pazienti



37 patients with primary open-angle glaucoma (POAG). In these patients the performance of ab interno trabeculectomy determined a reduction in mean IOP from 28.2 ± 4.4 mmHg at baseline to 16.3 ± 2.0 mmHg at one year, and from 27.6 ± 7.2 mmHg to 15.2 ± 2.4 mmHg at two years (during the extension period of the study that involved 101 subjects)^{4,6}. A subsequent study conducted in 2008 also tested the pressure reducing capacity of combined ab interno trabeculectomy + cataract phacoemulsification and IOL implantation. A reduction in mean IOP from 20.0 ± 6.3 mmHg at baseline to 15.5 ± 2.9 mmHg to the follow-up at one year (22.5% reduction) was observed in the 304 patients enrolled. Even the mean number of anti-glaucoma eyedrops shifted from 2.7 ± 1.1 of the preoperative visit to 1.4 ± 1.3 of the follow-up visit at one year⁷. Similar results were obtained also by Ahuja et al who, in 2013, compared a group of patients who were submitted only to ab interno trabeculectomy surgery against a group of patients submitted to combined Trabectome + cataract phacoemulsification and IOL implantation. The mean IOP of patients submitted to ab interno trabeculectomy alone shifted from 25.9 ± 8.9 mmHg at the preoperative visit to 16.8 ± 2.8 mmHg at the follow-up visit at two years (35.1% IOP reduction). Patients submitted to combined surgery, instead, recorded a 22.8% reduction in mean IOP (shifting from 19.3 ± 7.4 mmHg at baseline to 14.9 ± 4.9 mmHg at two years). Overall, it was observed that 62% of patients submitted to surgery achieved the established therapeutic goal (at least 20% IOP reduction and final IOP ≤ 21 mmHg)⁸. In terms of safety, the main adverse event associated with the use of

affetti da glaucoma primario ad angolo aperto (primary open-angle glaucoma "POAG"). In questi pazienti l'impiego della trabeculectomia ab interno determinò una riduzione della IOP media da 28.2 ± 4.4 mmHg del baseline a 16.3 ± 2.0 mmHg ad un anno e da 27.6 ± 7.2 mmHg a 15.2 ± 2.4 mmHg a due anni (durante l'estensione dello studio che coinvolse 101 soggetti)^{4,6}. Un successivo studio del 2008 ha inoltre testato la capacità ipotonizzante dell'intervento combinato di trabeculectomia ab interno + facoemulsificazione di cataratta ed impianto di IOL. Nei 304 pazienti arruolati si osservò una riduzione della IOP media da 20.0 ± 6.3 mmHg del baseline a 15.5 ± 2.9 mmHg del controllo ad un anno (riduzione del 22.5%). Anche il numero medio dei colliri anti-glaucoma passò da 2.7 ± 1.1 della visita pre-operatoria a 1.4 ± 1.3 del controllo ad un anno⁷. Simili risultati sono stati ottenuti anche da Ahuja et al che nel 2013 compararono un gruppo di pazienti sottoposti ad intervento di sola trabeculectomia ab interno ad un gruppo di pazienti sottoposti ad intervento combinato Trabectome + facoemulsificazione di cataratta ed impianto di IOL. La PIO media dei pazienti sottoposti a sola trabeculectomia ab interno passò da 25.9 ± 8.9 mmHg della visita pre-operatoria a 16.8 ± 2.8 mmHg della visita di controllo a due anni (riduzione della IOP del 35.1%). I pazienti sottoposti ad intervento combinato registrarono invece una riduzione percentuale della IOP media del 22.8% (passando da 19.3 ± 7.4 mmHg del baseline a 14.9 ± 4.9 mmHg a due anni). Nel complesso si osservò che ben il 62% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico raggiunse l'obiettivo terapeutico prefissato (riduzione della IOP di almeno il 20% e IOP finale ≤ 21 mmHg)⁸. Dal punto di vista della sicurezza il principale evento avverso associato all'uso di Trabectome è rappresentato dalla

**Fig. 1**

First generation iStent
(Courtesy of Glaukos)

iStent di prima generazione

Trabectome is the appearance of pressure spikes on the first postoperative day that can be easily managed with medical therapy alone^{4,6-8}. The onset of moderate hypoemia in the anterior chamber is observed in almost all patients submitted to surgery and resolves spontaneously in one week. No cases of choroidal detachment, hypotonia with athalamia, endophthalmitis or leakage occurred in the clinical studies cited⁴⁻⁸. Based on the clinical studies at our disposal, ab interno trabeculotomy performed with Trabectome seems to be a safe and effective procedure, although at present there are no comparative randomised studies to scientifically validate this theory.

iStent

iStent (Glaukos, Laguna Hills, CA, USA) is a hollow "L"-shaped titanium device that is 1 mm long and 0.3 mm high (Fig. 1). This implant is designed to be inserted into Schlemm's canal in order to create a direct passage between this structure and the anterior chamber. It is inserted using a dedicated inserter, with

comparsa di spikes pressori nella prima giornata post-operatoria che possono essere agevolmente gestiti tramite la sola terapia medica^{4,6-8}. La comparsa di modesto ipoema in camera anteriore si osserva in quasi tutti i pazienti sottoposti ad intervento e si risolve spontaneamente nel giro di una settimana. Negli studi clinici citati non si sono verificati casi di distacco di coroide, ipotonia con atalamia, endoftalmite o leakage⁴⁻⁸.

In base agli studi clinici a nostra disposizione la trabeculotomia ab interno mediante Trabectome appare essere una procedura sicura ed efficace ma al momento attuale mancano studi randomizzati comparativi che validino scientificamente questa ipotesi.

iStent

L'iStent (Glaukos, Laguna Hills, CA, USA) è un dispositivo cavo in titanio a forma di "L" con una lunghezza di 1 mm ed un'altezza di 0.3 mm (Fig. 1). Questo impianto è progettato per essere inserito all'interno del canale di Schlemm in modo da creare un passaggio diretto tra questa struttura e la camera anteriore. In merito al suo inserimento esso viene condotto tramite un



the long arm of the device penetrating into Schlemm's canal and the short arm projecting into the anterior chamber and permitting the outflow of aqueous humour. The rationale that underpins this implant is to allow aqueous humour to bypass the main site of resistance to flow that, in primary open-angle glaucoma, is the trabeculate⁹.

After the first pilot studies conducted by Spiegel in 2007 and 2008^{9,10}, and by Fea¹¹ in 2010, Samuelson¹² reported the results of the first multicentre study on a large patient population. The clinical trial was conducted on 240 eyes by comparing the efficacy of combined cataract + iStent implantation surgery vs. cataract surgery alone. At one year after surgery, 72% of patients submitted to combined surgery presented a mean IOP ≤ 21 mmHg without pharmacological therapy vs. 50% of patients submitted to cataract surgery alone. 66% of patients submitted to combined surgery also presented a reduction in IOP by at least 20% compared to the baseline value (without pharmacological therapy) vs. 48% of patients submitted to cataract surgery alone. The follow-up visit at two years confirmed that 61% of patients with iStent maintained a mean IOP ≤ 21 mmHg without topical therapy vs. 50% of patients subjected to phacoemulsification surgery alone¹³. In terms of safety, the iStent implant has a risk profile that is comparable to that of cataract surgery alone. The main surgical complications are poor positioning and early occlusion of the device that can be managed with simple observation or by resorting to secondary surgical procedures (Nd: YAG laser, Argon laser goniotomy or stent repositioning)⁹⁻¹⁴.

iStent Inject

iStent Inject (Glaukos, Laguna Hills, CA, USA) is the result of the evolution

apposito inseritore e prevede che il braccio lungo del dispositivo penetri all'interno del canale di Schlemm mentre il braccio corto dello stesso aggettava in camera anteriore permettendo il flusso di umor acqueo.

Il razionale che sta alla base di questo impianto è quello di permettere all'umor acqueo di superare la principale sede di resistenza al flusso che, nel glaucoma primario ad angolo aperto, è rappresentata dal trabecolato⁹.

Dopo i primi studi pilota di Spiegel del 2007 e 2008^{9,10} e di Fea¹¹ del 2010 è stato Samuelson¹² a riportare i risultati del primo studio multicentrico su vasto campione.

Lo studio clinico fu condotto su 240 occhi confrontando l'efficacia dell'intervento combinato di cataratta + impianto di iStent vs il solo intervento di cataratta.

Ad un anno dall'intervento il 72% dei pazienti sottoposti ad intervento combinato presentava una IOP media ≤ 21 mmHg senza terapia farmacologica contro il 50% dei pazienti sottoposti al solo intervento di cataratta. Il 66% dei pazienti sottoposti ad intervento combinato mostrava inoltre una riduzione della IOP di almeno il 20% rispetto al valore basale (senza terapia farmacologica) contro il 48% dei pazienti sottoposti al solo intervento di cataratta. Il follow-up a due anni ha confermato che il 61% dei pazienti con iStent manteneva una IOP media ≤ 21 mmHg senza terapia topica contro il 50% dei pazienti sottoposti al solo intervento di facoemulsificazione¹³.

Dal punto di vista della sicurezza l'impianto di iStent ha un profilo di rischio paragonabile a quello del solo intervento di cataratta. Le principali complicanze chirurgiche sono rappresentate dal mal posizionamento e dall'occlusione precoce del dispositivo che possono essere gestite con la semplice osservazione o con l'impiego di procedure chirurgiche secondarie (Nd:YAG laser, gonioplastica con Argon laser o riposizionamento dello stent)⁹⁻¹⁴.

Fig. 2



Fig. 2
iStent Inject
(Courtesy of Glaukos)

of the first generation iStent and consists of a straight hollow titanium device that is 0.36 mm long (Fig. 2). As with the previous model, the device must be implanted in the iridocorneal angle to obtain a direct transit of aqueous humour from the anterior chamber to Schlemm's canal. Unlike its predecessor, however, iStent Inject is implanted with a dedicated inserter that presents two preloaded devices and does not require a lateral movement for the correct implantation of the stent.

The presence of two preloaded stents (instead of only one) is due to the fact that various clinical trials have reported a greater pressure-reducing efficacy of the dual implant, compared to implantation of only one device.

In terms of efficacy,

Fernández-Barrientos reported a mean 27% reduction in IOP in patients submitted to combined cataract surgery + implantation of 2 iStent Inject vs. a 16% reduction in IOP in the control group that was submitted to cataract surgery alone (data at one year). Moreover, the mean number of

iStent Inject

L'iStent Inject (Glaukos, Laguna Hills, CA, USA) è nato dall'evoluzione dell'iStent di prima generazione e consiste in un device cavo in titanio di forma rettilinea dalla lunghezza di 0.36 mm (Fig. 2). Come per il precedente modello il device deve essere impiantato nell'angolo irido-corneale in modo da ottenere un passaggio diretto dell'umor acqueo dalla camera anteriore al canale di Schlemm. Diversamente dal suo predecessore l'iStent Inject viene tuttavia impiantato tramite un apposito inseritore che presenta due devices precaricati e non richiede un movimento laterale per il corretto impianto dello stent. La presenza di due stent precaricati (invece di uno solo) è dovuta al fatto che diversi studi clinici hanno dimostrato una maggior efficacia ipotonizzante del duplice impianto rispetto all'impianto di un solo device.

Dal punto di vista dell'efficacia Fernández-Barrientos ha dimostrato una riduzione media della IOP del 27% nei pazienti sottoposti ad intervento combinato di cataratta + impianto di 2 iStent Inject vs una riduzione della IOP del 16% del gruppo di controllo sottoposto al solo intervento di cataratta (dati ad un anno).



anti-glaucoma drugs was lower in the group submitted to iStent implantation (0.0) vs. the control group (0.7).¹⁵ Similar results were also obtained from the subsequent clinical trial conducted by Belovay in 2012¹⁶.

The safety profile of iStent Inject is entirely comparable to that of the first generation iStent, with the same main complications. The onset of incoercible hypertonus in a small series of patients with pigmentary glaucoma contraindicates the use of iStent Inject in this sub-population of patients, though further clinical studies are required in this regard¹⁷.

Gonioscopy-Assisted Transluminal Trabeculotomy (GATT)

GATT is a new surgical technique that was described for the first time by Grover in 2014¹⁸. This technique envisages the creation of two corneal incisions (one temporal and one superior/inferior nasal) through which a goniotome of circa 1-2 mm is created under gonioscopic guidance. A lighted microcatheter is then inserted into the distal end of Schlemm's canal (iTrack, Ellex, Adelaide, Australia). The microcatheter is pushed into Schlemm's canal for 360° or until its distal end re-appears inside the initially created goniotome. After intubating Schlemm's canal for 360°, the process continues by pulling the distal end of the microcatheter to mechanically remove the trabeculate and establish a direct communication between the anterior chamber and Schlemm's canal. All procedures described are carried out with the use of a viscoelastic substance that is removed at the end of surgery by means of the Irrigation/Suction handpiece. The efficacy of GATT was reported by Grover in a study involving 55 patients

Anche il numero medio di farmaci anti-glaucoma si è dimostrato inferiore nel gruppo sottoposto ad impianto di iStent (0.0) rispetto al gruppo di controllo (0.7)¹⁵. Risultati simili sono stati ottenuti anche dal successivo studio clinico di Belovay del 2012¹⁶.

Il profilo di sicurezza dell'iStent Inject è del tutto paragonabile a quello dell'iStent di prima generazione di cui condivide le stesse principali complicanze.

La comparsa d'ipertono incoercibile in una piccola serie di pazienti affetti da glaucoma pigmentario controindica l'impiego di iStent Inject in questa sottopopolazione di pazienti anche se sono necessari ulteriori studi clinici in merito¹⁷.

Gonioscopy-Assisted Transluminal Trabeculotomy (GATT)

La GATT è una nuova tecnica chirurgica che è stata descritta per la prima volta da Grover nel 2014¹⁸. Questa tecnica prevede la creazione di due incisioni corneali (una temporale ed una supero/infero-nasale) attraverso cui, sotto visualizzazione gonioscopica, viene creata una goniotomia circa 1-2 mm. Una volta creata la goniotomia si procede ad inserire all'interno del canale di Schlemm un microcatetere illuminato nella sua estremità distale (iTrack, Ellex, Adelaide, Australia). Il microcatetere viene spinto all'interno del canale di Schlemm per 360° ovvero finché la sua estremità distale non ricompare all'interno della goniotomia inizialmente creata. Una volta incannulato per 360° il canale di Schlemm si procede con il tirare l'estremità distale del microcatetere in modo da asportare meccanicamente il trabecolato e mettere in comunicazione diretta la camera anteriore con il canale di Schlemm. Tutte le procedure descritte vengono eseguite sotto viscoelastico che viene poi rimosso a fine intervento tramite

with POAG who were submitted to GATT, associated with cataract surgery, if necessary. A mean reduction of 7.7 ± 6.2 mmHg in IOP (equal to $30 \pm 20\%$) and a 0.9 ± 1.3 reduction in the mean number of anti-glaucoma drugs were recorded at 12 months after surgery¹⁸. GATT was also performed in a group of 35 patients who were previously submitted to other glaucoma surgery. In these patients it determined a reduction in mean IOP from 25.7 mmHg to 15.4 mmHg at 24 months, and a reduction in anti-glaucoma drugs from 3.2 to 2.0¹⁹.

The adverse event that is most often associated with GATT is hypoemia that, like the ab interno trabeculectomy performed with Trabectome, usually resolves spontaneously within one week. Other adverse events associated with GATT are hypotonus with athalamia (1 case out of 55 patients) and the onset of choroidal detachment (1 case out of 55 patients) that usually resolve within one month from surgery.

Excimer Laser Trabeculotomy (ELT)

ELT is a surgical technique that envisages selective photoablation of the trabeculate with subsequent formation of direct communication between the anterior chamber and Schlemm's canal. The energy for the photoablation of the trabeculate is provided by an XeCl laser with 308 μm wavelength and 1.2 mJ pulse energy²⁰. The laser probe is introduced into the anterior chamber by means of a corneal incision and is placed in direct contact with the trabeculate. After obtaining contact, the procedure continues with the emission of energy that determines the formation of photoablation spots (with 200 μm diameter). The number and size of the spots can be customised

manipolo Irrigazione/Aspirazione.

L'efficacia della GATT è stata riportata dallo stesso Grover in uno studio che ha coinvolto 55 pazienti affetti da POAG e sottoposti ad intervento di GATT eventualmente associato ad intervento di cataratta. A 12 mesi dall'intervento si è registrata una riduzione media della IOP di 7.7 ± 6.2 mmHg (pari al $30 \pm 20\%$) ed una riduzione del numero medio di farmaci anti-glaucoma di 0.9 ± 1.3 ¹⁸. La GATT è stata inoltre impiegata in un gruppo di 35 pazienti precedentemente sottoposti ad altra chirurgia per glaucoma nei quali ha determinato una riduzione della IOP media da 25.7 mmHg a 15.4 mmHg a 24 mesi ed una riduzione dei farmaci anti-glaucoma da 3.2 a 2.0¹⁹.

L'evento avverso che più frequentemente si associa alla GATT è l'ipoemia che, similmente alla trabeculectomia ab interno con Trabectome, solitamente si risolve spontaneamente entro una settimana. Altri eventi avversi associati alla GATT sono rappresentati dall'ipotono con atalamia (1 caso su 55 pazienti) e dalla comparsa di distacco di corioide (1 caso su 55 pazienti) che solitamente si risolvono entro un mese dall'intervento.

Excimer Laser Trabeculotomy (ELT)

L'ELT è una tecnica chirurgica che prevede la fotoablazione selettiva del trabecolato con conseguente formazione di una comunicazione diretta tra camera anteriore e canale di Schlemm. L'energia per ottenere la fotoablazione del trabecolato è fornita da un laser XeCl con lunghezza d'onda di 308 μm ed una pulse energy di 1.2 mJ²⁰. La sonda laser viene introdotta in camera anteriore tramite un'incisione corneale e viene posta a diretto contatto con il trabecolato. Una volta ottenuto il contatto si procede con l'emissione di energia che determina la formazione di spots di fotoablazione (di 200 μm di diametro); il numero e la



(the original technique envisages 8-10 spots at a distance of 500 μm from each other). Two laser probes can be used in this procedure, precisely the first one (AIDA, Glautech AG, Nurnberg, Germany) requires gonioscopic guidance, whereas the second one (AIDA, TUI-laser, Munich, Germany) does not require gonioscopy because the trabeculate can be directly seen by means of endoscopy.

In terms of pressure-reducing efficacy, Babighian compared ELT against the most conventional SLT treatment, and underscored a 29.6% reduction in mean IOP at two years in the ELT group vs. a 21% reduction in mean IOP in the SLT group. Even the success percentage (defined as an IOP reduction of at least 20% without pharmacological treatment) was higher in the group treated with ELT (53.3%), compared to the group submitted to SLT (40%)²¹. The studies conducted to date do not indicate any adverse effect worthy of note, thus defining a very high safety profile²⁰⁻²². Further clinical studies are, however, necessary to clarify the efficacy and safety profile of this technique.

Hydrus

Hydrus (Ivantis, Irvine, CA, USA) is a half-moon-shaped device with overall length 8 mm. It is made of a nickel-titanium alloy called Nitinol (Fig. 3). This device has a memory of shape, presents broad lateral apertures that allow the transit of aqueous humour, and has a small 1 mm proximal aperture that projects into the anterior chamber. The device is designed to be inserted into Schlemm's canal to broaden the lumen 4-5-fold, and prevent the collapse of the canal structure associated with the IOP increase²³. Hydrus is positioned, under gonioscopic guidance, by means

dimensione degli spots può essere customizzata (nella tecnica originale sono previsti 8-10 spots alla distanza di 500 μm l'uno dall'altro). Le sonde laser che possono essere impiegate in questa procedura sono due: la prima (AIDA, Glautech AG, Nurnberg, Germany) richiede una guida gonioscopica mentre la seconda (AIDA, TUI-laser, Munich, Germany) non richiede gonioscopia in quanto il trabecolato è direttamente visualizzabile per via endoscopica. Dal punto di vista dell'efficacia ipotonizzante Babighian ha comparato l'ELT al più tradizionale trattamento SLT ed ha evidenziato una riduzione della IOP media del 29.6% a due anni nel gruppo ELT vs una riduzione della IOP media del 21% nel gruppo SLT. Anche la percentuale di successo (definito come riduzione della IOP di almeno il 20% senza trattamento farmacologico) è risultata superiore nel gruppo trattato con ELT (53,3%) rispetto al gruppo sottoposto ad SLT (40%)²¹. Gli studi attualmente disponibili non indicano alcun effetto avverso degno di nota delineando pertanto un profilo di sicurezza molto elevato²⁰⁻²². Ulteriori studi clinici sono tuttavia necessari per chiarire il profilo di efficacia e sicurezza di questa tecnica.

Hydrus

L'Hydrus (Ivantis, Irvine, CA, USA) è un device di forma semilunare della lunghezza complessiva di 8 mm costituito da una lega di nichel-titanio detta Nitinol (Fig. 3). Questo device è dotato di memoria di forma, presenta ampie aperture laterali che consentono il passaggio di umor acqueo ed è dotato di una piccola apertura prossimale di 1 mm che aggetta in camera anteriore. Il device è progettato per essere inserito all'interno del canale di Schlemm in modo da ottenerne un allargamento del lume di 4-5 volte ed evitare il collasso della struttura

Fig. 3

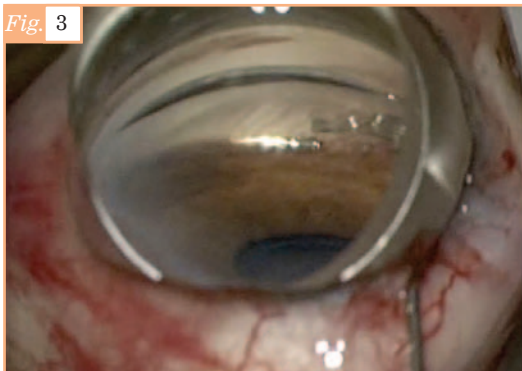


Fig. 3

Hydrus positioned inside Schlemm's canal

Hydrus posizionato all'interno del canale di Schlemm

of a preloaded inserter that is introduced into the anterior chamber through a corneal incision of 1-1.5 mm.

A recent randomised study compared the pressure-reducing efficacy of combined phacoemulsification cataract surgery + Hydrus implantation against the pressure-reducing efficacy of cataract surgery alone. In the group submitted to cataract surgery and Hydrus implantation, the mean IOP diminished from 26.3 ± 4.4 mmHg at baseline to 16.9 ± 3.3 mmHg at the follow-up visit at 24 months, whereas in the control group the mean IOP diminished from 26.6 ± 4.2 mmHg to 19.2 ± 4.7 mmHg. Patients submitted to Hydrus implantation also presented a reduction in IOP of at least 20% in 80% of cases vs. 46% of patients who were submitted to cataract surgery²⁴.

In the clinical trial conducted by Pfeiffer the implantation of Hydrus did not entail any variation in the risk profile, compared to the control group (phacoemulsification surgery and IOL implantation)²⁴.

In the study conducted by Gandolfi et al, the device was retrospectively compared to canalplasty surgery with a two year follow-up period. In the group submitted to canalplasty, IOP diminished from 26.0 ± 4.0 mmHg to 16.0 ± 2.0 mmHg, whereas in the group treated with Hydrus, IOP diminished from 24.0 ± 6.0 mmHg to 15.0 ± 3.0 mmHg

canalicolare associato all'aumento della IOP²³. L'Hydrus viene posizionato, sotto guida gonioscopica, grazie ad un inseritore precaricato che viene introdotto in camera anteriore attraverso un'incisione corneale di 1-1.5 mm.

Un recente studio randomizzato ha comparato l'efficacia ipotonizzante dell'intervento combinato di facoemulsificazione di cataratta + impianto Hydrus e l'efficacia ipotonizzante del solo intervento chirurgico per cataratta. Nel gruppo sottoposto ad intervento di cataratta ed impianto Hydrus la IOP media si è ridotta da 26.3 ± 4.4 mmHg del baseline a 16.9 ± 3.3 mmHg del controllo a 24 mesi mentre nel gruppo di controllo la IOP media si è ridotta da 26.6 ± 4.2 mmHg a 19.2 ± 4.7 mmHg.

I pazienti sottoposti ad impianto Hydrus hanno inoltre presentato una riduzione della IOP di almeno il 20% nell'80% dei casi vs il 46% dei pazienti sottoposti al solo intervento di cataratta²⁴.

Nello studio clinico di Pfeiffer l'impianto di Hydrus non ha comportato alcuna variazione del profilo di rischio rispetto al gruppo di controllo (intervento di facoemulsificazione ed impianto IOL)²⁴. Nello studio condotto da Gandolfi et al il dispositivo è stato retrospettivamente paragonato all'intervento di canaloplastica con un follow-up di due anni. Nel gruppo sottoposto a canaloplastica



Fig. 4

Fig. 4

Cypass positioned in the suprachoroidal space (gonioscopic view)

Cypass posizionato nello spazio sovracoroideale (visione gonioscopica)

without any statistically significant difference between the two procedures. The complete success in the group submitted to Hydrus was 33% vs. 50% in the group submitted to canalplasty. The failure percentage was respectively 9.5% in the group treated with Hydrus and 8.3% in the canalplasty group²⁵. Further clinical trials are required to clarify the efficacy and safety profile of this device.

CyPass

Unlike the above techniques that aim at increasing the aqueous humour flow through Schlemm's canal, CyPass (Transcend Medical, Menlo Park, CA, USA – Alcon, Basel, Switzerland) is a device designed to increase the outflow of aqueous humour through the suprachoroidal space (Fig. 4). The device is made of polyamide and presents an overall length of 6.35 mm with 510 µm external diameter. Its cylindrical shape envisages the presence of a proximal circular aperture that projects into the anterior chamber, and a distal aperture that allows the longitudinal aqueous humour outflow into the suprachoroidal space. Besides the distal and proximal apertures, the device presents microscopic holes in its lateral walls that allow the transversal aqueous humour outflow into the suprachoroidal space.

la IOP si è ridotta da 26.0±4.0 mmHg a 16.0±2.0 mmHg mentre nel gruppo trattato con Hydrus la IOP si è ridotta da 24.0±6.0 mmHg a 15.0±3.0 mmHg senza alcuna differenza statisticamente significativa tra le due procedure.

Il successo completo nel gruppo sottoposto ad Hydrus è stato del 33% vs il 50% del gruppo sottoposto a canaloplastica; la percentuale di fallimento è stata rispettivamente del 9,5% del gruppo con Hydrus e del 8,3% nel gruppo canaloplastica²⁵.

Ulteriori studi clinici sono necessari per chiarire il profilo di efficacia e sicurezza di questo device.

CyPass

Diversamente dalle tecniche sopradescritte che mirano ad aumentare il flusso di umor acqueo attraverso il canale di Schlemm, il CyPass (Transcend Medical, Menlo Park, CA, USA – Alcon, Basel, Switzerland) è un device progettato per aumentare il deflusso di umor acqueo attraverso lo spazio sovracoroideale (Fig. 4). Il device è costituito da Poliamide e presenta una lunghezza complessiva di 6.35 mm ed un diametro esterno di 510 µm. La sua forma cilindrica prevede la presenza di un'apertura circolare prossimale che aggetta in camera anteriore ed un'apertura distale che permette il deflusso longitudinale

CyPass is implanted under gonioscopic imaging of the angle with a dedicated preloaded inserter, which is introduced into the anterior chamber through a corneal incision of 1.5 mm. The correct positioning in the suprachoroidal space can be confirmed with an OCT examination of the anterior segment²⁶. A recent multicentre study confirmed the pressure-reducing efficacy of CyPass in the treatment of primary open-angle glaucoma. The study involved 65 subjects who were submitted to CyPass implantation. The mean IOP of the study group diminished from 24.5±2.8 mmHg to 16.4±5.5 mmHg at one year after the implant. Even the mean number of anti-glaucoma drugs diminished from 2.2±1.1 to 1.4±1.3. 27 A recent study with 2-year follow-up obtained similar results (37% reduction in IOP and reduction in the mean number of anti-glaucoma drugs from 2.0 to 1.1)²⁸.

The main adverse events associated with CyPass implantation include hypotonus (13.8%), progression of lens opacity at one year (12.2%), onset of pressure spikes in the first postoperative month (10.5%) and onset of persistent inflammation (4.4%)^{27,28}. As with the above devices, in this case too, further clinical trials are required to clarify the efficacy and safety profile of this product.

iStent Supra

iStent Supra (Glaukos, Laguna Hills, CA, USA) is the latest evolution of the devices produced by Glaukos but, unlike its predecessors, whose therapeutic targets are the trabeculate and Schlemm's canal, this device is designed to establish a direct communication between the anterior chamber and the suprachoroidal space (Fig. 5). The device presents a cylindrical shape and a slight curvature to better adapt to the anatomy of the ocular bulb.

dell'umor acqueo nello spazio sovracoroideale. Oltre alle aperture distale e prossimale il device presenta dei microfori nelle sue pareti laterali che consentono il deflusso trasversale di umor acqueo nello spazio sovracoroideale. L'impianto di CyPass avviene sotto visualizzazione gonioscopica dell'angolo grazie ad un apposito inseritore precaricato che viene introdotto in camera anteriore tramite un'incisione corneale di 1.5 mm. Il corretto posizionamento nello spazio sovracoroideale può essere confermato attraverso un esame OCT del segmento anteriore²⁶.

Un recente studio multicentrico ha confermato l'efficacia ipotonizzante di CyPass nel trattamento del glaucoma primario ad angolo aperto. Nello studio sono stati coinvolti 65 soggetti che sono stati sottoposti ad impianto di CyPass. La IOP media del gruppo in studio si è ridotta da 24.5±2.8 mmHg a 16.4±5.5 mmHg ad un anno dall'impianto; anche il numero medio di farmaci anti-glaucoma si è ridotto da 2.2±1.1 a 1.4±1.3²⁷. Un recente studio con follow-up di 2 anni ha ottenuto risultati simili (riduzione della IOP del 37% e riduzione del numero medio di farmaci antiglaucoma da 2.0 a 1.1)²⁸.

I principali eventi avversi correlati all'impianto di CyPass sono rappresentati dall'ipotono (13,8%), dalla progressione dell'opacità lenticolare ad un anno (12,2%), dalla comparsa di spikes pressori nel primo mese post-operatorio (10.5%) e dalla comparsa di infiammazione persistente (4,4%)^{27,28}. Come per i devices precedentemente descritti anche in questo caso sono necessari ulteriori trials clinici per chiarire il profilo di efficacia e sicurezza di questo prodotto.

iStent Supra

L'iStent Supra (Glaukos, Laguna Hills, CA, USA) rappresenta l'ultima evoluzione



It is made of a biocompatible polymer (polyethersulfone) combined with titanium and presents an overall length of 4 mm with 0.16-0.17 mm lumen. Its positioning procedure is the same as described for Cypass (ab interno approach with gonioscopic imaging of the angle).

There are currently few clinical trials on iStent Supra. In a clinical trial involving 73 patients with a follow-up period of 12 months, implantation of iStent Supra determined a reduction in mean IOP from 20.4 ± 4.8 mmHg at baseline to 13.2 mmHg at one year (combined with administration of Travoprost eye drops). Regarding safety, no adverse events worthy of note have occurred²⁹.

XEN Gel Implant

XEN Gel Implant (Allergan, Dublin, Ireland) is a device made of porcine collagen, 6 mm long, designed to determine a flow of aqueous humour from the anterior chamber to the subconjunctival space without the need to perform any dissection of the conjunctiva. The device is available in three formats that differ in terms of internal lumen size (45 μ m, 63 μ m or 140 μ m diameter), and is inserted in the iridocorneal angle under gonioscopic guidance. It is positioned in the angle with a dedicated preloaded inserter that is introduced into the anterior chamber through a corneal incision of about 1.5 mm to correctly direct the device in the subconjunctival space (the correct positioning is confirmed by the immediate formation of a conjunctival filtering bleb).

At present the only clinical trial with a large patient population was conducted by Sheybani in 2016, involving 49 patients with primary open-angle glaucoma and using the XEN implant with 140 μ m lumen. At one year after

dei devices prodotti da Glaukos ma, diversamente dai suoi predecessori che presentano come target terapeutico il trabecolato ed il canale di Schlemm, questo device mira a mettere in diretta comunicazione la camera anteriore con lo spazio sovracoroideale (Fig. 5).

Il device presenta forma cilindrica ed una leggera curvatura per meglio adattarsi all'anatomia del bulbo oculare, è prodotto in un polimero bio-compatibile (polyethersulfone) associato a titanio e presenta una lunghezza complessiva di 4 mm con un lume di 0.16-0.17 mm. Il suo posizionamento è del tutto simile a quello già descritto per Cypass (approccio ab interno con visualizzazione gonioscopica dell'angolo).

Al momento attuale sono presenti pochi studi clinici che abbiano interessato iStent Supra. In uno studio clinico che ha coinvolto 73 pazienti con un follow-up di 12 mesi l'impianto di iStent Supra ha determinato una riduzione della IOP media da 20.4 ± 4.8 mmHg del baseline a 13.2 mmHg ad un anno (in associazione alla somministrazione di Travoprost collirio). Per quanto riguarda la sicurezza non si sono verificati eventi avversi degni di nota²⁹.

XEN Gel Implant

Lo XEN Gel Implant (Allergan, Dublin, Ireland) è un device in collagene porcino della lunghezza di 6 mm progettato per determinare un flusso di umor acqueo dalla camera anteriore allo spazio sottocongiuntivale senza la necessità di eseguire alcuna dissezione della congiuntiva. Il device è disponibile in tre formati che differiscono tra loro per la dimensione del lume interno (45 μ m, 63 μ m o 140 μ m di diametro) e viene inserito nell'angolo irido-corneale sotto guida gonioscopica. Il posizionamento a livello dell'angolo avviene grazie ad un apposito inseritore precaricato che viene

Fig. 5

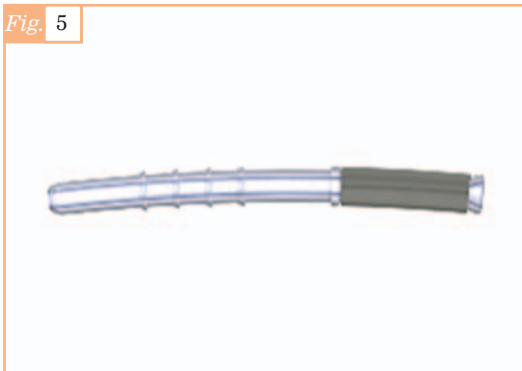


Fig. 5
iStent Supra
(Courtesy of Glaukos)

implantation of the device, the mean IOP of the study group diminished from 23.1 ± 4.1 mmHg to 14.7 ± 3.7 mmHg with a 36.4% percentage reduction in IOP. Despite a good degree of initial efficacy, 47% of operated patients were later submitted to the 'bleb' needling procedure within one year from implantation³⁰.

Sheybani does not report any adverse event worthy of note from his clinical trials³⁰. A larger number of clinical trials is required to clarify the efficacy and safety profile of this device.

Endocyclophotocoagulation (ECP)

This technique envisages the selective cyclophotocoagulation of variable portions of the anterior ciliary bodies by using an endoscopic probe (Endo Optiks, Little Silver, NJ, USA) connected to a 810 nm laser diode (Iridex Oculight, Mountain View, CA, USA). The procedure is performed through a corneal incision of 2.4 mm with direct endoscopic imaging of the ciliary bodies. The portion of the ciliary bodies to be photocoagulated is usually in the range of 270°-360° but can be customised by the operator.

In a randomised study that compared the pressure-reducing capacity of combined ECP surgery + cataract phacoemulsification

introdotta in camera anteriore attraverso un'incisione corneale di circa 1.5 mm e che permette di indirizzare correttamente il device nello spazio sottocongiuntivale (il corretto posizionamento è confermato dall'immediata formazione di una bozza filtrante congiuntivale).

Al momento attuale l'unico studio clinico con una certa numerosità campionaria è quello di Sheybani del 2016 che ha coinvolto 49 pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto e che ha impiegato lo XEN implant da 140 µm di lume. Ad un anno dall'impianto del device la IOP media del gruppo in studio si è ridotta da 23.1 ± 4.1 mmHg a 14.7 ± 3.7 mmHg con una riduzione percentuale della IOP del 36.4%. Nonostante una buona efficacia iniziale il 47% dei pazienti operati è stato successivamente sottoposto a needling di bozza entro un anno dall'impianto³⁰. Sheybani nella sua serie clinica non riporta alcun evento avverso degno di nota³⁰. Un maggior numero di studi clinici è necessario per chiarire il profilo d'efficacia e di sicurezza di questo device.

Endociclofotocoagulazione (ECP)

Questa tecnica prevede la ciclofotocoagulazione selettiva di porzioni variabili dei corpi ciliari anteriori tramite l'impiego di una sonda endoscopica



vs. phacoemulsification surgery alone, it surfaced that the combined procedure determines a reduction in mean IOP from 18.1 ± 3.0 mmHg (with a mean of 0.4 ± 0.7 drugs in use) to 16.0 ± 3.3 mmHg at 24 months, whereas phacoemulsification alone determines a reduction in mean IOP from 18.01 ± 3.0 to 17.3 ± 3.2 mmHg (with a mean of 2.0 ± 1.0 drugs in use)³¹. A subsequent study conducted in 2015 with a similar design reported a reduction in mean IOP in the ECP + cataract phacoemulsification group from 17.2 ± 4.8 mmHg to 14.7 ± 3.1 (with a mean of 0.2 ± 0.6 drugs in use) at three years vs. a reduction in mean IOP from 17.7 ± 4.4 mmHg to 15.5 ± 3.6 mmHg (with a mean of 1.3 ± 0.6 drugs in use) in the control group³².

In terms of safety, none of the two studies underscored statistically significant differences between the two study groups^{31,32}.

DISCUSSION

MIGS techniques are an important resource for the treatment of glaucoma as they can determine a significant reduction in intraocular pressure while maintaining a very low clinical risk profile. All these techniques can potentially revolutionise the current glaucoma treatment algorithm because, as a result of their scarce invasiveness and low risk of adverse events, they can be used to treat mild-moderate forms of glaucoma as an alternative to conventional medical therapy. Early surgical treatment might improve the management of glaucoma as it can reduce the events of failed therapeutic compliance, which are often recorded with conventional anti-glaucoma eyedrops.

Besides the low rate of adverse events, MIGS techniques present additional advantages, compared to conventional techniques, including repeatability,

(Endo Optiks, Little Silver, NJ, USA) collegata ad un diodo laser da 810 nm (Iridex Oculight, Mountain View, CA, USA).

La procedura viene condotta attraverso un'incisione corneale di 2.4 mm con visualizzazione diretta dei corpi ciliari per via endoscopica. La porzione dei corpi ciliari da fotocoagulare è solitamente compresa tra 270° - 360° ma può essere personalizzata dall'operatore.

In uno studio randomizzato che comparava il potere ipotonizzante dell'intervento combinato di ECP + phacoemulsificazione di cataratta vs il solo intervento di phacoemulsificazione è emerso che la procedura combinata determina una riduzione della IOP media da 18.1 ± 3.0 mmHg (con una media di 0.4 ± 0.7 farmaci in uso) a 16.0 ± 3.3 mmHg a 24 mesi mentre il solo intervento di phacoemulsificazione determina una riduzione della IOP media da 18.01 ± 3.0 a 17.3 ± 3.2 mmHg (con una media di 2.0 ± 1.0 farmaci in uso)³¹. Un successivo studio del 2015 con simile disegno ha evidenziato una riduzione della IOP media del gruppo ECP + phacoemulsificazione di cataratta da 17.2 ± 4.8 mmHg a 14.7 ± 3.1 (con una media di 0.2 ± 0.6 farmaci in uso) a tre anni vs una riduzione della IOP media da 17.7 ± 4.4 mmHg a 15.5 ± 3.6 mmHg (con una media di 1.3 ± 0.6 farmaci in uso) nel gruppo di controllo³².

Dal punto di vista della sicurezza nessuno dei due studi ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi in studio^{31,32}.

DISCUSSIONE

Le tecniche MIGS rappresentano un'importante risorsa per il trattamento del glaucoma in quanto sono in grado di determinare una significativa riduzione della pressione intraoculare mantenendo un bassissimo profilo di rischio clinico. Tutte queste tecniche possono potenzialmente rivoluzionare l'attuale

conjunctiva sparing and lack of a filtering bleb. All these characteristics might indicate MIGS as candidates for the new surgical gold standard for mild-moderate glaucoma therapy. However, MIGS currently present some important limitations, and especially the lack of a long-term follow-up study. Indeed, all studies at our disposal present a maximum follow-up period of 24-36 months versus the over ten-year follow-up periods recorded for conventional techniques. Moreover, the studies currently available present very small patient populations, and there is no direct comparison with conventional techniques, such as trabeculectomy and valve implants.

MIGS are a promising and interesting instrument for glaucoma therapy but additional clinical trials conducted on large patient populations with a prolonged follow-up period are currently required to understand their actual safety and efficacy profile.

algoritmo di trattamento del glaucoma in quanto, grazie alla loro scarsa invasività ed al basso rischio di eventi avversi, possono essere applicate per il trattamento di forme di glaucoma lieve-moderato in alternativa alla tradizionale terapia medica. Un trattamento chirurgico precoce potrebbe migliorare la gestione della malattia glaucomatosa in quanto in grado di ridurre i fenomeni di mancata aderenza terapeutica che spesso si registrano con i tradizionali colliri anti-glaucoma. Oltre al basso tasso di eventi avversi le tecniche MIGS presentano ulteriori vantaggi rispetto alle tecniche tradizionali tra cui la ripetibilità, il risparmio della congiuntiva e la mancanza di una bozza filtrante; tutte queste caratteristiche potrebbero candidare le MIGS a diventare il nuovo gold standard chirurgico della terapia del glaucoma lieve-moderato. Le MIGS allo stato attuale presentano tuttavia alcune importanti limitazioni tra cui la principale è la mancanza di un follow-up a lungo termine. Tutti gli studi a nostra disposizione presentano infatti un follow-up massimo di 24-36 mesi a fronte dei follow-up più che decennali delle tecniche tradizionali. Gli studi attualmente disponibili presentano inoltre una numerosità campionaria assai esigua e mancano di un confronto diretto con tecniche tradizionali quali la trabeculectomia e gli impianti valvolari. Le MIGS rappresentano un promettente ed interessante strumento di terapia del glaucoma ma al momento attuale sono necessari ulteriori studi clinici con ampia numerosità campionaria e follow-up protratto per comprenderne il reale profilo di sicurezza ed efficacia.



REFERENCES

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. *Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis*. *Ophthalmology* 2014 Nov;121(11):2081-90
2. Rulli E, Biagioli E, Riva I, et al. *Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA Ophthalmol* 2013 Dec;131(12):1573-82
3. Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, et al. *Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up*. *Am J Ophthalmol* 2012 May;153(5):804-14 e801
4. Minckler D, Baerveldt G, Ramirez MA, et al. *Clinical results with the Trabectome, a novel surgical device for treatment of open-angle glaucoma*. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:40-50
5. Ting JL, Damji KF, Stiles MC, Trabectome Study G. *Ab interno trabeculectomy: outcomes in exfoliation versus primary open-angle glaucoma*. *J Cataract Refract Surg* 2012 Feb;38(2):315-23
6. Minckler D, Mosaed S, Dustin L, Ms BF, Trabectome Study G. *Trabectome (trabeculectomy-internal approach): additional experience and extended follow-up*. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:149-59; discussion 159-60
7. Francis BA, Minckler D, Dustin L, et al. *Combined cataract extraction and trabeculotomy by the internal approach for coexisting cataract and open-angle glaucoma: initial results*. *J Cataract Refract Surg* 2008 Jul;34(7):1096-103
8. Jordan JF, Wecker T, van Oterendorp C, et al. *Trabectome surgery for primary and secondary open angle glaucomas*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* Dec 2013;251(12):2753-60
9. Spiegel D, Wetzell W, Haffner DS, Hill RA. *Initial clinical experience with the trabecular micro-bypass stent in patients with glaucoma*. *Adv Ther* 2007 Jan-Feb;24(1):161-70
10. Spiegel D, Garcia-Feijoo J, Garcia-Sanchez J, Lamielle H. *Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: preliminary analysis of treatment by cataract surgery and the iStent trabecular micro-bypass stent*. *Adv Ther* 2008 May;25(5):453-64
11. Fea AM. *Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: randomized double-masked clinical trial*. *J Cataract Refract Surg* 2010 Mar;36(3):407-12
12. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE, Group USiS. *Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract*. *Ophthalmology* 2011 Mar;118(3):459-67
13. Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE, iStent Study G. *Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up*. *J Cataract Refract Surg* 2012 Aug;38(8):1339-45
14. Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-Casa JM, Diaz-Valle D, Fernandez-Perez C, Garcia-Sanchez J, Garcia-Feijoo J. *Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: a long-term study*. *Br J Ophthalmol* 2012 May;96(5):645-49
15. Fernandez-Barrientos Y, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernandez-Perez C, Garcia Sanchez J. *Fluorophotometric study of the effect of the glaukos trabecular microbypass stent on aqueous humor dynamics*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Jul;51(7):3327-32
16. Belovay GW, Naqi A, Chan BJ, Rateb M, Ahmed, II. *Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat open-angle glaucoma*. *J Cataract Refract Surg* 2012 Nov;38(11):1911-17
17. Klamann MK, Gonnermann J, Pahlitzsch M, et al. *iStent inject in*

- phakic open angle glaucoma*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2015 Jun;253(6):941-47
18. Grover DS, Godfrey DG, Smith O, Feuer WJ, Montes de Oca I, Fellman RL. *Gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy, ab interno trabeculotomy: technique report and preliminary results*. Ophthalmology 2014 Apr;121(4):855-61
 19. Grover DS, Godfrey DG, Smith O, Shi W, Feuer WJ, Fellman RL. *Outcomes of Gonioscopy-assisted Transluminal Trabeculotomy (GATT) in Eyes With Prior Incisional Glaucoma Surgery*. J Glaucoma 2017 Jan;26(1):41-45
 20. Berlin MS, Rajacich G, Duffy M, Grundfest W, Goldenberg T. *Excimer laser photoablation in glaucoma filtering surgery*. Am J Ophthalmol 1987 May 15;103(5):713-14
 21. Babighian S, Caretti L, Tavolato M, Cian R, Galan A. *Excimer laser trabeculotomy vs 180 degrees selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma. A 2-year randomized, controlled trial*. Eye (Lond) 2010 Apr;24(4):632-38
 22. Toteberg-Harms M, Hanson JV, Funk J. *Cataract surgery combined with excimer laser trabeculotomy to lower intraocular pressure: effectiveness dependent on preoperative IOP*. BMC Ophthalmol 2013 Jun 24;13:24
 23. Johnstone MA, Grant WG. *Pressure-dependent changes in structures of the aqueous outflow system of human and monkey eyes*. Am J Ophthalmol 1973 Mar;75(3):365-83
 24. Pfeiffer N, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, et al. *A Randomized Trial of a Schlemm's Canal Microstent with Phacoemulsification for Reducing Intraocular Pressure in Open-Angle Glaucoma*. Ophthalmology 2015 Jul;122(7):1283-93
 25. Gandolfi SA, Ungaro N, Ghirardini S, Tardini MG, Mora P. *Comparison of Surgical Outcomes between Canaloplasty and Schlemm's Canal Scaffold at 24 Months' Follow-Up*. J Ophthalmol 2016;2016:3410469
 26. Saheb H, Ianchulev T, Ahmed, II. *Optical coherence tomography of the suprachoroid after CyPass Micro-Stent implantation for the treatment of open-angle glaucoma*. Br J Ophthalmol 2014 Jan;98(1):19-23
 27. Garcia-Feijoo J, Rau M, Grisanti S, et al. *Supraciliary Micro-stent Implantation for Open-Angle Glaucoma Failing Topical Therapy: 1-Year Results of a Multicenter Study*. Am J Ophthalmol 2015 Jun;159(6):1075-81 e1071
 28. Grisanti S, Margolina E, Hoeh H, et al. [Supraciliary microstent for open-angle glaucoma: clinical results of a prospective multicenter study]. Ophthalmologie 2014 Jun;111(6):548-52
 29. Gigon A, Shaarawy T. *The Suprachoroidal Route in Glaucoma Surgery*. J Curr Glaucoma Pract 2016 Jan-Apr;10(1):13-20
 30. Sheybani A, Dick HB, Ahmed, II. *Early Clinical Results of a Novel Ab Interno Gel Stent for the Surgical Treatment of Open-angle Glaucoma*. J Glaucoma 2016 Jul;25(7):e691-96
 31. Francis BA, Berke SJ, Dustin L, Noecker R. *Endoscopic cyclophotocoagulation combined with phacoemulsification versus phacoemulsification alone in medically controlled glaucoma*. J Cataract Refract Surg 2014 Aug;40(8):1313-21
 32. Siegel MJ, Boling WS, Faridi OS, et al. *Combined endoscopic cyclophotocoagulation and phacoemulsification versus phacoemulsification alone in the treatment of mild to moderate glaucoma*. Clin Exp Ophthalmol 2015 Aug;43(6):531-39



ANTI**B**ATTERICO PER LE INFEZIONI OCULARI



**PREZZO
AL PUBBLICO**

7,50€

**FLACONE DA 5 ml
RICETTA RIPETIBILE
FASCIA C**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VisuAb, 3 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di collirio contiene 3 mg di ofloxacin.
1 goccia contiene approssimativamente 0,10 mg ofloxacin.
Altri componenti: Benzalconio cloruro 0,025 mg/ml
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio Soluzione.
Soluzione chiara, di un pallido colore giallo/verde.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento topico delle infezioni oculari esterne come congiuntiviti batteriche e cheratiti, negli adulti e nei bambini, causati da organismi sensibili all'ofloxacin.
Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Instillare una goccia di VisuAb nel sacco congiuntivale dell'occhio affetto ogni 2/4 ore per i primi due giorni, successivamente una goccia 4 volte al giorno.
La durata del trattamento non deve superare i 14 giorni.
Se si sta utilizzando un altro agente topico, VisuAb deve essere somministrato ad almeno 15 minuti di distanza dall'altro agente.

Gli unguenti dovrebbero sempre essere applicati per ultimi.

Popolazione pediatrica

Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Popolazione anziana

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'ofloxacin, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

VisuAb non deve essere iniettato.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini al di sotto di un anno di età non sono state stabilite.

Se si manifesta una reazione allergica, interrompere il farmaco.

Durante il trattamento con colliri contenenti ofloxacin si deve evitare un'esposizione eccessiva alla luce del sole e ai raggi ultravioletti (ad es. lampade abbronzanti, solarium ecc.) a causa della potenziale fotosensibilità.

Durante il trattamento con ofloxacin per via oftalmica sono stati segnalati precipitati corneali, tuttavia non è stata stabilita una relazione causale.

Si deve considerare che l'uso di VisuAb collirio, a causa del passaggio rinofaringeo, può contribuire al verificarsi e al diffondersi di resistenza batterica all'ofloxacin. Come per altri antibiotici, l'uso prolungato può determinare la crescita di organismi resistenti.
Se l'infezione peggiora, o se non si notano miglioramenti entro un ragionevole periodo di tempo, interrompere l'uso di VisuAb e passare ad una terapia alternativa.

Usare VisuAb con cautela nei pazienti che hanno manifestato sensibilità ad altri agenti antibatterici chinoloni.

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (anafilattiche/anafilatoide), alcune a seguito della prima dose, in pazienti in trattamento con chinoloni per via sistemica, compresa ofloxacin. Alcune reazioni erano accompagnate da collasso cardiovascolare, perdita di coscienza, angioedema (incluso edema laringeo, faringeo o facciale), ostruzione delle vie aeree, dispnea, orticaria e prurito.

I dati sono molto limitati per stabilire efficacia e sicurezza di ofloxacin collirio 0,3% nel trattamento delle congiuntiviti nei neonati.

L'uso dell'ofloxacin collirio nei neonati con oftalmia dei neonati causata da *Neisseria gonorrhoeae* o da *Chlamydia trachomatis* non è raccomandato poiché non è stato valutato in questi pazienti.

Uso in pazienti anziani e nella popolazione pediatrica: non sono disponibili dati comparativi con dosi topiche negli anziani o nei pazienti pediatrici rispetto ad altre classi di età ma, considerando il minimo assorbimento sistemico, può essere utilizzata la stessa posologia.

Publicazioni cliniche e non cliniche hanno segnalato il verificarsi di perforazioni della cornea in pazienti con difetti persistenti dell'epitelio corneale o con ulcera corneale, quando trattati con antibiotici fluorochinoloni per via topica. Tuttavia, in molti casi erano presenti fattori confondenti significativi, inclusa l'età avanzata, la presenza di ampie ulcere, concomitanti condizioni oculari (ad es. occhio secco grave), malattie infiammatorie sistemiche (ad es. artrite reumatoide) e concomitante uso di steroidi oculari o farmaci antinfiammatori non steroidei. Ciononostante è necessario prestare cautela riguardo il rischio di perforazione corneale quando si utilizza il prodotto per trattare pazienti con difetti dell'epitelio corneale o ulcere corneali.

VisuAb contiene il conservante benzalconio cloruro, che può causare irritazione agli occhi e può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e scolorirle. L'uso di lenti a contatto non è raccomandato in pazienti in trattamento per infezioni dell'occhio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

È stato dimostrato che la somministrazione sistemica di alcuni chinoloni inibisce la clearance metabolica della caffeina e della teofillina. Studi di interazione tra farmaci condotti con ofloxacin somministrata per via sistemica hanno dimostrato che la clearance metabolica della caffeina e della teofillina non è significativamente influenzata dall'ofloxacin.

Sebbene siano stati riportati casi di aumentata prevalenza di tossicità al livello del SNC con la somministrazione sistemica di fluorochinoloni in concomitanza con antinfiammatori non steroidei (FANS), questo non è stato evidenziato negli studi condotti con FANS e ofloxacin somministrati per via sistemica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.

Gravidanza:

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati su donne in gravidanza. Poiché è stato dimostrato che i chinoloni sistemici causano artropatia negli animali immaturi, si raccomanda di non somministrare ofloxacin nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento:

Poiché l'ofloxacin e gli altri chinoloni assunti per via sistemica sono escreti nel latte materno con un potenziale rischio per i lattanti, si deve decidere se sospendere l'allattamento o l'assunzione del farmaco durante l'allattamento, considerando l'importanza del farmaco per la madre.

Fertilità:

Ofloxacin non influenza la fertilità nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Può verificarsi un momentaneo offuscamento della vista a seguito dell'instillazione del collirio. Non guidi veicoli o manovri macchine pericolose se la sua vista non è a fuoco.

4.8 Effetti indesiderati

Sistemi

Le reazioni avverse gravi che si manifestano dopo l'uso di ofloxacin per via sistemica sono rare e molti dei sintomi sono reversibili. Poiché una piccola quantità di ofloxacin è assorbita per via sistemica dopo la somministrazione topica, si possono verificare gli stessi effetti indesiderati segnalati con la via di somministrazione sistemica.

Per la classificazione della frequenza degli eventi avversi sono state utilizzate le seguenti categorie:

Molto comune ($\geq 1/10$)
Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Non Comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Molto raro ($< 1/10.000$)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario

Non Nota: reazioni di ipersensibilità inclusi segni e sintomi di allergia all'occhio (come ad esempio prurito dell'occhio e delle palpebre), reazione anafilattica (come ad esempio angioedema, dispnea, reazione anafilattica /shock, edema orofaringeo e della lingua), dermatite allergica.

Patologie del sistema nervoso

Non nota: Capogiro

Patologie dell'occhio

Comune: Irritazione dell'occhio; Fastidio oculare

Non nota: Cheratite; Congiuntivite; Visione offuscata; Fotofobia; Edema oculare; sensazione di corpo estraneo nell'occhio; aumento della lacrimazione; occhio secco; dolore oculare; iperemia oculare; edema periorbitale (incluso edema palpebrale).

Patologie gastrointestinali

Non nota: Nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, edema del viso

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio topico, lavare gli occhi con acqua.

Se si verificano effetti indesiderati sistemici a seguito dell'uso non corretto o di un overdose accidentale il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiinfettivi, fluorochinoloni, codice ATC: S01AE01

Meccanismo d'azione

L'Ofloxacin è un derivato dell'acido chinolonico e inibisce la DNA girasi batterica con effetto battericida.

Meccanismo di resistenza

Lo sviluppo della resistenza ai fluorochinoloni, da parte di batteri sensibili, si verifica generalmente a seguito di mutazione del gene *gyrA* che codifica la subunità A della DNA girasi. In aggiunta, l'efflusso attivo è responsabile di un basso livello di resistenza che può agire come primo step nelle selezioni della resistenza. La resistenza può insorgere attraverso un processo multistep con una serie di mutazioni successive che producono progressivamente un livello più alto di resistenza in modo graduale. Le specie con sensibilità borderline possono diventare resistenti con un singolo step di mutazione. La resistenza plasmidica è stata scoperta in *E. coli* e *Klebsiella*.

I batteri resistenti ad un fluorochinolone mostrano cross resistenza ad altri membri della classe dei chinoloni.

Breakpoints

Nello studio di resistenza menzionato di seguito batteri isolati erano classificati come suscettibili o resistenti in base alle raccomandazioni dell'European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Dove stabilito è stato utilizzato l'EUCAST epidemiological cut-off values (ECOFF), altrimenti è stato applicato l'EUCAST clinical breakpoints per gli agenti antibatterici somministrati per via sistemica:

	suscetibile	resistente	ECOFF
Staphylococcus spp.	" 1 mg/l	> 1 mg/l	≤ 1 mg/l
Streptococcus pneumoniae	" 0,125 mg/l	> 4 mg/l	≤ 4 mg/l
Haemophilus influenzae	" 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≤ 0,064 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≤ 0,25 mg/l
Enterobacteriaceae	" 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
Acinetobacter spp.	ND	ND	≤ 1 mg/l
Pseudomonas aeruginosa	ND	ND	≤ 2 mg/l
Enterococcus faecalis	ND	ND	≤ 4 mg/l
Escherichia coli	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
Klebsiella pneumoniae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
Klebsiella spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
Serratia spp.	" 0,5 mg/l	> 1 mg/l	" 1 mg/l

Spettro Antibatterico

Lo spettro antibatterico dell'ofloxacin include organismi anaerobi obbligati, organismi anaerobi facoltativi, organismi aerobi e altri tipi di organismi come ad esempio la clamidia. Si deve presumere che l'ofloxacin sia assorbita dopo somministrazione locale senza causare cambiamenti clinici o patologici.

La prevalenza di resistenza acquisita può variare localmente o nel corso del tempo. Pertanto, è importante avere l'informazione locale relativa alla resistenza, soprattutto per un adeguato trattamento di infezioni gravi. In caso di dubbio relativamente alla prevalenza di resistenza locale all'ofloxacin, deve essere consultato un esperto.

Particolarmente in caso di infezioni gravi o in caso di mancata efficacia deve essere condotta una diagnosi microbiologica con individuazione dell'agente eziologico della patologia e della sua sensibilità all'ofloxacin.

Nella tabella sottostante sono elencati i dati di sensibilità raccolti in uno studio sulla resistenza batterica con 1391 isolati di origine oculare (principalmente con un tampone esterno) da 31 centri tedeschi. I microrganismi aerobi elencati danno un'idea rappresentativa della causa delle infezioni batteriche in Germania. Si deve considerare che la distribuzione delle frequenze dei patogeni oftalmologicamente rilevanti non è identica negli altri paesi, ma simile. Per questo motivo i patogeni menzionati di seguito saranno la causa più frequente di infezioni batteriche anche negli altri paesi.

Specie normalmente sensibili (Tasso di resistenza "10 %)
Microorganismi Aerobici gram-positivi
Staphylococcus aureus (MSSA)
Microorganismi Aerobici gram-negativi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Enterobacter cloacae and Klebsiella pneumoniae)
Acinetobacter baumannii
Acinetobacter lwoffii
Moraxella catarrhalis

Specie in cui la resistenza acquisita può causare problemi nel trattamento (tasso di resistenza >10 %)
Microorganismi Aerobici gram-positivi
Staphylococcus aureus (MRSA)
Streptococcus pneumoniae
Coagulase-negative staphylococci
Enterococcus
Microorganismi Aerobici gram-negativi
Pseudomonas aeruginosa
Acinetobacter lwoffii
Moraxella catarrhalis

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio su volontari sani, le concentrazioni medie di ofloxacin riscontrata nel film lacrimale dopo 4 ore dalla somministrazione topica (9.2 µg/g) era più alta di 2 µg/ml, la concentrazione minima di ofloxacin necessaria per inibire il 90% dei ceppi batterici oculari (MIC90) in-vitro.

Le concentrazioni massime di ofloxacin nel siero dopo 10 giorni di somministrazione topica era di circa 1000 volte più bassa di quella riportata dopo la somministrazione orale di una dose standard di ofloxacin e non sono stati osservati effetti indesiderati sistemici imputabili alla somministrazione topica di ofloxacin.

5.3 Dati preclinici di sicurezza.

A dosi cliniche rilevanti somministrate per via oculare questo prodotto non ha dato problemi di tossicità nell'uomo. Test di induzione di mutazione genica grave, sia in vitro che in vivo sono risultati negative. Non ci sono studi a lungo termine di carcinogenicità negli animali. Non ci sono prove di effetti catarattogenici o co carattogenici.

L'ofloxacin non influenza la fertilità, o lo sviluppo peri e post natale e non è teratogena. Non è stato osservato nessun cambiamento degenerativo nelle articolazioni degli animali dopo somministrazione sistemica. Il danno della cartilagine articolare era dipendente dall'età e dal dosaggio (più giovane era l'animale maggiore era l'effetto). Quando somministrata per via sistemica, l'ofloxacin ha proprietà neurotossiche e induce anomalie reversibili nei test ad alto dosaggio. Come altri chinoloni, l'ofloxacin è fototossica negli animali quando utilizzata per via sistemica nel range terapeutico dell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Sodio cloruro
Acido cloridrico e idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura VisuAb non deve essere utilizzato per più di 4 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiore ai 25°C.

Conservare il contenitore nella scatola per proteggere il prodotto dalla luce.

In caso di scolorimento giallo/verdastro della soluzione il prodotto deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

VisuAb è fornito in un flacone contagocce in polietilene a bassa densità (LDPE) con tappo a vite (HDPE).

Ciascun flacone contiene 5 ml di VisuAb.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Visufarma S.p.A.
Via Canino, 21
00191 - Roma
Tel.: +39 (06) 3630-6818
Fax: +39 (06) 3630-6842
e-mail: info@visufarma.it

8. AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044623015 - 3 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE " 1 FLACONE DA 5 ML IN LDPE CON APPLICATORE CONTAGOCCE

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:

26/08/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

15/09/2016

**RELATIONSHIP BETWEEN CORNEAL PACHYMETRY AND PERIMETER
DAMAGE EVALUATED WITH GLAUCOMA STAGING SYSTEM***Rapporto tra pachimetria corneale e danno perimetrico valutato
con glaucoma staging system*

**Lorenzo Motta, Alberto Salicone, Giancarlo Arienzo, Gennaro Sepe,
Chiara De Martino, Arturo Napoli, Mario Salvatore Motta**
P.O. San Leonardo - Struttura Complessa di Oculistica
Viale Europa, 80053 Castellammare di Stabia (NA)

ABSTRACT

Scope: to evaluate the association between corneal pachymetry and visual field progression in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

Basic procedures: retrospective, comparative case series. The Glaucoma Staging System (GSS) and pachymetric data from the right eyes of 168 patients with POAG and medically controlled intraocular pressure (IOP < 20 mmHg) were retrospectively analyzed. Exclusion criteria were laser or surgical ocular treatments and a follow-up period inferior to 4 years. Central corneal thickness (CCT) was determined by ultrasound pachymetry. The patients were split in two groups (group 1 < 540 micron; group 2 > or =540 micron). For each eye the stage of defect at baseline and at final follow-up were assessed using GSS. Statistical test of χ^2 was used to analyze data.

Results: 89 females (52.3%) and 79 males (47.7%) were included in our study. The mean age was 58.8 ± 8.7 years (range 42-79). Considering the total number of patients, mean follow-up period was 4.6 ± 0.5 years. Mean CCT was 526.7 ± 10.4 microns in group 1 (84 patients) and 576.2 ± 32.7 microns in group 2 (84 patients).

RIASSUNTO

Obiettivi: valutare l'associazione tra pachimetria corneale e progressione del campo visivo in pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto (POAG).

Procedure di base: analisi retrospettiva, studio comparativo. Il Glaucoma Staging System (GSS) e i dati pachimetrici appartenenti agli occhi destri di 168 pazienti con POAG e pressione intraoculare controllata farmacologicamente (IOP <20 mmHg) sono stati analizzati retrospettivamente. I criteri di esclusione sono stati: progressi trattamenti chirurgici o parachirurgici oculari ed un periodo di follow-up inferiore a 4 anni. Lo spessore corneale centrale (CCT) è stato determinato mediante pachimetria ad ultrasuoni.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi (gruppo 1 <540 micron; gruppo 2 > o = 540 micron). Per ogni occhio lo stadio al basale e al follow-up finale sono stati valutati utilizzando il GSS. Il test statistico del Chi-quadrato (χ^2) è stato utilizzato per analizzare i dati.

Risultati: 89 femmine (52,3%) e 79 maschi (47,7%) sono stati inclusi nel nostro studio. L'età media era $58,8 \pm 8,7$ anni (range 42-79). Il follow-up medio considerando la totalità dei pazienti è stato $4,6 \pm 0,5$ anni. La CCT media era $526,7 \pm 10,4$ micron nel gruppo 1 (84 pazienti) e $576,2 \pm 32,7$ micron nel gruppo 2 (84 pazienti). Nel gruppo 1 la stadiazione glaucoma al

**CORRESPONDING
AUTHOR**

Alberto Salicone
P.O. San Leonardo
Struttura Complessa
di Oculistica
Viale Europa,
80053 Castellammare
di Stabia (NA)
oculistica.sanleonardo@virgilio.it

KEY WORDS

Glaucoma, Pachymetry,
Perimetry

PAROLE CHIAVE

Glaucoma, Pachimetria,
Perimetria



In group 1 baseline glaucoma stage was the following: 66 patients (78.5%) at GSS 1 and 18 patients (21.5%) at GSS 2. In group 2, 70 patients (83.3%) were at GSS 1 and 14 patients (16.7%) at GSS 2. There was no significant difference for initial glaucoma stage between the two groups ($p=0.3$). At the final follow-up 39 patients (46.4%) of group 1 were stable while GSS worsened in 45 patients (53.6%); in group 2 GSS had no progression in 64 patients (76.1%), while it progressed in 20 patients (23.9%). There was a statistically significant difference for final GSS stage which was worse in group 1 than in group 2 ($p<0.001$). Considering all eyes, at the final follow-up, 103 patients (61.3%) had stable GSS parameters, 65 patients (38.7%) progressed in their GSS stage. Among these 65 patients, 45 cases (69.2%) belonged to group 1 and only 20 (30.8%) to group 2. Eyes with a final GSS3 were 7/84 (8.4%) in group 1 and 5/84 (6.1%) in group 2 ($p=0.6$).

Conclusions: in our study CCT did not significantly correlate with glaucomatous damage at presentation. In medically controlled primary open-angle glaucoma, visual field progression evaluated with GSS was significantly associated with thinner CCT. In more advanced glaucoma stages CCT might not play a role.

INTRODUCTION

Central corneal thickness (CCT) assessment is important in glaucoma management for several reasons. CCT is a proven strong risk factor for conversion from ocular hypertension (OHT) to primary open-angle glaucoma (POAG)¹. CCT can have a significant effect on intraocular pressure (IOP) measured with Goldmann's applanation tonometry^{2,3,4}, and

basale era la seguente: 66 pazienti (78,5%) al GSS 1 e 18 pazienti (21,5%) al GSS 2. Nel gruppo 2, 70 pazienti (83,3%) erano al GSS 1 e 14 pazienti (16,7%) al GSS 2. Non vi era differenza statisticamente significativa per quanto riguarda lo stadio GSS iniziale tra i due gruppi ($p = 0.3$). Al follow-up finale, 39 pazienti (46,4%) del gruppo 1 avevano mantenuto un GSS stabile, mentre il GSS era peggiorato in 45 pazienti (53,6%); nel gruppo 2 il GSS non aveva avuto progressione in 64 pazienti (76,1%), mentre era progredito in 20 pazienti (23,9%). Vi era una differenza statisticamente significativa per la fase finale del GSS nel senso che quest'ultima risultava peggiore nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2 ($p < 0.001$). Considerando tutti gli occhi, al follow-up finale, 103 pazienti (61,3%) avevano parametri GSS stabili, 65 pazienti (38,7%) erano peggiorati. Tra questi 65 pazienti, 45 casi (69,2%) appartenevano al gruppo 1 e solo 20 (30,8%) al gruppo 2. Gli occhi con un GSS3 finale erano 7/84 (8,4%) nel gruppo 1 e 5/84 (6,1%) nel gruppo 2 ($p=0.6$).

Conclusioni: nel nostro studio la CCT non era risultata correlata in modo significativo con il danno glaucomatoso al momento della presentazione.

Nel glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) farmacologicamente controllato, la progressione del campo visivo valutata con il GSS era significativamente associata con una CCT più bassa.

In caso di stadi di glaucoma più avanzati la CCT potrebbe non avere alcuna influenza.

INTRODUZIONE

La valutazione dello spessore corneale centrale (CCT) è importante nella gestione del glaucoma per diversi motivi. La CCT ha dimostrato di essere un forte fattore di rischio per la conversione da ipertensione oculare (OHT) a glaucoma primario ad angolo aperto (POAG)¹. La CCT può influenzare in modo significativo la

Fig. 1

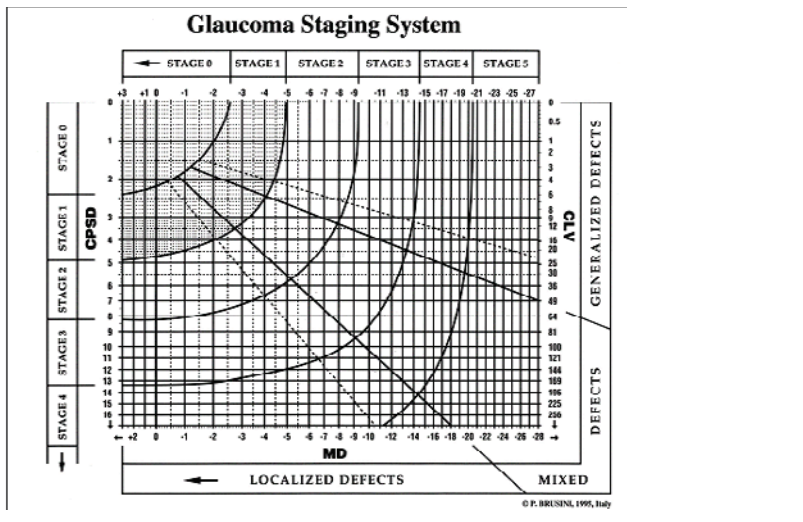
Fig. 1
Graphic GSS

Grafico GSS

is also useful to define glaucoma therapy. Many studies have reported that progression of the visual field in patients with POAG was significantly associated with a thinner CCT^{5,6,7,8}. Standard automated perimetry (SAP) is still the accepted technique to quantify glaucoma-related damage. The Glaucoma Staging System (GSS) was introduced in 1996 to provide standardised classification of perimeter results. It is based on two main global perimeter indices (Mean Deviation [MD] and Corrected Pattern Standard Deviation [CPSD], or Corrected Loss Variance [CLV]) that are placed in a Cartesian graph with intervals decreasing from left to right and from top to bottom⁹ (Fig. 1). The scope of our study was to assess the association between corneal pachymetry and visual field progression in patients with pharmacologically compensated POAG.

METHOD

Clinical records of patients reporting to our clinic in the period 2008-2010 were subjected to retrospective analysis. 168 patients met the inclusion criteria of POAG with target IOP <20

misurazione della pressione intraoculare (IOP) ottenuta mediante tonometria ad appianazione di Goldmann^{2,3,4}, ed è anche utile per stabilire la terapia del glaucoma. In molti studi la progressione del campo visivo in pazienti con POAG era significativamente associata con una CCT più sottile^{5,6,7,8}. La perimetria standard automatizzata (SAP) è ancora la tecnica accettata per quantificare il danno glaucomatoso. Nel 1996, il Glaucoma Staging System (GSS) è stato introdotto con l'intento di fornire una classificazione standardizzata dei risultati perimetrici. Si basa su due principali indici perimetrici globali (Deviazione media [MD] e Deviazione Standard Pattern Corretta [CPSD], o Perdita di Varianza Corretta [CLV]), disposti su di un grafico cartesiano, in cui gli intervalli diminuiscono andando da sinistra a destra e dall'alto verso il basso⁹. (Fig. 1) Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'associazione tra pachimetria corneale e progressione del campo visivo nei pazienti con POAG in compenso farmacologico.

METODOLOGIA

Le cartelle cliniche dei pazienti afferiti al nostro ambulatorio tra il 2008 e il 2010 sono state analizzate retrospettivamente.



mmHg obtained pharmacologically, 4 to 5-year follow-up and negative history of past ocular surgical or parasurgical treatments. Glaucoma Staging System (GSS) data and CCT values were only recorded for the right eye of each patient. In fact, for pathological conditions, whose onset is equally probable in both eyes, analyses based on the selection of only one eye or on randomised selection are statistically equivalent. CCT was measured with ultrasound pachymetry. Patients were divided into 2 groups with 84 eyes with pachymetry <540 micron (group 1) and 84 eyes with pachymetry >0 = 540 micron (Group 2). GSS stage at baseline and at the final follow-up visit was assessed for every eye. Differences in GSS stage at the first and at the final visit were assessed using the Chi square test (χ^2). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Epidemiological data is illustrated in Table 1. The study enrolled 89 females (52.3%) and 79 males with mean age 58.8 ± 8.7 years (range 42-79). Considering the total number of patients, the mean follow-up period was 4.6 ± 0.5 years. The mean CCT was 526.7 ± 10.4 micron for group 1 (84 patients) and 576.2 ± 32.7 micron for group 2 (84 patients). In group 1, glaucoma staging recorded 66 patients (78.5%) at GSS 1 and 18 patients (21.5%) at GSS 2. In group 2, 70 patients (83.3%) were at GSS 1 and 14 patients (16.7%) at GSS 2. There was no statistical significance in the difference in glaucoma staging at baseline between the two groups ($p = 0.3$). The results are schematically presented in Table 1. At the final follow-up visit, 39 patients (46.4%) in group 1 were stable, whereas the GSS stage

168 pazienti rispettavano i criteri di inclusione: POAG con IOP target <20 mmHg ottenuta farmacologicamente, follow-up compreso tra 4 e 5 anni ed anamnesi negativa per progressi trattamenti chirurgici o parachirurgici oculari. I dati provenienti dal Glaucoma Staging System (GSS) e i valori di CCT sono stati registrati solo per l'occhio destro di ciascun paziente; infatti, per quelle condizioni patologiche egualmente probabili in entrambi gli occhi, le analisi basate sulla selezione di un solo occhio oppure sulla selezione randomizzata risultano statisticamente equivalenti. La CCT è stata misurata con pachimetria ad ultrasuoni. I pazienti sono stati divisi in modo che 84 occhi avevano una pachimetria <540 micron (gruppo 1) e 84 occhi con pachimetria > 0 = 540 micron (Gruppo 2). Per ogni occhio sono stati valutati lo stadio GSS al basale e al follow-up finale. Le differenze nello stadio GSS alla prima e alla visita finale sono state valutate utilizzando il test del Chi-quadrato (χ^2). La significatività statistica è stata stabilita al valore $p < 0.05$.

RISULTATI

I dati epidemiologici sono illustrati nella tabella 1. Vi erano 89 femmine (52,3%) e 79 maschi. L'età media dei pazienti era $58,8 \pm 8,7$ anni (range 42-79). Il follow-up medio considerando la totalità dei pazienti è stato $4,6 \pm 0,5$ anni. La CCT media era $526,7 \pm 10,4$ micron per il gruppo 1 (84 pazienti) e $576,2 \pm 32,7$ micron per il gruppo 2 (84 pazienti). Nel gruppo 1 la stadiazione glaucoma è stata la seguente: 66 pazienti (78,5%) al GSS 1 e 18 pazienti (21,5%) al GSS 2. Nel gruppo 2, 70 pazienti (83,3%) erano al GSS 1 e 14 pazienti (16,7%) al GSS 2. Non vi era significatività statistica nella differenza di stadiazione glaucoma al basale tra i due gruppi ($p = 0.3$). I risultati sono mostrati

Tab. Epidemiological data and results

I Dati epidemiologici e risultati

168 EYES/OCCHI:			
84 (Group 1)		84 (Group 2)	
SEX: Male 79 – Female 89			
SESSO: Maschi 79 – Femmine 89			
MEAN AGE (years): 58.8 ± 8.7			
ETA' MEDIA (anni)			
MEAN CCT GROUP 1 (micron): 526.7 ± 10.4			
CCT MEDIA GRUPPO 1			
MEAN CCT GROUP 2 (micron): 576.2 ± 32.7			
CCT MEDIA GRUPPO 2 (micron)			
BASELINE GSS:			
	GSS1		GSS2
GROUP 1	66 pts. (78.5%)		18 pts. (21.5%)
GROUP 2	70 pts. (83.3%)		14 pts. (16.7%)
	(p = 0.3)		
FINAL GSS:			
	GSS1	GSS2	GSS3
GROUP 1	39 pts. (46.4%)	38 pts. (45.2%)	7 pts. (8.4%)
GROUP 2	64 pts. (76.1%)	15 pts. (17.8%)	5 pts. (6.1%)
	(p <0.001)		
MEAN FOLLOW-UP (years): 4.6 ± 0.5			
FOLLOW-UP MEDIO (anni): 4,6± 0,5			

had worsened in 45 patients (53.6%); in group 2, the GSS stage presented no progression in 64 patients (76.1%), whereas it had progressed in 20 patients (23.9%). The final follow-up visit found a statistically significant difference in GSS stage progression between group 1 and group 2 (p <0.001). Considering all the eyes, at the final follow-up visit, 103 patients (61.3%) had stable GSS parameters, and 65 patients (38.7%) presented a worsened GSS stage. Of these 65 patients, 45 cases (69.2%) belonged to group 1 and only 20 (30.8%) to group 2. Eyes with final GSS3 were 7/84 (8.4%) in group 1 and 5/84 (6.1%) in group 2 (p=0.6) (Fig. 2).

DISCUSSION

CCT is widely accepted as a key parameter for the assessment of patients with POAG. Many authors have described the correlation between CCT and glaucoma-related

schematicamente nella tabella 1: al follow-up finale 39 pazienti (46,4%) del gruppo 1 erano rimasti stabili, mentre lo stadio GSS era peggiorato in 45 pazienti (53,6%); nel gruppo 2 lo stadio GSS non aveva evidenziato progressione in 64 pazienti (76,1%), mentre era progredito in 20 pazienti (23,9%). Al follow-up finale c'era una differenza statisticamente significativa per la progressione dello stadio GSS tra il gruppo 1 e gruppo 2 (p <0.001). Considerando tutti gli occhi, al follow-up finale, 103 pazienti (61,3%) avevano parametri GSS stazionari, 65 pazienti (38,7%) mostravano un peggioramento della stadiazione GSS. Tra questi 65 pazienti, 45 casi (69,2%) appartenevano al gruppo 1 e solo 20 (30,8%) al gruppo 2. Gli occhi con un GSS 3 finale erano 7/84 (8,4%) nel gruppo 1 e 5/84 (6,1%) nel gruppo 2 (p=0.6) (Fig. 2).

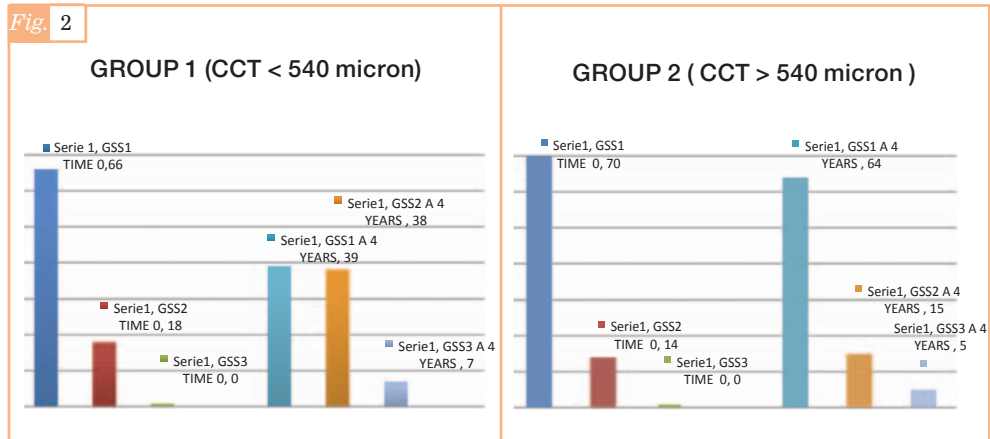
DISCUSSIONE

La CCT è universalmente accettata come un parametro importante per la valutazione



Fig. 2
Comparison of patients assessed by GSS stage at time 0 and after 4 years, differentiated by CCT

Confronto tra pazienti valutati secondo lo stadio GSS al tempo 0 e dopo 4 anni, differenziati secondo CCT



damage or progression both in POAG and in ocular hypertension¹⁰⁻²³. The major part of the studies measured CCT with ultrasound pachymetry, as in our case. Mean IOP is the only currently consolidated modifiable risk factor for the progression of glaucoma-related damage, and multiple randomised clinical trials have provided evidence that the reduction in intraocular pressure slows down visual field deterioration in glaucoma patients¹⁷⁻¹⁹. In the Early Manifest Glaucoma Trial, which analysed the effect of immediately reducing IOP on the progression of open-angle glaucoma, progression velocity in treated patients was 45%²⁰. Our progression rate was 38.7%, though we considered a smaller patient population. All patients in our study had pharmacologically controlled IOP for the entire follow-up period; hence, the probability of visual field progression was independent from this factor. Several randomised multicentre clinical trials have identified IOP-independent risk factors for glaucoma progression. They include elderly age, high cup-disc ratio, peripapillary atrophy of the beta zone, low corneal hysteresis, and pseudoexfoliation syndrome. A thin central cornea is a risk factor for conversion to glaucoma

dei pazienti con POAG. Molti autori hanno descritto la correlazione tra CCT e danno o progressione glaucomatosa sia nel POAG che nell'ipertensione oculare¹⁰⁻²³. Nella maggior parte degli studi la CCT è stata misurata mediante pachimetria ad ultrasuoni come nel nostro caso. La IOP media è l'unico, ormai consolidato, fattore di rischio modificabile per la progressione del danno glaucomatoso, e molteplici studi clinici randomizzati hanno dimostrato che l'abbassamento della pressione intraoculare rallenta il deterioramento del campo visivo in pazienti affetti da glaucoma¹⁷⁻¹⁹. Nell'Early Manifest Glaucoma Trial, che ha analizzato l'effetto di ridurre immediatamente la IOP sulla progressione del glaucoma ad angolo aperto, la velocità di progressione dei pazienti trattati è stata del 45%²⁰. Il nostro tasso di progressione è stato del 38,7%, anche se abbiamo preso in considerazione un campione più ridotto. Tutti i pazienti del nostro studio avevano una IOP controllata farmacologicamente attraverso tutto il periodo di follow-up in modo che la probabilità di progressione del campo visivo era indipendente da tale fattore. Diversi studi clinici randomizzati multicentrici hanno identificato i fattori di rischio IOP-indipendenti per la progressione glaucomatosa. Essi comprendono l'età avanzata, un elevato rapporto cup-disc, atrofia della

in patients with ocular hypertension, but the ratio between central corneal thickness and glaucoma progression remains uncertain¹¹⁻¹⁹. In a prospective observational study involving 861 eyes of normal patients, patients with ocular hypertension and patients with POAG, Jonas et al¹⁹ reported that the development or progression of visual field defects was statistically independent from central corneal thickness. Conversely, in a retrospective multicentre study of a cohort of 230 patients presenting ocular hypertension with 5 year follow-up, Konstas²¹ observed that patients with thin corneas most often progressed to full-blown glaucoma. In a retrospective study, Hong et al¹² evaluated the association of central corneal thickness (CCT) and visual field progression in patients with chronic primary closed-angle glaucoma (CPACG) with low intraocular pressure (IOP). A total number of 163 eyes with IOP <18 mmHg were included in the study. The patient population was divided into two groups based on the CCT value. The authors describe that patients with CPACG with a thinner cornea present a higher risk of visual field progression, though they maintain a low IOP after therapy. Viswanathan et al⁵ examined 163 eyes of 163 glaucoma patients who were treated with medical therapy and monitored for 6.8 ± 1.8 years. At the initial follow-up visit a thinner CCT was associated with more advanced damages, and the eyes that progressed had a lower CCT than the eyes that showed no progression. In a case-controlled retrospective study, Kim et al⁶ included 88 patients with primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, pigmentary glaucoma, or normal-

zona beta peripapillare, diminuzione dell'isteresi corneale, e la sindrome da pseudoesfoliazione. Una cornea centrale sottile è un fattore di rischio per la conversione a glaucoma di pazienti con ipertensione oculare, ma il rapporto tra spessore corneale centrale e progressione glaucomatosa rimane incerto¹¹⁻¹⁹. In uno studio osservazionale prospettico su 861 occhi di pazienti normali, ipertesi oculari e affetti da POAG, Jonas et al¹⁹ hanno dimostrato che lo sviluppo o la progressione di difetti del campo visivo era statisticamente indipendente dallo spessore corneale centrale. Al contrario, in un'analisi retrospettiva, multicentrica, di una coorte di 230 pazienti ipertesi oculari con 5 anni di follow-up, Konstas²¹ ha trovato che i pazienti con cornee sottili più spesso progredivano a glaucoma conclamato. In uno studio retrospettivo Hong et al¹² hanno valutato l'associazione di spessore centrale della cornea (CCT) e progressione del campo visivo in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso primario cronico (CPACG) con bassa pressione intraoculare (IOP); un totale di 163 occhi e IOP <18 mmHg sono stati inclusi nello studio; sulla base del valore CCT, il campione è stato suddiviso in due gruppi; gli autori descrivono che i pazienti con CPACG con una cornea più sottile sono a maggior rischio di progressione del campo visivo, anche se mantengono una IOP bassa dopo terapia. Viswanathan et al⁵ hanno esaminato 163 occhi di 163 pazienti glaucomatosi trattati con terapia medica e seguiti per $6,8 \pm 1,8$ anni; al follow-up iniziale una più sottile CCT era associata a danni più avanzati e gli occhi che progredivano avevano una CCT inferiore rispetto agli occhi che non mostravano progressione. Kim et al⁶ in uno studio retrospettivo caso-controllo hanno incluso 88 pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto, glaucoma pseudoesfoliativo,



tension glaucoma who were monitored for a mean period of 8 years. Cases presenting progression were compared by race, diagnosis, age and pachymetry against progression-free controls. Patients with thin corneas had a greater probability of aggravation than those with thicker CCT, and the CCT was the only identified risk factor that was significantly associated with visual field progression. Iester²² too, in a retrospective study conducted in 2012 on both eyes of 794 glaucoma patients concluded that more severe damage was associated with the eye presenting thinner CCT than the contralateral one. There is no formula to calculate the risk of glaucoma progression starting from a set of initial data. GSS is currently the only method that provides an immediate and reliable classification both of the gravity and type of visual field defects, using 30-2 / 24-2 Zeiss-Humphrey tests or G1 / G1X / G2 Octopus programmes. Several studies have proven that it is useful both in clinical practice and in research, and it can help to monitor defect progression in the course of time⁹. We also appreciated that GGS was useful to classify glaucoma-related damage, using the 24-2 Zeiss-Humphrey test. All our patients included in the baseline follow-up were within GSS 2, though the major part of them was at GSS 1. Cases with a lower initial pachymetric value had a significantly higher probability of progression of their initial GSS stage, as indicated by the above authors. In the analysis of the final GGS subgroups, it was interesting to note that the number of eyes that had reached GSS 3 was identical in the two groups compared ($p=0.6$), underscoring the fact that a lower baseline pachymetric value

glaucoma pigmentario, o glaucoma a tensione normale, seguiti per una media di 8 anni; i casi con progressione sono stati confrontati per razza, diagnosi, età e pachimetria con i controlli che non avevano avuto progressione. I pazienti con cornee sottili avevano una maggiore probabilità di peggiorare rispetto a quelli con CCT più spessa e la CCT è stato l'unico fattore di rischio identificato che era significativamente associato con la progressione del campo visivo. Anche Iester²² in uno studio retrospettivo del 2012 condotto su entrambi gli occhi di 794 pazienti glaucomatosi concludeva che un danno più severo era associato all'occhio con CCT più sottile rispetto a quello controlaterale. Non esiste una formula con cui calcolare il rischio di progressione glaucomatosa a partire da una serie di dati iniziali. Il GSS è attualmente l'unico metodo che fornisce all'utente una classificazione immediata e affidabile sia della gravità che del tipo di difetti del campo visivo, utilizzando i test 30-2 / 24-2 Zeiss-Humphrey o i programmi G1 / G1X / G2 Octopus. Vari studi hanno dimostrato che è utile sia nella pratica clinica che nella ricerca e può aiutare a monitorare la progressione difetto nel corso del tempo⁹. Abbiamo anche apprezzato l'utilità del GGS per classificare i danni del glaucoma, utilizzando il 24-2 Zeiss-Humphrey test. Tutti i nostri pazienti inclusi al follow-up basale si trovavano entro il GSS 2, anche se la maggior parte di loro era al GSS 1. I casi con un valore pachimetrico iniziale inferiore avevano una probabilità significativamente più alta di una progressione del loro stadio GSS di partenza come indicato dagli altri autori di cui sopra. Nell'analisi dei sottogruppi GGS finali è stato interessante notare che il numero degli occhi che avevano raggiunto un GSS 3 era sovrapponibile tra i due gruppi a confronto ($p=0.6$), evidenziando che nel glaucoma in stadi più avanzati un

was not a negative prognostic factor anymore for progression in the more advanced stages of glaucoma. Our hypothesis was that, in late glaucoma, CCT would not play an important role anymore but other systemic or local risk factors might contribute to the final clinical picture. According to lester²³, the clinical trials at our disposal do not prove that CCT is a risk factor for the development of glaucoma; hence, in glaucoma eyes, IOP must be treated regardless of baseline CCT. Further studies, perhaps prospective, multicentre and randomised, should be conducted to finally clarify the role of corneal pachymetry in glaucoma progression.

CONCLUSIONS

In pharmacologically compensated primary open-angle glaucoma, the visual field progression assessed with GSS seems to be significantly associated with a lower CCT. CCT might not play a role in most advanced glaucoma damage, while other risk factors might contribute to the final clinical picture.

valore pachimetrico basale più basso non era più un fattore prognostico negativo per la progressione. La nostra ipotesi è stata che nel glaucoma tardivo la CCT non svolgerebbe più un ruolo importante, ma altri fattori di rischio sistemici o locali potrebbero contribuire al quadro clinico finale. Secondo lester²³ gli studi clinici a nostra disposizione non dimostrano che la CCT sia un fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma perciò in occhi glaucomatosi la IOP va trattata indipendentemente dalla CCT basale. Ulteriori studi, magari prospettici, multicentrici e randomizzati dovrebbero essere svolti per chiarire definitivamente il ruolo della pachimetria corneale nella progressione del glaucoma.

CONCLUSIONI

Nel glaucoma primario ad angolo aperto farmacologicamente compensato, la progressione del campo visivo valutata con il GSS sembra essere significativamente associata con una CCT alla presentazione più sottile. Nel danno glaucomatoso più avanzato la CCT potrebbe non giocare un ruolo, ma altri fattori di rischio contribuirebbero al quadro clinico finale.

REFERENCES

1. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. *The Ocular Hypertension Treatment Study: Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma.* Arch Ophthalmol 2002;120:714-20
2. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. *Applanation tonometry and central corneal thickness.* Acta Ophthalmol (Copenh) 1975;53:34-43
3. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. *The effect of corneal thickness on applanation tonometry.* Am J Ophthalmol 1993;115:592-96
4. Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, Damji KF, Shields MB, Allingham RR. *Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes.* Arch Ophthalmol 1997;115:1137-41
5. Viswanathan D, Goldberg I, Graham SL. *Relationship of change in central corneal thickness to visual field progression in eyes with glaucoma.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013;251:1593-99
6. Kim JW, Chen PP. *Central corneal pachymetry and visual field progression in patients with open-angle glaucoma.* Ophthalmology 2004;111:2126-32



7. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. *Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage*. Arch Ophthalmol 2004;122:17-21
8. De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM, Teng CC, Tello C, Susanna R Jr, Ritch R. *Risk factors for visual field progression in treated glaucoma*. Arch Ophthalmol 2011;129:562-68
9. Brusini P. *Clinical use of a new method for visual field damage classification in glaucoma*. Eur J Ophthalmol 1996;6:402-7
10. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group, Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I. *Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study*. Ophthalmology 2007;114:3-9
11. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. *Corneal thickness measurements and visual function abnormalities in ocular hypertensive patients*. Am J Ophthalmol 2003;135:131-37
12. Hong S, Kim CY, Seong GJ, Hong YJ. *Central corneal thickness and visual field progression in patients with chronic primary angle-closure glaucoma with low intraocular pressure*. Am J Ophthalmol 2007;143:362-63
13. Francis BA, Varma R, Chopra V, Lai MY, Shtir C, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study Group. *Intraocular pressure, central corneal thickness, and prevalence of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study*. Am J Ophthalmol 2008;146:741-46
14. Medeiros FA, Weinreb RN. *Is corneal thickness an independent risk factor for glaucoma?* Ophthalmology 2012;119:435-36
15. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC. *Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados Eye Studies*. Arch Ophthalmol 2003;121:240
16. Foster PJ, Baasanhu J, Alsbirk PH, Munkhbayar D, Uranchimeg D, Johnson GJ. *Central corneal thickness and intraocular pressure in a Mongolian population*. Ophthalmology 1998;105:969-73
17. Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, Lin SC, Alexander MY, Kass MA, Ocular Hypertension Treatment Study Group. *Changes in central corneal thickness over time*. Ophthalmology 2008;115:1550-56
18. Chauhan BC, Hutchison DM, LeBlanc RP, Artes PH, Nicolela MT. *Central corneal thickness and progression of the visual field and optic disc in glaucoma*. Br J Ophthalmol 2005;89:1008-12
19. Jonas JB, Stroux A, Velten I, Juenemann A, Martus P, Budde WM. *Central corneal thickness correlated with glaucoma damage and rate of progression*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:1269-74
20. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, Early Manifest Glaucoma Trial Group. *Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial*. Arch Ophthalmol 2003;121:48-56
21. Konstas AG, Irkec MT, Teus MA, Cvenkel B, Astakhov YS, Sharpe ED, Hollo G, Mylopoulos N, Bozkurt B, Pizzamiglio C, Potyomkin VV, Alemu AM, Nasser QJ, Stewart JA, Stewart WC. *Mean intraocular pressure and progression based on corneal thickness in patients with ocular hypertension*. Eye (Lond.) 2009;23:73-8
22. Iester M, Telani S, Frezzotti P, Manni G, Uva M, Figus M, Perdicchi A, and the Italian Glaucoma Register. *Differences in central corneal thickness between the paired eyes and the severity of the glaucomatous damage*. Eye (Lond.) 2012;26:1424-30
23. Iester M, Mete M, Figus M, Frezzotti P. *Incorporating corneal pachymetry into the management of glaucoma*. J Cataract Refract Surg 2009;35:1623-28



MS-39

AS-OCT + Placido per una
misurazione perfetta della cornea



CINQUANT'ANNI DI STORIA
tutta italiana



BLEF*Active*

Lipogel oftalmico

L'INNOVAZIONE NEL SUPPORTO AL TRATTAMENTO DELLA BLEFARITE

A BASE DI:

Tea Tree Oil
Bisabololo
Vitamina A
Gomma Xanthan
Fosfolipidi S80



PERIPHERAL CORNEAL CROSS-LINKING (P-CXL) AS A TREATMENT FOR AN ULTRATHIN CORNEA WITH STAGE IV KERATOCONUS: A NEW TECHNIQUE

Cross-linking Periferico (P-CXL) per il trattamento di una cornea ultra-sottile con cheratocono al IV stadio: una nuova metodica

Marco Abbondanza¹, Valentina De Felice¹, Gabriele Abbondanza¹⁻²

¹Abbondanza Eye Centers, Rome and Milan, Italy

²University of Sydney, Sydney, Australia

ABSTRACT

Corneal Cross-linking (CXL) is aimed at halting the progression of keratoconus and is widely considered to be the golden standard technique in the treatment of this disease. It is usually contraindicated, however, in patients with less than 400 μm of corneal thickness, leaving the ophthalmic surgeon with the option of performing Transepithelial CXL, usually regarded as less effective. We report a novel approach for ultrathin corneas with severe keratoconus, Peripheral Corneal Cross-linking (P-CXL), in which corneal epithelium is removed but the thinnest part of the cornea is left untouched, while a hypo-osmolar riboflavin solution is used as well. P-CXL was performed on an remarkably developed stage IV keratoconus, with thinnest pachymetry of 215 μm , Kmax of 89 D, 11.2 D of astigmatism and a 20/1000 BCVA. Nine months after P-CXL, thinnest pachymetry had increased by 101 μm , Kmax had decreased by 0.9 D, astigmatism had decreased by 3.1 D and BCVA had improved to 20/100. A larger cohort and a longer follow-up would be useful for the confirmation of these noticeably encouraging results.

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Keratoconus (KC) is a bilateral non-inflammatory corneal ectasia that

RIASSUNTO

Il Cross-linking corneale (CXL) è volto ad arrestare la progressione del cheratocono ed è ampiamente considerato come la metodica più efficace per il trattamento di questa patologia. È normalmente controindicato, tuttavia, in pazienti con meno di 400 μm di spessore corneale, lasciando al chirurgo oculista l'opzione di praticare il CXL Transepitelliale, generalmente reputato meno efficace. Riportiamo dunque un nuovo approccio per cornee ultra-sottili con cheratocono avanzato, il Cross-linking Periferico (P-CXL), con il quale l'epitelio corneale è rimosso ma la porzione più sottile della cornea è lasciata intatta, unitamente all'utilizzo di una soluzione ipo-osmolare di riboflavina. Il P-CXL è stato effettuato come trattamento per un aggressivo cheratocono al IV stadio, con pachimetria minima di 215 μm , Kmax di 89 D, 11,2 D di astigmatismo e acuità visiva corretta di 20/1000. Nove mesi dopo il P-CXL, la pachimetria minima è aumentata di 101 μm , il Kmax è calato di 0,9 D, l'astigmatismo di 3,1 D e l'acuità visiva è salita a 20/100. Un maggior numero di occhi operati ed un follow-up più lungo supporterebbero la conferma di questi dati notevolmente incoraggianti.

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI

Il cheratocono (KC) è un'ectasia corneale non infiammatoria, generalmente bilaterale, che si sviluppa prevalentemente nella

CORRESPONDING AUTHOR

Marco Abbondanza,
Abbondanza Eye Centers,
Via Luigi Bodio 58, 00191
Rome (RM), Italy and
Via S. Clemente 1,
20122 Milan (MI), Italy,
Ph: +39063207111
info@abbondanza.org

KEY WORDS

Keratoconus, Corneal
Cross-linking, CXL, Cornea,
Peripheral Corneal Cross-
linking, P-CXL

PAROLE CHIAVE

Cheratocono, Cross-linking,
CXL, Cornea, Cross-linking
Periferico, P-CXL



usually develops in the second decade of life, characterized by a gradual loss of thickness and subsequent change into a more conical shape of the corneal tissue¹. This corneal dystrophy leads to irregular astigmatism and decrease in visual acuity, while, in 15 to 20% of cases, an invasive intervention such as a Corneal Transplantation (Corneal Graft) may be required.

Conservative techniques, aimed at improving vision and/or halting the ectasia in the early stages of KC, include Corneal Collagen Cross-linking (CXL)², Mini Asymmetric Radial Keratotomy (MARK)³, Circular Keratotomy (CK/FemtoCK)⁴, and Intrastromal Corneal Ring Segments (ICRS)⁵. CXL, the most recent among these, is now widely regarded as the most effective treatment for progressive keratoconus, due to the fact that it directly addresses the intrinsic structural weakness of the cornea by reinforcing the corneal stroma, thus stopping the evolution of KC.

The standard protocol of CXL ("epi-off", or the "Dresden Protocol"), however, is contraindicated in patients with less than 400 μm of corneal thickness, due to the possibility of damage to the endothelium. This leaves the option of performing Transepithelial CXL ("epi-on"), a technique that gives less discomfort to the patient but is also generally regarded as less effective, especially when dealing with aggressive forms of KC⁶. The authors (M.A.) therefore conceived a novel approach for the treatment of ultrathin corneas with severe keratoconus, a condition that requires the highest effectiveness from a surgical intervention. Peripheral Corneal Cross-linking (P-CXL) requires epithelium removal as with the "epi-off" technique, but leaves untouched a small epithelium island on the thinnest

seconda decade di vita, caratterizzata da una graduale perdita di spessore del tessuto corneale e da una conseguente forma dello stesso a guisa di cono¹. Tale distrofia corneale provoca astigmatismo irregolare ed una progressiva perdita dell'acuità visiva, una condizione che richiede, nel 15-20% dei casi, un intervento invasivo come il Trapianto di Cornea. Le tecniche conservative, che mirano a migliorare la capacità visiva e/o a fermare l'ectasia negli stadi iniziali del KC, comprendono il Cross-linking del Collagene Corneale (CXL)², la Mini Cheratotomia Radiale Asimmetrica (MARK)³, la Cheratotomia Circolare (CK/FemtoCK)⁴ e gli Inerti Intracorneali (ICRS)⁵. Il CXL, la più recente fra queste metodiche, è ad oggi ampiamente considerata la tecnica più efficace per il trattamento del cheratocono evolutivo, una condizione dovuta al fatto che rettifica l'intrinseca debolezza della cornea attraverso un rinforzo del relativo stroma, fermando in tal modo l'evoluzione della patologia. Il protocollo standard del CXL ("epi-off" o "Protocollo di Dresda") è tuttavia controindicato in pazienti con meno di 400 μm di spessore corneale a causa di possibili danni all'endotelio, lasciando l'opzione del Cross-linking Transepitheliale ("epi-on"), una tecnica che provoca minore disagio al paziente ma che è considerata meno efficace, specialmente quando utilizzata per forme aggressive di cheratocono⁶. Gli autori (M.A.) hanno dunque ideato un nuovo approccio per il trattamento di cornee ultra-sottili con cheratocono avanzato, una condizione che richiede la massima efficacia da un intervento chirurgico.

Il Cross-linking Periferico (P-CXL) richiede la rimozione dell'epitelio come nella modalità "epi-off", ma lascia intatta una piccola isola di epitelio sopra la porzione più sottile di cornea, localizzata tramite tomografia, assieme all'utilizzo di una soluzione ipo-osmolare di riboflavina.

Fig. 1

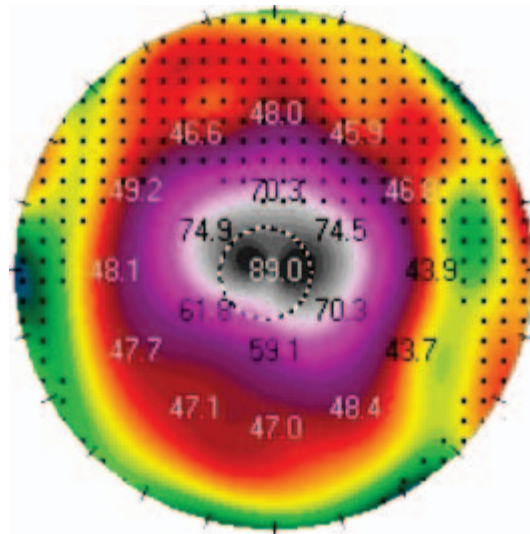


Fig. 1

Sagittal map before P-CXL:
Kmax was 89 D

Mappa sagittale precedente
il P-CXL: Kmax di 89 D

part of the cornea, located with a tomographic examination, along with the employment of a hypo-osmolar riboflavin solution.

CASE PRESENTATION

In September 2015, a 55-year-old man presented with a progressive bilateral KC diagnosed 30 years before, whose left eye was in a considerably worse condition. The patient had been using contact lenses but lamented very poor vision from his left eye. The patient underwent a thorough clinical examination, which included measurement of uncorrected (UCVA) and best corrected visual acuity (BCVA), corneal tomography, corneal topography, axial biometry, pachymetry, endothelial cell count, keratometry and slit lamp examination. In his left eye BCVA was 1.69 logMAR (20/1000, therefore legal blindness), Kmax was 89 D, Kmed was 75.5 D, thinnest pachymetry was 215 μm and astigmatism was 11.2 D (Fig. 1). With the aim of avoiding Penetrating Keratoplasty (PKP), a procedure the patient had been told elsewhere he

PRESENTAZIONE DEL CASO

Nel settembre del 2015, un uomo di 55 anni si è presentato con un cheratocono bilaterale diagnosticato 30 anni prima, il cui occhio sinistro era in condizioni decisamente peggiori. Il paziente usava lenti a contatto ma lamentava una capacità visiva molto scarsa. È stato sottoposto ad una visita oculistica accurata, che ha compreso misurazione di acuità visiva non corretta (UCVA) e corretta (BCVA), tomografia corneale, topografia corneale, biometria assiale, pachimetria, conta delle cellule endoteliali, cheratometria e biomicroscopia. La BCVA dell'occhio sinistro era di 1,69 logMAR (20/1000, dunque cecità legale), il Kmax era di 89 D, il Kmed era di 75,5 D, la pachimetria minima di 215 μm e l'astigmatismo di 11,2 D (Fig. 1). Con lo scopo di evitare una Cheratoplastica Perforante (PKP), un intervento che al paziente era già stato prospettato altrove, abbiamo deciso di intervenire in maniera conservativa con la tecnica modificata del Cross-linking Periferico (P-CXL). Un consenso informato è stato richiesto come parte della routine preoperatoria. L'anestesia locale è consistita nell'applicazione



Fig. 2

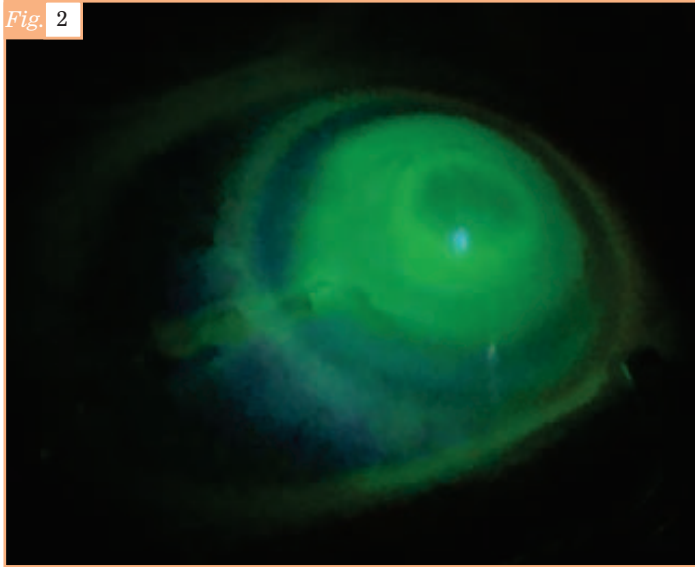


Fig. 2

P-CXL intervention: the central epithelium island is left untouched

L'intervento P-CXL: l'isola di epitelio centrale è lasciata intatta

had to undergo, we decided to perform a conservative intervention with the modified technique of Peripheral Corneal Cross-linking (P-CXL). A written informed consent was required as a part of our pre-operative routine. Topical anesthesia was applied prior to the treatment with benoxinate chloride 0.4% drops and eyelids were kept open using surgical forceps. Corneal epithelium was removed with an ophthalmic scalpel (MicroFeather; Feather Safety Razor Co., Ltd., Osaka, Japan) and a surgical microscope, while a small epithelium island on the thinnest part of the cornea, located with the latest tomography, was left untouched (Fig. 2). Iso-osmolar riboflavin solution was applied 30 minutes before UV-A application, 10 times at 3-minute intervals, following which hypo-osmolar riboflavin solution was also applied every 20 seconds for 5 minutes, thus temporarily improving corneal thickness. Iso-osmolar riboflavin was then applied 6 times at 5-minute intervals during UV-A application, with a total UV-A exposure time of 30 minutes (UV-X illumination system version 1000,

di benoxinato cloridrato 0,4% e le palpebre sono state tenute aperte con un blefarostato. L'epitelio corneale è stato rimosso con una spatola oftalmica (MicroFeather; Feather Safety Razor Co., Ltd., Osaka, Giappone) e un microscopio operatorio, mentre una piccola isola di epitelio, localizzata attraverso l'ultima tomografia, è stata lasciata intatta (Fig. 2).

Una soluzione iso-osmolare di riboflavina è stata applicata 30 minuti prima dell'applicazione dei raggi UV-A, 10 volte ad intervalli di 3 minuti, in seguito alla quale è stata applicata anche la soluzione ipo-osmolare di riboflavina, così da aumentare temporaneamente lo spessore corneale. La soluzione iso-osmolare è stata poi utilizzata 6 volte ad intervalli di 5 minuti durante l'applicazione dei raggi UV-A, per un'esposizione totale di 30 minuti (sistema d'illuminazione UV-X, versione 1000, IROC AG, Svizzera). Una volta terminato il trattamento, è stata applicata una lente a contatto protettiva e sono stati prescritti antibiotici topici e colliri antinfiammatori non steroidei.

Tab. pre- and post-P-CXL values, 9 months after the intervention

1 Valori pre- e post-P-CXL, 9 mesi dopo il trattamento

	Kmax	Kmed	Astigmatism	Thinnest Pachimetry	BCVA
Before P-CXL	89	75.5	11.2	215	20/1000
After P-CXL	88.1	70	8.1	316	20/100
Difference	-0.9	-5.5	-3.1	+101	/

IROC AG, Switzerland). Immediately after CXL, we placed a bandage contact lens and prescribed topical antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drops.

RESULTS

Nine months after Peripheral Corneal Cross-linking, the patient repeated the series of examinations performed preoperatively, showing a strong improvement in terms of both corneal regularity and corneal thickness (Fig. 3). Kmax was 88.1 D, Kmed was 70 D, thinnest pachymetry was 316 μm and astigmatism was 8.1 D, while BCVA greatly improved, reaching 0.69 logMAR (20/100) (table 1). No post-operative complications were noted.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Today we are witnessing the general availability of more accurate instruments for the diagnosis of keratoconus and an increasing awareness of it by the general public, a condition that has resulted in an growing number of patients that have been diagnosed with a KC. We face, however, the challenge of properly treating patients with corneal thickness of less than 400 microns. We are also witnessing an ongoing debate regarding the validity of Transepithelial Corneal Cross-linking, a technique that gives less discomfort to the patient but is

RISULTATI

Nove mesi dopo il Cross-linking Periferico, il paziente ha ripetuto la serie di esami effettuati nella fase preoperatoria, mostrando un marcato miglioramento sia in termini di regolarità corneale che di spessore corneale (Fig. 3). Il Kmax è sceso a 88,1 D, il Kmed a 70 D, la pachimetria minima è salita a 316 μm e l'astigmatismo è sceso a 8,1 D, mentre la BCVA è considerevolmente migliorata, raggiungendo 0.69 logMAR (20/100) (Tab. 1). Non sono state riscontrate complicanze postoperatorie.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Oggi stiamo assistendo ad una generale disponibilità di strumenti più accurati per la diagnosi del cheratocono, oltre che ad una crescente consapevolezza della patologia da parte del pubblico, una condizione che risulta in un maggiore numero di persone cui viene diagnosticato il KC. Ci troviamo di fronte, tuttavia, alla sfida di trattare in maniera appropriata quei pazienti che hanno uno spessore corneale inferiore ai 400 μm .

Stiamo inoltre assistendo ad un continuo dibattito circa l'efficacia del Cross-linking Transepitheliale, una tecnica che provoca minore disagio al paziente ma che è considerata meno efficace⁶, un difetto che è stato riscontrato



Fig. 3

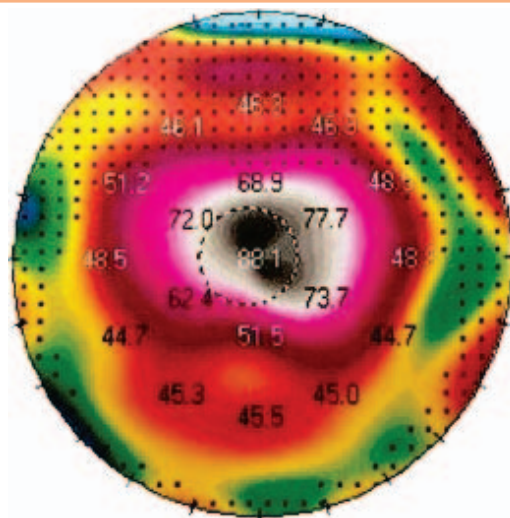


Fig. 3

Corneal tomography after P-CXL: Kmax, Kmed and astigmatism decreased and thinnest pachimetry strongly improved

La tomografia corneale in seguito al P-CXL: Kmax, Kmed e astigmatismo sono diminuiti e lo spessore corneale è fortemente aumentato

also generally regarded as less effective⁶, something that has also been confirmed in the treatment of pediatric patients with KC⁷⁻⁸. Our experience with CXL, which started in 2005, brought us to the same conclusion and allowed us to conceive a novel approach, one that could effectively treat patients with ultrathin corneas without running the risk of performing Transepithelial CXL and not stopping keratoconus.

Peripheral Corneal Cross-linking (P-CXL) is the latest example of a modified CXL protocol aimed at including and treating patients that would normally be excluded from the standard technique, and was developed as an alternative to Transepithelial CXL. Other modified protocols include Accelerated Corneal Cross-linking⁹, Pocket Corneal Cross-linking¹⁰, Contact Lens-Assisted Collagen Cross-linking (CACXL)¹¹ and CXL with partial epithelium removal¹², all of which showed promising results and no need to perform the now-common "epi-on" method.

In our case, Peripheral Corneal Cross-linking was successful in treating an remarkably developed stage IV keratoconus, with Kmax of 89 D and thinnest pachymetry of 215 μm , avoiding

anche nel trattamento di pazienti pediatrici con KC⁷⁻⁸. La nostra esperienza con il CXL, cominciata nel 2005, ci ha portato alla stessa conclusione e ci ha permesso di ideare un nuovo approccio, tale che possa trattare efficacemente pazienti con cornee ultra-sottili senza correre il rischio di effettuare un Cross-linking Transepitheliale e non arrestare il cheratocono.

Il Cross-linking Periferico (P-CXL) è l'ultimo esempio di un protocollo CXL modificato per includere e trattare pazienti che normalmente verrebbero esclusi dalla metodica standard, sviluppato come un'alternativa al Cross-linking Transepitheliale. Altri protocolli modificati includono il Corneal Cross-linking Accelerato⁹, il Pocket Corneal Cross-linking¹⁰, il Contact Lens-Assisted Collagen Cross-linking (CACXL)¹¹ ed il CXL con rimozione parziale dell'epitelio¹², tutti i quali mostrano risultati positivi e nessuna necessità d'utilizzare il metodo "epi-on", oggi così comune.

Nel nostro caso, il Cross-linking Periferico ha trattato con successo un cheratocono notevolmente avanzato del IV stadio, con Kmax di 89 D e pachimetria minima di 215 μm , senza fare ricorso ad una Cheratoplastica Perforante. Resta

the need for a Penetrating Keratoplasty. It is understood that a larger number of patients treated with P-CXL and longer follow-up periods are required, in order to discuss the generalizability of the findings presented in this case report. We encourage fellow ophthalmic surgeons to use conservative and yet effective treatments whenever possible, especially when dealing with very developed keratoconus or very young patients, considering that such treatments could avoid the need for corneal transplantation and subsequent refractive surgery¹³.

evidente che un numero maggiore di pazienti trattati con P-CXL ed un follow-up più lungo nel tempo sono necessari per discutere una validità più ampia delle conclusioni mostrate in questo caso clinico. Incoraggiamo, dunque, i colleghi chirurgi oculisti ad utilizzare trattamenti che siano sì conservativi, ma anche efficaci, ogniqualvolta questo sia possibile, specialmente quando il paziente sia molto giovane o quando presenti uno stadio particolarmente avanzato della patologia, considerando che tali trattamenti potrebbero evitare il ricorso al Trapianto di Cornea e a successivi interventi di chirurgia refrattiva¹³.

REFERENCES

1. Rabinowitz YS. *Keratoconus*. Survey Ophthalmol 1998;42:297-319
2. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. *Induction of Cross-links in Corneal Tissue*. Exp Eye Res 1998;66(1):97-103
3. Abbondanza M, Abdolrahimzadeh B, Guidobaldi M. *Combined Corneal Collagen Cross-linking and Mini Asymmetric Radial Keratotomy for the Treatment of Keratoconus*. Acta Medica International 2016;3:63-68
4. Krumeich JH, Keziran GH. *Circular Keratotomy to Reduce Astigmatism and Improve Vision in Stage I and II Keratoconus*. J Refract Surg 2009;25:357-365
5. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. *Correcting keratoconus with intracorneal rings*. J Cataract Refract Surg 2000;26:1117-22
6. Wollensak G, Iomdina E. *Biomechanical and Histological Changes After Corneal Crosslinking With and Without Epithelial Debridement*. J Cataract Refract Surg 2009;35:540-46
7. Buzzonetti L, Petrocelli G. *Transepithelial Corneal Cross-linking in Pediatric Patients: Early Results*. J Refract Surg 2012;28:763-67
- 8) Abbondanza M, Guidobaldi M. *Corneal Collagen Cross-linking in a Prepubescent 10-Year-Old Girl with Aggressive Keratoconus*. Int J Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases 2015;4:63-65
- 9) Touboul D, Efron N, Smadja D, Praud D, Malet F, Colin J. *Corneal Confocal Microscopy Following Conventional, Transepithelial, and Accelerated Corneal Collagen Cross-linking Procedures for Keratoconus*. J Refract Surg 2012;28:769-76
- 10) Daxer A, Mahmoud HA, Venkateswaran RS. *Corneal Crosslinking and Visual Rehabilitation in Keratoconus in One Session Without Epithelial Debridement: New Technique*. Cornea 2010;29:1176-79
- 11) Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. *Contact Lens-Assisted Collagen Cross-linking (CACXL): A New Technique for Cross-linking Thin Corneas*. J Refract Surg 2014;3:366-72
- 12) Hashemi H, Mirafteb M, Hafezi F, Asgari S. *Matched comparison study of total and partial epithelium removal in corneal cross-linking*. J Refract Surg 2015;31:110-15
- 13) Abbondanza M, Abdolrahimzadeh B, Zuppardo M. *Refractive Changes Following CXL*. Cataract and Refractive Surgery Today Europe 2009;4:33-38



IL PASSO SUCCESSIVO PER UN'EFFICACIA SENZA CONSERVANTI^{1,2}

- Efficacia dimostrata nel ridurre la IOP^{1,3,4}
- Basso livello di iperemia^{1,5}
- Flaconi monodose privi di conservante¹



1. Loyada RCP • 2. Terminology and Guidelines for Glaucoma, European Glaucoma Society 4th Edition 2014 • 3. Holló G et al, Adv Ther 2014; 31:932-944 • 4. Pfeiffer N et al, Adv Ther 2014 31:1228-1246 • 5. Ganfort RCP



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Loyada 15 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Un ml di soluzione contiene: 15 microgrammi di tafluprost e 5 mg di timololo (come maleato). Un contenitore monodose (0,3 ml) di collirio, soluzione, contiene 4,5 microgrammi di tafluprost e 1,5 mg di timololo. Una goccia (circa 30 µl) contiene circa 0,45 microgrammi di tafluprost e 0,15 mg di timololo. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Collirio, soluzione in contenitore monodose (collirio). Soluzione limpida e incolore con un pH di 6,0-6,7 e osmolalità pari a 290-370 mOsm/kg. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Riduzione della pressione intraoculare (IOP) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che non rispondono in maniera adeguata alla monoterapia topica con beta-bloccanti o analoghi delle prostaglandine e necessitano di una terapia di associazione e che trarrebbero beneficio dall'uso di colliri privi di conservanti. **4.2 Posologia e modo di somministrazione Posologia** La terapia raccomandata è una goccia nel sacco congiuntivale dell'occhio(i) affetto(i) una volta al giorno. Se si dimentica una dose, il trattamento deve essere proseguito assumendo la dose successiva come pianificato. La dose non deve superare l'applicazione di una goccia al giorno nell'occhio(i) affetto(i). Loyada è una soluzione sterile priva di conservanti confezionata in contenitore monodose. Esclusivamente monouso, un contenitore è sufficiente per il trattamento di entrambi gli occhi. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata immediatamente dopo l'uso. **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Loyada in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. L'uso di Loyada non è raccomandato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. **Uso negli anziani** Non c'è necessità di modificare la dose nei pazienti anziani. **Uso in caso di compromissione renale/epatica** I colliri a base di tafluprost e timololo non sono stati studiati in pazienti con compromissione renale/epatica pertanto Loyada deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti. **Modo di somministrazione Uso oftalmico** Per ridurre il rischio di scurimento della cute palpebrale i pazienti devono rimuovere eventuali residui di soluzione dalla pelle. L'occlusione nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per 2 minuti consente di diminuire l'assorbimento sistemico. In questo modo si può ottenere la riduzione degli effetti indesiderati sistemici e l'aumento dell'attività locale. Se si utilizza più di un medicinale oftalmico topico, i prodotti devono essere somministrati a distanza di almeno 5 minuti l'uno dall'altro. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'applicazione del collirio e possono essere rimosse dopo 15 minuti. Ai pazienti deve essere raccomandato di evitare di fare entrare il contenitore in contatto con l'occhio o con le strutture limitrofe al fine di evitare lesioni oculari (vedere le istruzioni per l'uso). Ai pazienti va inoltre spiegato che le soluzioni oculari, se non correttamente maneggiate, possono essere contaminate da batteri comuni, in grado di causare infezioni oculari. L'uso di soluzioni contaminate può arrecare gravi danni all'occhio e successiva perdita della vista. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Malattia reattiva delle vie aeree, incluse asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, grave pneumopatia cronica ostruttiva. Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, inclusi blocco senoatriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pacemaker. Insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Effetti sistemici:** Analogamente ad altri prodotti oftalmici a uso topico, tafluprost e timololo vengono assorbiti a livello sistemico. Per via della componente beta-adrenergica rappresentata dal timololo, è possibile incorrere negli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari o di altra natura osservati con la somministrazione di bloccanti beta-adrenergici sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quanto riportato con la somministrazione sistemica. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2. **Patologie cardiache:** Nei pazienti con malattie cardiovascolari (ad es. cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, il trattamento con beta-bloccanti deve essere valutato con estrema cautela e occorre prendere in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere tenuti sotto controllo per l'insorgenza di segni di peggioramento di tali patologie e di reazioni avverse. A causa degli effetti negativi sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela unicamente a pazienti con blocco cardiaco di primo grado. **Patologie vascolari:** i pazienti con gravi problemi/disturbi della circolazione periferica (ossia forme gravi della malattia di Raynaud o della sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela. **Patologie respiratorie:** In seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state segnalate reazioni respiratorie, inclusa la morte per broncospasmo in pazienti asmatici. Loyada deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con pneumopatia cronica ostruttiva (COPD) lieve/moderata e solo nei casi in cui i potenziali benefici superino i rischi potenziali. **Ipoglicemia/diabete:** I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti con ipoglicemia spontanea o con diabete instabile, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi di un'ipoglicemia acuta. I beta-bloccanti possono inoltre mascherare eventuali segni di ipertiroidismo. L'interruzione improvvisa della terapia con beta-bloccanti può causare un rapido peggioramento dei sintomi. **Malattie corneali:** I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza oculare. I pazienti con malattie corneali devono essere trattati con cautela. **Altri beta-bloccanti:** L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti del beta-blocco sistemico possono essere potenziati in caso di somministrazione di timololo (un componente di Loyada) a pazienti già in terapia con beta-bloccanti sistemici. La risposta di questi pazienti deve essere tenuta sotto stretta osservazione. L'uso di due bloccanti β-adrenergici topici non è raccomandato. **Glaucoma ad angolo chiuso:** Nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, l'obiettivo immediato del trattamento è ottenere la riapertura dell'angolo. Ciò richiede il restringimento della pupilla con un miotico. Timololo produce scarsi effetti o nessun effetto sulla pupilla. Se il timololo è usato per ridurre una pressione intraoculare elevata in presenza di glaucoma ad angolo chiuso, deve essere usato insieme a un miotico e non da solo. **Reazioni anafilattiche:** Durante il trattamento con beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopica o di grave reazione anafilattica a vari allergeni possono dimostrarsi maggiormente reattivi alla stimolazione ripetuta con tali allergeni e non responsivi alle dosi abituali di adrenalina utilizzate per il trattamento delle reazioni anafilattiche. **Distacco di corioide:** Il distacco di corioide è stato documentato a seguito della somministrazione di terapia pressiva acquosa (ad es. timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione. **Anestesia chirurgica:** I preparati oftalmici ad azione beta-bloccante possono bloccare gli effetti beta-agonisti sistemici, ad esempio, dell'adrenalina. Se il paziente è in trattamento con timololo, l'anestesia deve essere informata. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati in merito alla possibilità di cambiamenti nella crescita delle ciglia, scurimento della cute palpebrale e aumento della pigmentazione dell'iride in associazione all'uso di tafluprost. Alcuni di questi cambiamenti possono essere permanenti e possono causare differenze di aspetto tra i due occhi nel caso in cui il trattamento sia unilaterale. Il cambiamento della pigmentazione dell'iride è un processo lento che può richiedere diversi mesi per rendersi apprezzabile. Il cambiamento del colore dell'occhio è stato osservato soprattutto in pazienti con iridi a colorazione mista, ad es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. Nei casi di trattamento unilaterale, il rischio di eterocromia permanente è concreto. Non sono disponibili esperienze sull'uso di tafluprost in pazienti con glaucoma neovascolare, ad angolo chiuso, ad angolo stretto o congenito. Esiste solo un'esperienza limitata con tafluprost in pazienti afachici e con glaucoma pigmentario o pseudoesfoliativo. Si raccomanda cautela nell'uso di tafluprost in pazienti afachici, pseudofachici con lacerazione della capsula posteriore del cristallino o con lenti in camera anteriore o nei pazienti con fattori di rischio noti per edema maculare cistoide o iriti/uveiti. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** Non sono stati effettuati studi d'interazione. Esiste un rischio potenziale di effetti additivi che causano ipotensione e/o bradicardia marcata in caso di somministrazione concomitante di una soluzione oftalmica a base di beta-bloccanti con calcioantagonisti orali, bloccanti beta-adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina. La somministrazione di bloccanti β-adrenergici orali può causare la riattivazione dell'ipertensione reattiva che può conseguire alla sospensione della clonidina. In caso di trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (ad es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo è stato segnalato un potenziamento del beta-blocco sistemico (ad es. riduzione della frequenza cardiaca, depressione). Occasionalmente è stata segnalata midriasi secondaria a uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento Gravidanza** I dati relativi all'uso di Loyada in donne in gravidanza sono inesistenti o limitati. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Loyada. Loyada non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia palesemente necessario (qualora non siano disponibili altre opzioni terapeutiche). **Tafluprost:** Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di tafluprost nelle donne in gravidanza. Tafluprost può causare effetti farmacologici dannosi per la gravidanza e/o per il feto/neonato. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. **Timololo:** Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di timololo nelle donne in gravidanza. Timololo non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia palesemente necessario. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2. Dagli studi epidemiologici non sono emersi effetti malformativi ma è stato evidenziato un rischio di ritardo di crescita intrauterina in caso di somministrazione di beta-bloccanti per via orale. Sono stati inoltre osservati segni e sintomi di beta-blocco (ad es. bradicardia, ipotensione, sofferenza respiratoria e ipoglicemia) nel neonato in caso di somministrazione di beta-bloccanti fino al momento del parto. Se la somministrazione di Loyada viene proseguita fino al parto, il neonato deve essere tenuto sotto stretto controllo durante i primi giorni di vita. **Allattamento** I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Alle dosi terapeutiche di timololo in collirio è tuttavia improbabile che nel latte siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici di beta-blocco nel lattante. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico vedere il paragrafo 4.2. Non è noto se tafluprost e/o i relativi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati tossicologici disponibili da modelli animali hanno mostrato l'escrezione di tafluprost e/o dei relativi metaboliti nel latte (per maggiori dettagli vedere paragrafo 5.3). Alle dosi terapeutiche di tafluprost in collirio è tuttavia improbabile che nel latte siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici nel lattante. A titolo precauzionale, l'allattamento non è raccomandato in caso di trattamento con Loyada. **Fertilità** Non sono disponibili dati sugli effetti di Loyada sulla fertilità umana. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non sono stati condotti studi sugli effetti di Loyada sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Se con l'instillazione del collirio si manifestano reazioni avverse come un temporaneo offuscamento della vista, il paziente deve attendere di sentirsi bene e aspettare che la vista ritorni nitida prima di mettersi alla guida o usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Più di 484 pazienti sono stati trattati con Loyada nell'ambito di studi clinici. L'evento avverso correlato al trattamento riportato con maggiore frequenza è stato l'iperemia congiuntivale/oculare. Questo evento avverso si è verificato nel 7% circa dei pazienti coinvolti negli studi clinici condotti in Europa, si è manifestato con entità lieve nella maggior parte dei casi ed è stato associato all'interruzione del trattamento nell'1,2% dei pazienti. Le reazioni avverse

segnalate nel corso degli studi clinici su Loyada si sono limitate a quelle precedentemente documentate in relazione all'uso dei singoli principi attivi, tafuprost o timololo. Durante gli studi clinici non sono state osservate nuove reazioni avverse specifiche per Loyada. Nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse sono state di tipo oculare e di entità lieve o moderata; nessuna ha assunto connotazioni gravi. Analogamente ad altri prodotti oftalmici a uso topico, tafuprost e timololo vengono assorbiti a livello sistemico. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quanto segnalato con la somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate includono le reazioni osservate all'interno della classe dei beta-bloccanti oftalmici. Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate nell'ambito di studi clinici su Loyada (all'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di frequenza decrescente). La frequenza delle possibili reazioni avverse sotto elencate è definita sulla base della seguente convenzione:

Molto comune	≥1/10
Comune	≥1/100, <1/10
Non comune	≥1/1.000, <1/100
Rara	≥1/10.000, <1/1.000
Molto rara	<1/10.000
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Loyada (tafuprost/timololo in associazione)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Comune	Iperemia congiuntivale/oculare, prurito oculare, dolore oculare, alterazioni delle ciglia (aumento di lunghezza, spessore e numero), alterazione del colore delle ciglia, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi, visione offuscata, fotofobia.
	Non comune	Sensibilità oculare anormale, secchezza oculare, fastidio oculare, congiuntiviti, eritema palpebrale, allergia oculare, edema palpebrale, cheratiti puntata superficiale, aumento della lacrimazione, infiammazione della camera anteriore, astenopia, blefariti.

Di seguito sono riportate altre reazioni avverse osservate con i singoli principi attivi (tafuprost o timololo) e che possono manifestarsi anche con Loyada:

Timololo

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Segni e sintomi di reazioni allergiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, anafilassi, prurito.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipglicemia.
Disturbi psichiatrici	Depressione, insonnia, incubi, perdita di memoria, nervosismo.
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, sincope, parestesia, aumento dei segni e dei sintomi di miastenia grave, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale.
Patologie dell'occhio	Cheratite, ridotta sensibilità corneale, disturbi visivi inclusi cambiamenti di rifrazione (dovuti in alcuni casi alla sospensione della terapia miotica), ptosi, diplopia, distacco di corioide conseguente a intervento di chirurgia filtrante, (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"), lacerazione, erosione della cornea.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito.
Patologie cardiache	Bradycardia, dolore toracico, palpitazioni, edema, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, arresto cardiaco, blocco cardiaco, blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca.
Patologie vascolari	Ipotensione, claudicazione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, broncospasmo (prevalentemente in pazienti con malattia broncospastica preesistente), insufficienza respiratoria, tosse.
Patologie gastrointestinali	Nausea, dispepsia, diarrea, bocca secca, disgeusia, dolore addominale, vomito.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, eruzione cutanea psoriasiforme o aggravamento della psoriasi, eruzione cutanea.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Lupus eritematoso sistemico, mialgia, artropatia.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Malattia di Peyronie, calo della libido, disfunzione sessuale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia/affaticamento, sete.

In alcuni pazienti con cornea significativamente danneggiata sono stati segnalati casi molto rari di calcificazione corneale in associazione all'uso di colliri contenenti fosfato.

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: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio È improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico con tafuprost o che sia associato a tossicità. Sono stati riportati casi di sovradosaggio accidentale con timololo, con conseguenti effetti sistemici simili a quelli osservati con i bloccanti beta-adrenergici sistemici, tra cui capogiro, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo e arresto cardiaco (vedere anche paragrafo 4.8). In caso di sovradosaggio con Loyada, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Timololo non è rimosso rapidamente mediante dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: preparati antiglaucoma e miotici, beta-bloccanti, codice ATC: S01ED51 **Meccanismo d'azione** Loyada è una combinazione fissa di due principi attivi: tafuprost e timololo. Questi due principi attivi riducono la pressione intraoculare (IOP) sfruttando meccanismi d'azione complementari e il loro effetto combinato determina un'ulteriore riduzione della pressione intraoculare rispetto ai due preparati usati singolarmente. Tafuprost è un analogo fluorinato della prostaglandina F_{2α}. Tafuprost acido, il metabolita biologicamente attivo di tafuprost, è un agonista altamente potente e selettivo del recettore prostanoidico umano FP. Studi di farmacodinamica sulla scimmia indicano che tafuprost riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso uveosclerale dell'umore acqueo. Timololo maleato è un bloccante non selettivo del recettore beta-adrenergico. L'esatto meccanismo d'azione di timololo maleato nella riduzione della pressione intraoculare non è ancora stato chiaramente definito, sebbene uno studio con fluoresceina e altri studi di tonografia indicano che la sua azione prevalente possa essere correlata a una minore formazione di umore acqueo. In alcuni studi, tuttavia, è stato osservato anche un leggero aumento della facilità di deflusso.

Efficacia clinica In uno studio della durata di 6 mesi (n=400) condotto su pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare e pressioni intraoculari medie non trattate comprese tra 24 e 26 mmHg, l'effetto di riduzione della pressione intraoculare esercitato da Loyada (sommministrato una volta al giorno, al mattino) è stato messo a confronto con la somministrazione concomitante di tafuprost allo 0,0015% (una volta al giorno, al mattino) e timololo allo 0,5% (due volte al giorno). Loyada si è dimostrato non inferiore all'effetto di tafuprost 0,0015% e timololo 0,5% usati in concomitanza a tutti i timepoint e a tutte le visite, utilizzando il comune margine di non inferiorità di 1,5 mmHg. La riduzione diurna media della pressione intraoculare rispetto al basale è stata pari a 8 mmHg in entrambi i bracci

all'endpoint primario di 6 mesi (con riduzioni comprese tra 7 e 9 mmHg in entrambi i bracci ai vari timepoint nell'arco della giornata in occasione delle visite dello studio). In un altro studio della durata di 6 mesi (n=564) Loyada è stato messo a confronto con le rispettive monoterapie in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare e con pressioni intraoculari medie non trattate comprese tra 26 e 27 mmHg. I pazienti non adeguatamente controllati con taflopurost 0,0015% (pressione intraoculare pari o superiore a 20 mmHg in corso di terapia) o con timololo 0,5% (pressione intraoculare pari o superiore a 22 mmHg in corso di terapia) sono stati randomizzati al trattamento con Loyada o con la stessa monoterapia. Alle visite della settimana 6, del mese 3 (endpoint primario di efficacia) e del mese 6, la riduzione diurna media della pressione intraoculare con Loyada è risultata statisticamente superiore a quella ottenuta con taflopurost somministrato una volta al giorno al mattino o con timololo somministrato due volte al giorno. La riduzione diurna media della pressione intraoculare rispetto al basale ottenuta con Loyada a 3 mesi è stata pari a 9 mmHg, a fronte di una riduzione di 7 mmHg documentata con entrambe le monoterapie. Le riduzioni della pressione intraoculare ottenute con Loyada ai vari timepoint nell'arco della giornata in occasione delle visite variavano dagli 8 ai 9 mmHg per il gruppo di confronto trattato con taflopurost in monoterapia e dai 7 ai 9 mmHg per il gruppo di confronto trattato con timololo in monoterapia. I dati combinati dei pazienti trattati con Loyada con un'elevata pressione intraoculare al basale di 26 mmHg (media diurna) o superiore in questi due studi pilota (n=168) hanno mostrato che la riduzione diurna media della pressione intraoculare era pari a 10 mmHg all'endpoint primario (3 o 6 mesi), con valori compresi tra 9 e 12 mmHg ai vari timepoint durante l'arco della giornata. L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonerazione dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Loyada in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche Assorbimento Le concentrazioni plasmatiche di taflopurost acido e timololo sono state studiate in volontari sani dopo somministrazione oculare singola e ripetuta di Loyada per otto giorni (una volta al giorno), taflopurost 0,0015% (una volta al giorno) e timololo 0,5% (due volte al giorno). Le concentrazioni plasmatiche di taflopurost acido raggiungevano il picco 10 minuti dopo la somministrazione e tornavano a valori al di sotto del limite inferiore di rilevabilità (10 pg/ml) prima che fossero trascorsi 30 minuti dalla somministrazione di Loyada. L'accumulo di taflopurost acido risultava trascurabile e l'AUC_{0-12h} media (monoterapia: 4,45±2,57 pg-h/ml; Loyada: 3,60±3,70 pg-h/ml) e la C_{max} media (monoterapia: 23,9±11,8 pg/ml; Loyada: 18,7±11,9 pg/ml) di taflopurost acido risultavano entrambe leggermente più basse con Loyada rispetto a quanto osservato con taflopurost in monoterapia il giorno 8. Le concentrazioni plasmatiche di timololo raggiungevano il picco a valori di T_{max} mediani di 15 e 37,5 minuti dopo la somministrazione di Loyada rispettivamente nei giorni 1 e 8. Il giorno 8, l'AUC_{0-12h} media di timololo (monoterapia: 5.750±2.440 pg-h/ml; Loyada: 4.560±2.980 pg-h/ml) e la sua C_{max} media (monoterapia: 1.100±550 pg/ml; Loyada: 840±520 pg/ml) risultavano entrambe in una certa misura più basse con Loyada rispetto a quanto osservato con timololo in monoterapia. La più bassa esposizione plasmatica a timololo ottenuta con Loyada sembra essere dovuta al regime di somministrazione una volta al giorno adottato con Loyada rispetto al regime di duplice somministrazione giornaliera impiegato con timololo in monoterapia. Taflopurost e timololo vengono assorbiti attraverso la cornea. Nel coniglio, la penetrazione corneale di taflopurost con l'uso di Loyada è risultata simile a quella ottenuta con taflopurost monoperparato dopo un'unica instillazione, mentre la penetrazione di timololo con Loyada risultava leggermente inferiore al confronto con timololo monoperparato. Per taflopurost acido, l'AUC_{0-4h} era di 7,5 ng-h/ml dopo la somministrazione di Loyada e 7,7 ng-h/ml dopo la somministrazione di taflopurost monoperparato. Per timololo, l'AUC_{0-4h} era pari a 585 ng-h/ml e 737 ng-h/ml rispettivamente dopo la somministrazione di Loyada e timololo monoperparato. Il T_{max} per taflopurost acido era di 60 minuti sia con Loyada sia con taflopurost monoperparato, mentre per timololo il T_{max} era di 60 min con Loyada e di 30 min con timololo monoperparato.

Distribuzione Taflopurost Nella scimmia non è stata osservata una distribuzione specifica di taflopurost radiomarcato nel corpo irido-ciliare o nella coroida, compreso l'epitelio pigmentato retinico, indizio di bassa affinità per il pigmento melanina. In uno studio di autoradiografia dell'intero organismo condotto sul ratto, la concentrazione più elevata di radioattività è stata rilevata nella cornea, seguita dalle palpebre, dalla sclera e dall'iride. Al di fuori dell'occhio, la radioattività era distribuita a livello di apparato lacrimale, palato, esofago e tratto gastrointestinale, rene, fegato, cistifellea e vescica urinaria. Il legame di taflopurost acido all'albumina sierica umana *in vitro* è stato del 99% con 500 ng/ml di taflopurost acido. **Timololo** Nel coniglio, il livello di picco della radioattività correlata a timololo nell'umore acqueo è stato raggiunto dopo 30 minuti da un'applicazione singola di timololo ³H-radiomarcato (soluzione allo 0,5%: 20 µl/occhio) in entrambi gli occhi. Timololo viene eliminato dall'umore acqueo molto più rapidamente di quanto avvenga nei tessuti pigmentati dell'iride e del corpo ciliare.

Biotrasformazione Taflopurost La principale via metabolica di taflopurost nell'uomo, sulla base di test *in vitro*, consiste nell'idrolisi al metabolita farmacologicamente attivo, taflopurost acido, che viene ulteriormente metabolizzato per glucuronidazione o betaossidazione. I prodotti della betaossidazione, acidi 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor di taflopurost, farmacologicamente inattivi, possono essere glucuronidati o idrossilati. Il sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP) non partecipa al metabolismo di taflopurost acido. In base allo studio del tessuto corneale del coniglio con enzimi purificati, la principale esterasi responsabile dell'idrolisi dell'estere a taflopurost acido è la carbossilesterasi. All'idrolisi può inoltre contribuire la butilcolinesterasi, ma non l'acetilcolinesterasi. **Timololo** Timololo è metabolizzato a livello epatico prevalentemente dall'enzima CYP2D6 in metaboliti inattivi, che vengono escreti principalmente per via renale.

Eliminazione Taflopurost Nel ratto, in seguito alla somministrazione di una sola dose giornaliera di ³H-taflopurost (soluzione oftalmica allo 0,005%; 5 µl/occhio) per 21 giorni in entrambi gli occhi, è stato ritrovato negli escreti l'87% circa della dose radioattiva totale. La percentuale della dose totale rinvenuta nelle urine era pari al 27,38% circa, mentre quella escreta con le feci era del 44,58% circa. **Timololo** L'emivita apparente di eliminazione dal plasma umano è di circa 4 ore. Timololo è ampiamente metabolizzato nel fegato e i metaboliti sono escreti con le urine congiuntamente a un 20% di timololo immutato in seguito a somministrazione orale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza Loyada I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e di studi di farmacocinetica oculare. Il profilo di sicurezza oculare e sistemica dei singoli componenti è chiaramente definito. **Taflopurost** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità sistemica a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Analogamente a quanto osservato con altri agonisti di PGF₂, la somministrazione topica oculare di dosi ripetute di taflopurost nelle scimmie ha prodotto effetti irreversibili sulla pigmentazione dell'iride e un aumento reversibile dell'ampiezza della fessura palpebrale. Nel ratto e nel coniglio è stata osservata un'augmentata contrattilità uterina *in vitro* con concentrazioni di taflopurost acido che superavano rispettivamente di 4 e 40 volte le concentrazioni plasmatiche massime di taflopurost acido nell'uomo. L'attività uterotonica di taflopurost non è stata testata in preparati uterini umani. Studi di tossicità riproduttiva sono stati condotti sul ratto e sul coniglio con somministrazione endovenosa. Nel ratto non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulle fasi precoci dello sviluppo embrionale con esposizioni sistemiche oltre 12.000 volte l'esposizione clinica massima basata sulla C_{max} o superiori a 2.200 volte basata sull'AUC. In studi convenzionali di sviluppo embrionale-fetale, taflopurost ha indotto una riduzione del peso corporeo fetale e un aumento delle perdite post-impianto. Taflopurost ha aumentato l'incidenza di anomalie scheletriche nel ratto e l'incidenza di malformazioni craniche, cerebrali e spinali nel coniglio. Nello studio condotto sul coniglio, i livelli plasmatici di taflopurost e dei relativi metaboliti sono risultati inferiori al livello di quantificazione. In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale condotto sul ratto è stato osservato un aumento della mortalità neonatale, una riduzione del peso corporeo e un dispiegamento ritardato del padiglione auricolare nella prole esposta a dosi di taflopurost 20 volte superiori alla dose clinica. Gli esperimenti condotti con taflopurost radiomarcato nel ratto hanno dimostrato che lo 0,1% circa della dose applicata topicamente a livello oculare passava nel latte. Poiché l'emivita del metabolita attivo (taflopurost acido) nel plasma è molto breve (nell'uomo cessa di essere rilevabile dopo 30 minuti), la maggior parte della radioattività era probabilmente riconducibile a metaboliti con attività farmacologica scarsa o nulla. Sulla base del metabolismo di taflopurost e delle prostaglandine naturali, ci si attende una biodisponibilità orale molto bassa. **Timololo** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE **6.1 Elenco degli eccipienti** Glicerolo · Disodio fosfato dodecaidrato · Disodio edetato · Polisorbato 80 · Acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH · Acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni · Dopo la prima apertura della busta di alluminio: 28 giorni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Dopo l'apertura della busta di alluminio:

- Conservare i contenitori monodose nella busta di alluminio originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
- Eliminare i contenitori monodose aperti e la soluzione eventualmente rimasta immediatamente dopo l'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore Contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE) confezionati in una busta in laminato alluminio-polietilene rivestito con carta. Ogni contenitore monodose ha un volume di riempimento di 0,3 ml e ogni busta di alluminio racchiude 10 contenitori. Sono disponibili le seguenti confezioni: 30 contenitori monodose da 0,3 ml e 90 contenitori monodose da 0,3 ml. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO Santen Italy S.r.l. · Via Roberto Lepetit 8/10 · 20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO AIC n.043622012 - "15 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 30 × 0,3ml contenitori monodose in LDPE · AIC n.043622024 - "15 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 90 × 0,3ml contenitori monodose in LDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data della prima autorizzazione: 04 marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 04/2015 **CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA, CLASSE DI RIMBORSABILITÀ E PREZZO** LOYADA «15 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione» 30 × 0,3 ml contenitori monodose in LDPE (A.I.C. n. 043622012). Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR). Classe di rimborsabilità: classe A Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): € 30,41 • LOYADA «15 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione» 90 × 0,3ml contenitori monodose in LDPE (AIC n.043622024). Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR). Classe di rimborsabilità: classe A - Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa): € 91,23.



Focus on...

CHIRURGIA FILTRANTE MININVASIVA DEL GLAUCOMA: L'IMPIANTO DI XEN45 NELLA NOSTRA ESPERIENZA

Laura Moschetta¹, Gian Luca Laffi²

¹ Medico Chirurgo e Ortottista, Bologna, Italia

² Medico Chirurgo Oculista, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Ospedale San Marino, Studio d'Azeglio, Bologna, Italia

Introduzione

XEN45 è una tecnica filtrante mininvasiva della chirurgia del glaucoma con accesso ab interno, indicata in pazienti con glaucoma ad angolo aperto (OAG). Per chirurgia filtrante si intende l'ottenimento di una riduzione della pressione intraoculare (PIO) attraverso la formazione di una via di drenaggio artificiale dalla camera anteriore allo spazio sottocongiuntivale (Fig. 1)¹. Nell'algoritmo terapeutico di gestione dei pazienti con OAG,

XEN45 si posiziona tra la terapia farmacologica e la più aggressiva chirurgia tradizionale². L'impianto è indicato nei casi di scarsa compliance, di terapia medica inefficace, nei casi ad alto rischio di complicanze con altri interventi e nel paziente che non vuole abbandonare l'utilizzo delle lenti a contatto.

In passato, l'opzione chirurgica era riservata esclusivamente a pazienti con glaucoma di grado medio/elevato non rispondenti alla terapia

medica e la trabeculectomia era la procedura di scelta, però con un rischio non trascurabile di gravi complicanze intra e postoperatorie^{1,3}. Oggi, anche al paziente con glaucoma di grado lieve/moderato può essere proposta l'opzione chirurgica (MIGS) con un profilo di sicurezza maggiore ed un minor trauma chirurgico e conseguente minor risposta infiammatoria^{1,3}. XEN45 gel implant (gelatina di derivazione suina cross-linked), è un tubicino di 45 µm di lume interno, 6 mm di lunghezza, flessibile che si conforma ai tessuti circostanti durante la fase di impianto.

La sua mini-invasività permette di non traumatizzare la congiuntiva ed è possibile eseguire la procedura su pazienti fuchici, pseudofuchici e anche associata all'asportazione di cataratta.

Una volta posizionato, il suo diametro esterno si espande da 150 µm a 250 µm per idratazione e al suo interno si stabilisce un flusso laminare non turbolento che drena l'umore acqueo nello spazio sottocongiuntivale in maniera controllata 2,3 µl/min.



Fig. 1a

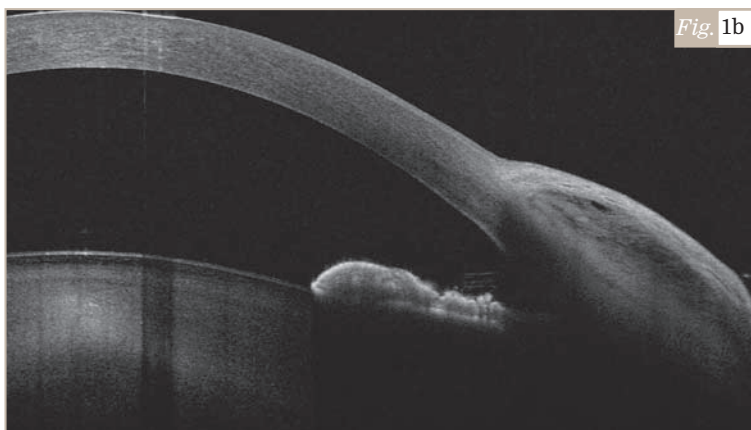


Fig. 1b

Fig. 1a

XEN45 a livello del trabecolato ben visibile alla gonioscopia.

Fig. 1b

Bozza spugnosa, ben permeabile dopo 1 mese dall'impianto di XEN45 ben visibile all'OCT.



Focus on...

Metodi

Studio retrospettivo di coorte su pazienti sottoposti ad impianto XEN45 da parte di un singolo chirurgo da maggio 2016 a marzo 2017. L'impianto XEN45 è stato effettuato previa somministrazione sottocongiuntivale intraoperatoria di 0,1 ml di mitomicina C (MMC) allo 0,2 mg/ml, incisione corneale, approccio ab interno all'angolo irido-corneale, formazione di tunnel sclerale tramite iniettore e posizionamento del device sotto la congiuntiva.

Si riportano le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei partecipanti in tabella 1. Tra le caratteristiche postoperatorie sono state indagate: PIO (metodo applanazione Goldmann), numero di principi attivi utilizzati (colliri +/- Acetazolamide per os), complicanze

intra e postoperatorie. I dati sono stati valutati per ciascun paziente ai seguenti tempi di follow-up: 1 settimana, 1, 3, 6, 8 mesi dalla data dell'intervento. I valori numerici, distribuiti in maniera gaussiana, sono stati espressi in media (Valore massimo-Valore minimo). È stato infine calcolato il numero di pazienti con Complete Success (PIO 5-18 mmHg e nessuna terapia), Success (PIO 5-18 mmHg con terapia), No Success (PIO \geq 21 mmHg con o senza terapia) all'ultimo follow-up per paziente (media 4,69 mesi, 8-0,25 Vmax-Vmin).

Risultati

Sono stati valutati i dati di 24 pazienti per un totale di 26 occhi. I valori delle PIO postoperatorie, ai vari tempi di follow-up, sono

riportati nel grafico (Fig. 2). Si stima una riduzione della PIO del 66% a una settimana dall'intervento, del 41% a 3 mesi e del 39% a 8 mesi dall'intervento.

Nella coorte, all'ultimo follow-up per paziente (media 4,6 range 8-0,25 mesi), sono stati registrati 24/26 (92%) successi dei quali 16/26 (61%) Complete Success, 8/26 (31%) Success e 2/26 (8%) No Success. Il decremento della PIO è stato del 46%, con PIO media postoperatoria di 13,50 (28-10) mmHg. La terapia medica è stata ridotta in 22/26 (85%) occhi, di 2,23 principi attivi (in un range da 4-0). Nel postoperatorio non è stato necessario somministrare in nessun caso Acetazolamide per os. Assenti complicanze intra-operatorie e gravi complicanze postoperatorie.

Tab. 1

Pazienti		n= 24 (100%)
Sesso	F	14 (58%)
	M	11 (46%)
Età	Media, (V max-V min)	70.15 (89-40) anni
Etnia	Caucasica	24 (100%)
Occhi		n= 26 (100%)
Lateralità	R	13 (50%)
	L	13 (50%)
Diagnosi	POAG	18 (69%)
	OAG + PEX	4 (15%)
	JOAG	2 (8%)
	Normotensivo	2 (8%)
Pseudofachia	Pregressa FACO + IOL	15 (58%)
Pregressa chirurgia per glaucoma	Nessuna	25 (96%)
	Trabeculectomia	1 (4%)
	Trabeculoplastica SLT/ALT	10 (38%)
Fattori di rischio per il glaucoma	Miopia elevata (\geq 6 D)	6 (23%)
Patologie oftalmiche non correlate al glaucoma	Secchezza oculare	3 (12%)
	Endotelipopatia	2 (8%)
	Cheratopatia	1 (4%)
PIO pre-operatoria	Media (V max-V min)	25.27 (44-16) mmHg
Terapia medica pre-operatoria	2 Principi terapeutici	5 (19%)
	3 " "	14 (54%)
	4 " "	7 (27%)
Tipo di intervento	XEN45	25 (96%)
	XEN45 e FACO+IOL	1 (4%)

Tab. 1

Caratteristiche demografiche e cliniche dei partecipanti. POAG, Glaucoma ad angolo aperto primario; OAG + PEX, Glaucoma ad angolo aperto pseudoesfoliativo; JOAG, Glaucoma ad angolo aperto giovanile; FACO+IOL, Facoeulsificazione e impianto di lente intraoculare; SLT/ALT, Laser Trabeculoplastica Selettiva/Trabeculoplastica Laser Argon; Principi terapeutici (colliri ipotonizzanti e/o Acetazolamide per os).



Focus on...

Da segnalare che in 2 casi un'emorragia sottocongiuntivale intraoperatoria ha portato ad un posizionamento dello XEN45 sottotenoniano e non sottocongiuntivale con successivo abbassamento della PIO più limitato. Le lievi complicanze postoperatorie (Tab. 2) si sono risolte spontaneamente entro 1 settimana. I casi di dislocazione di stent sono stati 1/26 (4%) e i casi sottoposti a Needling e/o 5-FU (5-Fluorouracile) sono stati 14/26 (54%), con una media di 1,19 (7-1) procedure per occhio, con maggior frequenza al quarto mese postoperatorio.

Conclusioni

I limiti del nostro studio sono le dimensioni del campione, la durata del follow-up, il tipo di glaucoma non omogeneo e la valutazione di alcuni pazienti nella curva di apprendimento del chirurgo.

Rispetto alla letteratura, i valori medi di PIO per tempo di follow-up sono sovrapponibili mentre la differenza della riduzione di PIO in % risulta maggiore nella coorte analizzata in questo articolo con -44% vs -31,5% e -35% a 6 mesi postoperatori^{4,5}.

Il valore medio di PIO preoperatoria nella casistica esaminata era infatti più elevato (25,27 vs 21,40 e 23,00 mmHg di altri autori)^{4,5}.

Rispetto allo studio di Grover, la nostra percentuale di Complete Success (61% vs 45%) è maggiore, con differenza nei tempi medi di follow-up (4,69 vs 12 mesi)⁴. Si riscontra inoltre una maggior percentuale di ipotonia postoperatoria nel nostro studio (19% vs 0% e 11,4%) risolta spontaneamente entro 7 giorni^{4,5}.

Nella nostra casistica, il numero di Needling e/o 5-FU (54%) è relativamente elevato rispetto alla letteratura dove però è stata

conteggiata unicamente la procedura di Needling per fibrosi (32,1% e 18,1%)^{4,5}.

In conclusione, l'impianto di XEN45, nella casistica descritta, ha rappresentato una valida alternativa chirurgica per la riduzione della PIO in pazienti OAG. Il mantenimento dell'integrità del tessuto congiuntivale, l'assenza di complicanze severe, nessuna preclusione ad altre tecniche chirurgiche che si rendessero necessarie nel futuro, e l'opzione di poter praticare la procedura in combinazione all'asportazione della cataratta in tempi ridotti, rappresentano i suoi maggiori punti di forza. Inoltre ha consentito una veloce riabilitazione postoperatoria e l'ottenimento di un deflusso controllato che ha evitato complicanze legate ad ipotamia. Per contro, la necessità nell'esperienza descritta, di

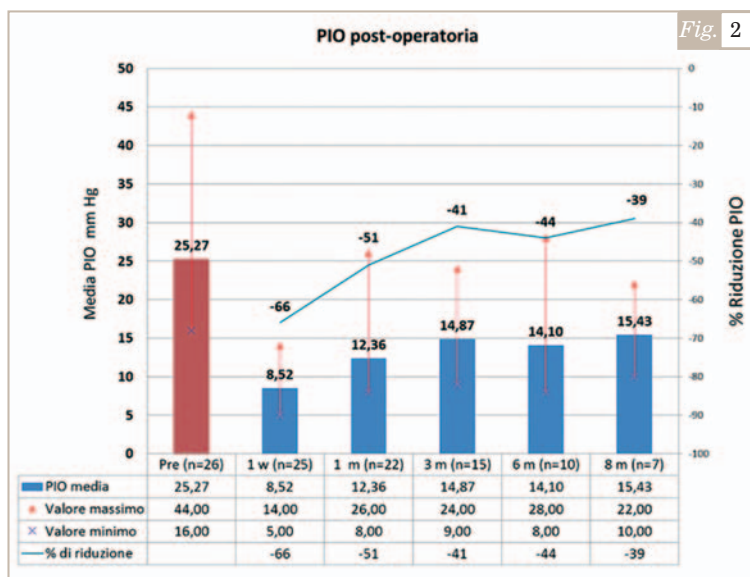


Fig. 2

Risultati PIO (pressione intra-oculare) postoperatori. Valori PIO postoperatori ai diversi follow-up (1 settimana, 1, 3, 6, 8 mesi).



Focus on...

una gestione della bozza con needling e/o iniezioni di 5-FU sottocongiuntivali ambulatoriali con frequenza non trascurabile.

Ulteriori studi con un più lungo follow-up, un maggior numero di partecipanti e una più precisa indagine della gestione postoperatoria del device saranno necessari per chiarire meglio gli effettivi vantaggi e svantaggi di questa tecnica.

Gli autori del presente lavoro dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse e di non avere ricevuto compensi, finanziamenti o altre forme di incentivazioni da industrie produttrici di farmaci.

Bibliografia

1. Lewis RA. *Ab interno approach to the subconjunctival space using a collagen glaucoma stent*. J Cataract Refract Surg 2014;40:1301-06
2. Caporossi A, Salgarello T, Manganelli C. *Oftalmologia*. ed Piccin, 2017, pp 232-33
3. Samples JR, Singh K, Lin SC, et al. *Laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma: a report by the american academy of ophthalmology*. Ophthalmology 2011;118:2296-2302
4. Grover DS. *Ab Interno Gelatin Stent Procedure in Combination with MMC for treatment of Glaucoma: 12-Months Results*, in. Presented at VII World Cornea Congress, San Diego, CA, April 15-17, 2015
5. Stalmans I. *A Minimally Invasive Approach to Sub-conjunctival outflow: 1 year results of an Ab-interno Gelatin Stent for the Treatment of Primary Open Angle Glaucoma*, in. Presented at the International Congress of Glaucoma Surgery, Muscat, Oman, February 18-20, 2016
6. Cantor LB, Mantravadi A, WuDunn D, Swamynathan K, Cortes A. *Morphologic classification of filtering blebs after glaucoma filtration surgery: the Indiana Bleb Appearance Grading Scale*. J Glaucoma 2003;12:266-71
7. J Glaucoma 2003;12:266-71

Tab. 2

Tipo di complicanza	N=26 occhi	100 %
Dislocazione XEN	1	4
Bozza esuberante	2	8
Bozza di limitata estensione o assente	4	15
Ipoema	3	12
Ipotonia	5	19
Atalamia o Ipotalamia	0	0
Seidel +	0	0
Emorragia sopracoroideale	0	0
Distacco di corioide	1	4
Endoftalmiti/Blebiti	0	0
Edema maculare cistoide	0	0
Glaucoma maligno	0	0
Rottura dell'impianto (secondaria a needling)	0	0
Conversione in un'altra procedura chirurgica	0	0

Tab. 2

Complicanze post-operatorie calcolate all'ultimo follow-up (media 4.5, 8-0.25 mesi). Ipotonia: <6 mmHg al primo giorno post-operatorio; Bozza esuberante con H3,E3,V2; Bozza di limitata estensione o assente con H0,E0,V0°.



Focus on...

USO POTENZIALE DELLA MELATONINA NELLA PREVENZIONE DELLA DMLE

Massimiliano Cecchi

Scientific Trainer - Farmigea Srl, Pisa, Italia.

Introduzione

La melatonina è un neuropeptide, prodotto dalla ghiandola pineale, ed è associata da molti anni alla regolazione dei ritmi circadiani.

Osservata per la prima volta nel 1917, è stata isolata nel 1958 dal Dr. Aaron Bunsen Lerner, ricercatore alla University School of Medicine di Yale¹. Da molto tempo si conosce un aspetto del funzionamento dell'epifisi che la rende unica fra le ghiandole endocrine, la sua sensibilità alla luce; infatti la sintesi e la secrezione della melatonina sono fortemente influenzate dal ciclo alternato luce e buio, attraverso un segnale multi sinaptico che si collega al ganglio cervicale superiore dell'ortosimpatico.

Il ritmo circadiano è quindi coinvolto nella secrezione di melatonina e persiste per lungo tempo, anche quando termina la stimolazione luce-buio. Attraverso questa osservazione è stata accertata l'esistenza di un orologio biologico (probabilmente localizzato in una popolazione neuronica nel nucleo sopra chiasmatico dell'ipotalamo) in grado di scandire i ritmi di produzione e di rilascio della melatonina secondo i cicli temporali, anche in assenza di una sincronizzazione con le fasi di presenza e assenza della luce solare. Durante la

fase di illuminazione diurna la produzione e il rilascio di melatonina si riducono, così come il flusso di impulsi che corre lungo l'innervazione vegetativa dell'epifisi. Dopo il tramonto, con l'avanzare dell'oscurità, gli assoni del simpatico si attivano incrementando il rilascio di noradrenalina, che si lega ai recettori α -adrenergici della ghiandola pineale, con aumento della formazione di AMP-ciclico e attivazione dei recettori α 1-adrenergici che amplificano ulteriormente la risposta. Il secondo messaggero determina l'attivazione dell'enzima arilalchilammina-N-acetiltransferasi (AANAT) che converte la serotonina (5-HT) in N-acetil-serotonina, poi metilata a melatonina dall'enzima idrossindolo-O-metiltransferasi (HIOMT). In tutti i mammiferi, le informazioni fotosensoriali della retina influenzano l'attività delle sue proiezioni neuroniche che vanno ad inibire o stimolare la secrezione di melatonina.

La melatonina e i recettori della retina

Recentemente è stata confermata una dimostrazione diretta del ruolo nella retina da parte della melatonina e dei suoi recettori, espressi nei fotorecettori retinici sotto il diretto controllo

dell'orologio circadiano. Alcuni studiosi del Neuroscience Institute della Morehouse School of Medicine di Atlanta e dell'Istituto di Neuroscienze del CNR di Pisa hanno mappato la distribuzione dei recettori MT1 della melatonina nella struttura nervosa dell'occhio³. I ricercatori hanno accertato che il recettore MT1 è richiesto per la sopravvivenza di alcuni tipi cellulari retinici e per la modulazione della sensibilità visiva. La presenza di un sistema di sincronizzazione così sofisticato suggerisce l'importanza che riveste, per l'organismo umano, il mantenere una serie di funzioni ritmiche in sincronia con l'ambiente circostante^{2,3}. Ad ulteriore conferma recentemente nell'animale da esperimento, è stata documentata, la presenza di un sistema in grado di fornire all'organismo informazioni specifiche riguardanti la cosiddetta ritmicità circannuale (in pratica la possibilità di riconoscere l'alternanza delle stagioni). Il corretto funzionamento di tale sistema sembra dipendere dall'interazione fra le cellule del pace-maker endogene, sincronizzate dalla melatonina e le cellule ipofisarie prolattino-secermenti³. Inoltre, è necessario sottolineare che anche in assenza dello stimolo luminoso la ritmicità



Focus on...

endogena, generata a livello del nucleo soprachiasmatico e comunicata alla pineale, viene conservata. Ne consegue ad esempio che anche i soggetti non vedenti, pur non percependo lo stimolo luminoso e quindi mancando del segnale più efficace in grado di inibire la secrezione di melatonina, dimostrano di avere ugualmente un ritmo circadiano, anche se spesso non del tutto sincronizzato con l'ambiente esterno⁴. A conferma della stretta correlazione fra il ritmo della luce

e del buio e la secrezione ciclica della melatonina, esiste tutta una serie di evidenze sperimentali indicanti che l'esposizione ad una fonte luminosa di intensità e lunghezza d'onda adeguate durante la notte, determina una drastica e reversibile riduzione dei livelli di melatonina fino ai valori diurni. Dati della letteratura sempre più numerosi indicano infatti un collegamento fra esposizione alla luce durante le ore notturne, riduzione dei livelli di melatonina e rischio di malattia.

Relazione tra stress ossidativo, ritmi circadiani e DMLE

L'esposizione ad agenti ossidanti, diversamente da quanto spesso avviene con i composti tossici, determina, solo su una scala temporale lunga, un danno irreversibile. Ciò che si modifica in maniera sorprendente è, da un lato l'incapacità di utilizzare i mezzi fisiologici per contrastare efficacemente la formazione dei radicali liberi, dall'altro la riduzione dell'attività dei sistemi deputati alla riparazione dell'organismo (situazione conosciuta come "stress ossidativo"). Più in particolare, durante il processo evolutivo sono andati sviluppandosi meccanismi intrinseci che, in condizioni normali, si oppongono con grande successo al costante danneggiamento cui siamo sottoposti a causa della formazione dei radicali liberi e che, nel loro complesso, vengono denominati sistemi e/o sostanze antiossidanti.

Con il termine Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE o AMD dall'acronimo inglese Age-related Macular Degeneration) si intende un complesso di manifestazioni cliniche a carico

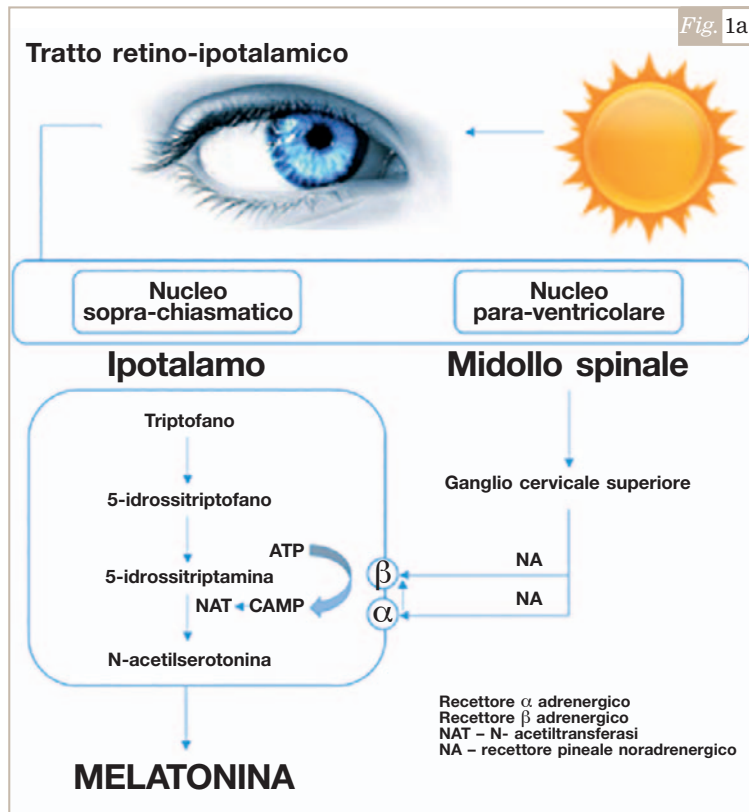


Fig. 1
Controllo della sintesi di melatonina da parte della luce².



Focus on...

della regione maculare che determinano una riduzione dell'acuità visiva. La gravità, l'irreversibilità, la frequenza rendono questa patologia la causa principale della perdita della visione centrale (cecità) e, nei paesi industrializzati, è la prima causa di perdita di acuità visiva nei soggetti di età superiore ai 50 anni⁵.

La patogenesi della degenerazione maculare legata all'età (DMLE) consiste in uno stress ossidativo cronico, in un maggiore accumulo di lipofuscina nelle cellule dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) e nella formazione di drusen extracellulari, da infiammazione cronica. La capacità di prevenire l'accumulo di aggregati proteici cellulari citotossici è diminuita in cellule senescenti e può portare all'accumulo di lipofuscina nei lisosomi delle cellule EPR. Questa presenza di lipofuscina riduce l'attività dell'enzima lisosomiale ed altera la rimozione di proteine danneggiate dalle cellule⁷. Molte reazioni di tipo ossidativo che avvengono nell'organismo (principalmente nei mitocondri) generano, come sottoprodotti di scarto, radicali liberi.

I radicali liberi causano danni alle macromolecole (acidi nucleici, proteine e lipidi) portando ad invecchiamento ed a una grande varietà di patologie degenerative associate, DMLE compresa⁶.

La melatonina agisce come scavenger di radicali liberi ed ha la capacità di ridurre direttamente le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, indirettamente

aumentando l'attività di difesa antiossidante di altri sistemi enzimatici⁸⁻⁹. Fattori antiossidanti possono prevenire la DMLE e ritardarne la progressione¹⁰⁻¹¹.

Negli anziani ad esempio i ritmi circadiani, i cambiamenti associati all'età nel ritmo della produzione di melatonina sono stati riscontrati frequentemente¹². È stato anche dimostrato che l'attività del nucleo sopra chiasmatico (NSC) diminuisce con l'età, in particolare nei pazienti con malattie neurodegenerative¹³⁻¹⁴. Un calo nella produzione di melatonina e alterati ritmi di produzione di melatonina possono essere fattori che contribuiscono all'aumento dei livelli di radicali liberi e condurre a patologie di tipo degenerativo¹¹. Vi è un forte legame tra la fisiologia oculare e ritmi circadiani negli esseri umani. Il rinnovo e l'eliminazione dei vecchi fotorecettori del segmento esterno delle cellule dal EPR è un processo ritmico quotidiano che è cruciale a lungo termine per la visione. La melatonina protegge efficacemente le cellule dell'epitelio retinico EPR a livelli fisiologici (10^{-8} - 10^{-10} M), che possono essere raggiunti da una somministrazione orale, a basso dosaggio di melatonina (ad esempio, una dose somministrata per via orale di 3 mg di melatonina aumenta i livelli sierici di 2×10^{-8} M).

La somministrazione orale di 1-3 mg di melatonina per notte è efficace nel trattamento dei pazienti affetti da DMLE¹⁵. Ulteriori studi hanno confermato l'attività

di scavenger della melatonina in oftalmologia, infatti la retina è una regione sottoposta ad intenso flusso sanguigno dove i livelli di ossigeno sono molto elevati. Questa alta concentrazione di ossigeno richiede un rigoroso controllo redox per evitare stress ossidativo. Anche la luce che raggiunge la retina genera ROS che contribuiscono al danno ossidativo. Inoltre tutte le cellule della retina sono ricche di mitocondri, che sono una fonte importante di ROS. La retina è di per sé un organo altamente predisposto allo stress ossidativo a causa di intenso flusso di sangue, elevato tasso metabolico, la presenza di cellule ricche di mitocondri, alte concentrazioni di acidi grassi polinsaturi (PUFA) facilmente ossidabili ed esposizione prolungata alla luce¹⁶. La melatonina controlla la pigmentazione del tessuto retinico e regola la luce che raggiunge i fotorecettori, distruggendo i radicali liberi ROS, proteggendo così l'epitelio della retina (EPR) dal danno ossidativo. Ristabilisce i ritmi circadiani e l'elaborazione del meccanismo fisiologico della luce e del buio migliorando così i processi di riparazione sulla retina¹⁷.

Conclusioni

Fattori di rischio, diminuita produzione di melatonina endogena e carenza di antiossidanti nella dieta possono favorire l'insorgenza di un importante stress ossidativo, in grado di generare o aggravare



Focus on...

patologie come la DMLE. Nei paesi industrializzati questa grave malattia, rappresenta la maggiore causa irreversibile di riduzione visiva e la prevenzione resta, senza alcun dubbio, un valido supporto nella cura delle patologie maculari.

Gli studi AREDS (Age-Related Eye Disease Study) hanno infatti evidenziato l'efficacia dell'utilizzo di antiossidanti nel ridurre il rischio di progressione verso la forma avanzata in pazienti con DMLE con presenza di drusen in entrambi gli occhi o affetti dalla forma avanzata di DMLE in un solo occhio.

La melatonina rappresenta una nuova possibilità terapeutica nella degenerazione maculare legata all'età. Il suo profilo di molecola endogena e la sua forte attività antiossidante la rendono adatta ad applicazioni che possono rallentare il processo di degenerazione. Ulteriori studi sono in corso per chiarire al meglio le funzioni biologiche non solo nella retina ma anche in altri tessuti della struttura oculare.

Bibliografia

- Lerner AB, et al. Isolation of Melatonin and 5-Methoxyindole-3-acetic Acid from Bovine Pineal Glands*. The Journal of Biological Chemistry Vol. 235, No. 7, July 1960
- Arendt J, et al. *Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. Journals Reproduction and Fertility.* 1998;3:13-22
- Baba K, et al. *Melatonin modulates visual function and cell viability in the mouse retina via the MT1 melatonin receptor.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Sep 1;106(35):15043-48
- Liu X, et al. *Diurnal preference, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy human subjects.* Neuroscience Letters 2000 Feb. 25;280(3):199-202
- Font: American Academy of Ophthalmology
- Anisimov VN, et al. *Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen.* Biochim Biophys Acta. 2006 May-Jun;1757(5-6):573-89. Epub 2006 Apr 17
- Kaarniranta K, et al. *Autophagy regulates death of retinal pigment epithelium cells in age-related macular degeneration.* Cell Biol Toxicol 2017;33:113-28
- Reiter RJ, et al. *Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence.* Cell Biochem Biophys. 2001;34(2):237-56
- Cagnoli CM, et al. *Melatonin protects neurons from singlet oxygen-induced apoptosis.* J Pineal Res 1995 May;18(4):222-26
- Stefanova NA, et al. *Potential of melatonin for prevention of age-related macular degeneration: experimental study.* Adv Gerontol 2013;26(1):122-29
- Fanjul-Moles ML, et al. *Relationship between Oxidative Stress, Circadian Rhythms, and AMD.* Oxid Med Cell Longev 2016;2016:7420637
- Skene DJ, et al. *Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease.* Exp Gerontol 2003 Jan-Feb;38(1-2):199-206
- Pandi-Perumal SR, et al. *Senescence, sleep, and circadian rhythms.* Ageing Res Rev 2002 Jun;1(3):559-604
- Wu YH, et al. *Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease.* Sleep Medicine 2007 Sep;8(6):623-36. Epub 2007 Mar 26
- Rosen RB, et al. *Effects of melatonin and its receptor antagonist on retinal pigment epithelial cells against hydrogen peroxide damage.* Molecular Vision 2012 June;18:1640-48
- Blasiak, J et al. *Melatonin in Retinal Physiology and Pathology: The Case of Age-Related Macular Degeneration.* Oxid Med Cell Longev 2016;2016:6819736. Epub 2016 Sep 5
- Changxian, YI et al. *c Acad Sci 2005;1057:384-92*



LAMPADA A FESSURA CON NUOVO SISTEMA DIGITALE

La lampada a fessura Takagi 700GL è ora disponibile con un **nuovo sistema digitale** per l'acquisizione e il salvataggio delle immagini.

Il nuovo software di acquisizione è stato migliorato e reso più efficiente, diventando un ulteriore elemento di spicco della lampada Takagi, già molto performante.

La lampada a fessura 700GL è caratterizzata da 5 ingrandimenti e da un'illuminazione a LED innovativa costituita da un unico LED (da 3 watt) in grado di garantire una sorprendente uniformità di illuminazione dell'occhio. Inoltre, è inserito un sistema di fibra ottica a LED integrato (background d'illuminazione), indipendente e dimabile direttamente da reostato posto sulla base. Il diametro massimo dello spot d'illuminazione può essere aumentato fino a 14 mm, funzionalità utile per l'applicazione di lenti sclerali. Grazie ad un design moderno, questa lampada appare molto compatta ed accattivante, integrando al proprio interno tutti i cavi di connessione.

Le ottiche della lampada garantiscono una profondità di campo eccellente, e con la **versione digitale** è possibile visualizzare e salvare le immagini sul proprio computer tramite una telecamera USB 3.0 da 10 Megapixel.

Il nuovo software di acquisizione della telecamera, completamente



rinnovato, garantisce un'eccellente qualità delle immagini, permettendo di visualizzare e analizzare in modo molto definito perfino i più piccoli dettagli. Grazie al preciso bilanciamento dei colori ed all'utilizzo di un nuovo driver sviluppato ad hoc, è possibile acquisire foto e video di alta qualità e con colori realistici. Inoltre, la velocità e la fluidità di acquisizione sono state ulteriormente migliorate e, con l'utilizzo di un frame rate di 28fps, la visualizzazione a video segue perfettamente quella reale, semplificando il lavoro dell'utilizzatore.

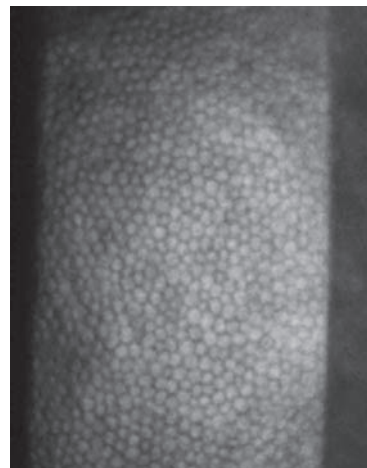
Al sistema digitale di questa lampada può inoltre essere aggiunto il software ENDOKER (patent pending), il rivoluzionario sistema integrato



che sostituisce completamente la necessità di un microscopio endoteliale. Endoker permette di eseguire la valutazione e l'analisi delle cellule endoteliali utilizzando la lampada a fessura e, per molti versi, migliora le funzionalità fino ad oggi riservate ad uno strumento dedicato e indipendente. Endoker permette l'agevole acquisizione in tempo reale di un'immagine fotografica relativamente ampia dell'endotelio corneale nell'area specifica di interesse, ne elabora il contenuto e fornisce forma e densità delle cellule endoteliali analizzate, inclusi i relativi parametri statistici. Questo sistema rappresenta uno dei risultati concreti della ricerca in questo settore avviata presso l'Università di Milano Bicocca e del conseguente processo di trasferimento tecnologico.

Il sistema rappresenta il primo passo verso un futuro con la lampada a fessura come strumento centrale e compatto, con le funzioni oggi ottenibili solamente con strumenti singoli, dedicati e indipendenti l'uno dall'altro.

Per maggiori informazioni, contattare Frastema Ophthalmics Srl
Tel. 0331 342008 - info@frastema.it





LA SOLUZIONE NANOTECNOLOGICA PER RIDURRE IL DISCOMFORT DEL PAZIENTE ALLERGICO

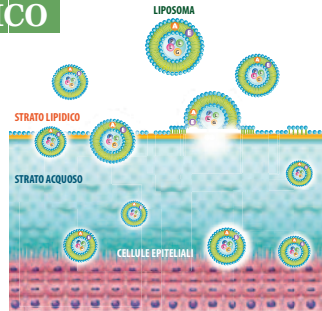
BICOS italia



L'occhio è il sito bersaglio più comune per lo sviluppo di un disturbo allergico dovuto alla risposta infiammatoria della congiuntiva a fattori ambientali di varia natura quali polline, muffe, acari, etc. La congiuntivite allergica, spesso associata a rinite, risulta essere una delle manifestazioni più frequenti di ipersensibilità a livello oculare e colpisce circa il 30% della popolazione occidentale con una prevalenza in forte aumento negli ultimi anni.

I mastociti e i basofili rappresentano le cellule cardine della reazione allergica nella quale si distinguono due fasi: La fase immediata corrispondente alla forma acuta scatenata dall'ingresso di una considerevole quantità di allergene nel sacco congiuntivale che provoca il rilascio di istamina, leucotrieni, prostaglandine ed altri mediatori della flogosi. Questa reazione è caratterizzata clinicamente da edema e iperemia della congiuntiva e della palpebra ed è associata ad intenso prurito e lacrimazione.

La fase tardiva insorge a distanza di ore dall'esposizione allergica ed ha un decorso prolungato e multifasico. Questa reazione è correlata all'infiammazione tissutale ed è caratterizzata dal coinvolgimento delle cellule epiteliali delle mucose, sostenuto dall'infiltrazione nei tessuti da parte di eosinofili, neutrofilii, basofili, monociti e cellule T CD4+. Le citochine sono



prodotte soprattutto in risposta al riconoscimento specifico dell'antigene estraneo e svolgono un'azione di attivazione e regolazione delle cellule infiammatorie quali fagociti mononucleati, neutrofilii ed eosinofili. I colliri a base di cortisone possono contribuire a ridurre i sintomi cronici della congiuntivite allergica poiché prevengono la fase tardiva, inoltre inibiscono la produzione di istamina e dei mediatori della flogosi. Tuttavia, la terapia non può essere prolungata per un lungo periodo per evitare la possibile comparsa di effetti collaterali.

Al fine di ridurre il discomfort del paziente allergico può essere utile un trattamento con una soluzione oftalmica a base di liposomi, vitamina A, vitamina E ed aminoacidi (Lacrisek® ofta Plus, Lacrisek® ofta Plus monodose, Lacrisek® Plus Spray).

Il liposoma è una microvescicola (nanoparticella) tondeggianti costituita da un doppio strato di lipidi (fosfolipidi) e contenente al suo interno una soluzione acquosa. I fosfolipidi sono definibili come lipidi naturali in grado di risanare ed implementare il deficit lipidico e di ripristinare il normale equilibrio omeostatico della superficie oculare e del film lacrimale che in corso di congiuntivite allergica risulta alterato.

Le vitamine A ed E, vengono veicolate dai liposomi e svolgono la loro funzione terapeutica sulla rima palpebrale e sulla superficie corneale.

Per la loro potente azione antiossidante, intervengono indirettamente sul processo flogistico migliorando a livello oculare e peroculare la sintomatologia associata a stati infiammatori. La vitamina E risulta avere una attività antiossidante, antiapoptotica e, quindi, epitelio-protettrice. La vitamina A ha un effetto antiossidante, riepitelizzante e favorisce la produzione di una mucina (MUC16), importante elemento per la bagnabilità della superficie oculare. Gli aminoacidi L-prolina, L-glicina, L-lisina e L-leucina sono aminoacidi essenziali comunemente presenti nel film lacrimale. Sono substrati fondamentali nei processi di sintesi



proteica, necessari al metabolismo cellulare ed alla sintesi della matrice extracellulare, in cui le cellule migrano e si differenziano. È stato recentemente dimostrato che, se somministrati per via topica, contribuiscono ad aumentare la lubrificazione della superficie oculare e, attraverso il mantenimento dell'omeostasi tissutale, a favorire i fenomeni di riepitelizzazione. Lacrisek® Plus è presente in collirio multidose (Lacrisek® ofta Plus), collirio in contenitori monodose (Lacrisek® ofta Plus monodose) ed in forma spray: l'innovativa formulazione spray (Lacrisek® Plus Spray) può aiutare a ridurre l'edema palpebrale spesso associato a congiuntivite allergica.





DR-900 DA SHIN NIPPON LA PERFEZIONE DELL'ANALISI VISIVA CON UN TOCCO



Il forottero computerizzato di Shin Nippon, interfacciandosi a tutti gli altri strumenti dello studio, è il necessario supporto tecnologico per condurre un accurato esame della vista con dei semplici comandi touch screen.

Il forottero è uno strumento indispensabile per chi vuole condurre un esame refrattivo velocemente e con precisione, sollevando il paziente dal peso della montatura di prova. Il DR-900 rivoluziona l'andamento quotidiano dello studio; in pochi semplici step, è possibile effettuare un esame di accuratezza assoluta e senza errori. Il forottero computerizzato Shin Nippon si caratterizza per un pannello comandi touch screen dall'interfaccia semplicissima al fine di permettere all'operatore interventi facili e veloci. La tecnologia di ultima generazione e l'esperienza Shin Nippon permettono un cambio di lenti ultra rapido e silenzioso.

L'esame è totalmente gestito dal pannello comandi centrale, che riceve i dati da tutti gli strumenti refrattivi dello studio (Autorefrattometro, Frontifocometro, Monitor o Proiettore di ottotipi e Forottero). Il pannello comandi è dotato di una tastiera ergonomica con manopola di navigazione, che insieme al monitor da 10.4 pollici touch-screen, permette di accedere a tutte le funzioni del forottero e degli altri strumenti ad esso collegati. I movimenti del forottero sono estremamente veloci e silenziosi. I dati provenienti dall'autorefrattometro e dal frontifocometro possono essere richiamati in tempo reale con un semplice touch, per permettere all'esaminato una comparazione immediata tra la visione con la vecchia e la nuova correzione. Anche il monitor di ottotipi Shin Nippon o il proiettore CP-500 possono essere comandati dalla console del forottero



con connessione wireless. È possibile programmare una sequenza di ottotipi, e scegliere alcune lenti specifiche o filtri da inserire nel forottero alla presentazione di un determinato test. Tutto è personalizzabile nel minimo dettaglio, al fine di rendere l'esame veloce e preciso. Le lenti del forottero DR-900 hanno un diametro tra i più ampi del mercato e il design dello strumento permette un campo visivo di ben 40°, un dato importante che permette precisione nell'esame. La memoria interna permette di salvare fino a 5 diversi dati di refrazione, che possono essere richiamati con

un semplice touch per far capire all'esaminato le differenze di visione. La tavola dei test per vicino è fornita nel set standard ed è dotata di un sistema di illuminazione automatica a LED. La stampante è posta dietro il pannello comandi e ha un sistema di taglio automatico della carta. Con gli strumenti Shin Nippon l'esame della vista unisce la rapidità del test alla sua stessa precisione ed accuratezza. Per informazioni contattare il numero 0521 64 21 26 oppure visitare il sito Polyoftalmica www.polynew.it per conoscere i dettagli e la scheda tecnica del prodotto.



SHIN-NIPPON
by **Rexxam**



news dalle aziende

POCHE GOCCE PER UN SOLLIEVO IMMEDIATO

Che si tratti di un granellino di sabbia sollevato dalla brezza estiva o dei primi venti autunnali, delle gelide raffiche dell'inverno o dei pollini primaverili, non c'è stagione in cui gli occhi non abbiano bisogno di un prezioso alleato per mantenere il corretto grado di umidità e idratazione e lenire arrossamenti e pruriti. Per questo Pietrasanta Pharma, storica casa farmaceutica con sede a Viareggio, ha voluto ampliare la propria linea di supporto alle difese dell'occhio affiancando al farmaco da banco Visustrin Collirio il nuovo dispositivo medico Visustrin Gocce Oculari.

Basta un ciglio, un po' di trucco, l'aria condizionata o qualche ora di troppo al pc o con le lenti a contatto per ritrovarsi con gli occhi rossi, gonfi, secchi o, al contrario, soggetti a lacrimazione eccessiva. In assenza di patologie particolari che richiedano una specifica terapia oftalmica, l'utilizzo di pratiche gocce oculari può rappresentare la soluzione immediata per i piccoli e grandi problemi che affliggono uno degli organi più delicati e importanti del nostro corpo.

L'innovativo prodotto Visustrin Gocce Oculari risolve rapidamente questi e altri disturbi comuni grazie all'efficacia dei suoi principi attivi. L'estratto secco di Perilla allo 0,1% e la medesima



concentrazione del Sodio ialuronato contenuti nel dispositivo medico di classe II, venduto esclusivamente in farmacia in confezione da dieci pratiche fiale monodose, inibiscono invece l'azione dei radicali liberi e hanno proprietà lubrificanti e umettanti. La sinergia delle due sostanze - la Perilla con il suo elevato contenuto di polifenoli e il Sodio ialuronato, polimero polisaccaride a notevole biocompatibilità - unita alla particolare composizione quali-quantitativa, senza OGM né ingredienti di origine animale, è in grado di determinare un'azione antiossidante, rinfrescante e diluente.

Grazie alle particolari caratteristiche dei componenti la formula del nuovo prodotto Visustrin si presenta ad elevato comfort e generalmente ben tollerata: le gocce risultano di sicuro utilizzo anche contestualmente all'uso di lenti a contatto, riducendone il fastidio con una rapida azione antiossidante che allevia arrossamento, secchezza e affaticamento.

Specificamente indicato in caso di secchezza oculare, affaticamento, stress visivo e fastidio da LAC (lenti a contatto), Visustrin Gocce Oculari è una soluzione oculare dalle proprietà decongestionanti



PIETRASANTA PHARMA S.p.A.

pensata per una terapia topica in grado di allontanare in tempi brevi i sintomi legati a fattori atmosferici (sole, vento, smog) o ambientali (fumo, schermi luminosi, lampade abbronzanti), al contatto con corpi estranei (polvere, sostanze irritanti, oggetti) e alle allergie stagionali. Visustrin Gocce Oculari è un valido supporto per contrastare gli effetti di un uso eccessivo di computer e smartphone o dell'esposizione prolungata alla luce solare e artificiale, ma anche per alleviare i postumi da chirurgia refrattiva e per tamponare i fastidi derivanti da sindrome dell'occhio secco: una patologia oculare che, oltre i 50 anni di età, colpisce una quota sensibile di popolazione (5-35%) con un'incidenza maggiore nel genere femminile a causa delle oscillazioni ormonali tipiche della menopausa.

Visustrin Gocce Oculari non richiede prescrizione medica e il sollievo derivante dal suo utilizzo dovrebbe essere immediato e portare a un miglioramento tangibile e progressivo del fastidio entro 2-3 giorni. Qualora non si avvertisse beneficio entro le 48 ore, o se dovessero subentrare sintomi di diversa natura, è consigliato il consulto di uno specialista per escludere patologie più serie. Le Gocce Oculari non alterano le facoltà visive e non offuscano la nitidezza nella percezione delle immagini: per questo non interferiscono in alcun modo con la capacità di guidare veicoli o sull'utilizzo di macchinari in piena sicurezza.

Visustrin® Collirio e Visustrin® Gocce Oculari sono prodotti di Pietrasanta Pharma S.p.A. via S. Francesco, 67 55049 Viareggio (LU) www.pietrasantapharma.it info@pietrasantapharma.it



**INTRAVIT:****INTEGRATORE ALIMENTARE**

INTRAVIT è un prodotto che nasce con l'obiettivo di rispondere in maniera semplice e concreta alle esigenze dei pazienti sottoposti a trattamento con intravitreali o affetti da edema retinico.

La formulazione di **INTRAVIT** è stata pensata per essere razionale e spiccatamente mirata all'obiettivo che è quello di combattere:

- L'infiammazione
- La neo angiogenesi
- L'edema

La composizione di **INTRAVIT** è stata quindi strutturata con quattro componenti che rispondono a tali prospettive:

- **Artemisia dracunculoides** (*artemisinina*) estratto secco come antiangiogenetico
- **Curcuma longa** (*curcumina*) estratto secco titolato al 95% in curcumina come antinfiammatorio, antiossidante e neuro protettore
- **Ananas comosus** (*bromelina*) come antiedemigeno
- **Piper nigrum** (*piperina*) come antiossidante e per favorire l'assorbimento della curcumina.

Artemisinina è una molecola estratta da varie specie di *Artemisia*; l'*artemisinina* e i suoi derivati sono farmaci antimalarici ben noti.

Nel 2015 è stato assegnato il premio Nobel per la medicina alla dottoressa cinese Tu Youyou per la ricerca sull'utilità dell'utilizzo dell'*artemisinina* nella lotta alla malaria.

Negli ultimi anni, però, è stata riportata l'attività antitumorale dell'*artemisinina* correlata alla sua attività anti-angiogenetica. L'attività anti-angiogenetica dell'*artemisinina* e dei suoi derivati è correlabile alla capacità di inibire

parzialmente la sintesi dei VEGF, dei VEGFR, delle Metalloproteasi (MMP2 e MMP9) e delle integrine $\alpha\beta_3$, tutti fattori coinvolti nel processo angiogenetico.

La **curcumina** è il principale componente biologicamente attivo della Curcuma.

La curcumina si è dimostrata capace di contrastare i processi flogistici in vari distretti oltre ad agire sulla riduzione dell'angiogenesi.

Bromelina è in realtà un termine generico che si riferisce a due enzimi proteolitici individuati in *Ananas comosus* pianta appartenente alla famiglia delle Bromeliaceae, da cui il nome.

La **bromelina**, per la sua attività proteolitica, si è dimostrata capace di favorire il riassorbimento degli edemi e la riduzione dei fenomeni flogistici. La **piperina** è un alcaloide responsabile del sapore pungente del *Piper nigrum* (pepe nero) e *Piper longum* (pepe lungo). Piante appartenenti alla famiglia delle Piperaceae.

La **piperina** si è dimostrata capace di contrastare i processi flogistici e di favorire la biodisponibilità di alcuni estratti naturali come ad esempio la curcumina

Compliance del paziente

Le dimensioni delle compresse, la posologia, il numero di compresse per confezione e la tollerabilità, possono costituire fattori limitanti per la compliance del paziente alla terapia prescritta.

È per questa ragione che **INTRAVIT** è stato pensato in modo da offrire al paziente:

- compresse di facile deglutizione grazie alle dimensioni ridotte
- modularità posologica 1 o 2 compresse die
- confezione da 30 compresse
- tollerabilità ottimale

INTRAVIT, quindi, è stato strutturato per essere un supporto razionale alle terapie dell'edema retinico e al trattamento con iniezioni intravitreali tenendo nella massima considerazione le esigenze del paziente.

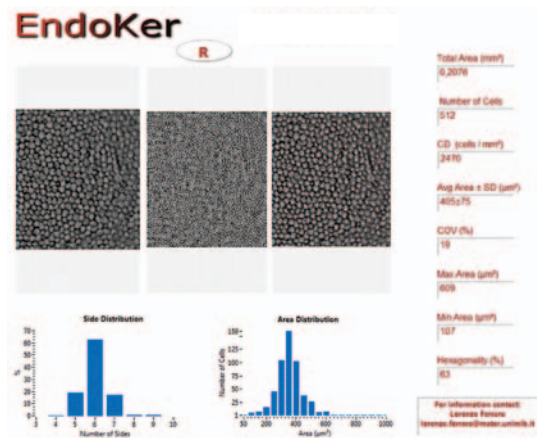
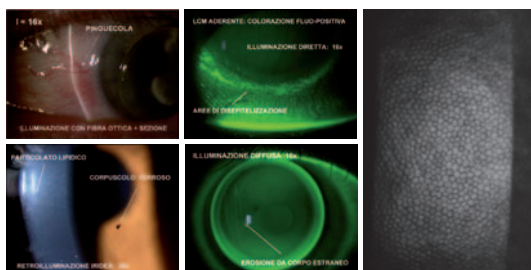


Lampada a fessura 700 GL Digital

Completa di TD10 e software Endoker

- Lampada a fessura 5X con illuminazione a LED, senza cavi a vista
- Sistema digitale USB 3.0, a 10 MegaPixel (TD10)
- Unico LED a 3Watt illuminante più potente (3500K) che rende la luce più uniforme
- Diametro spot luminoso più ampio 14 mm
- Fibra ottica per il background integrata e dimabile sulla base della lampada
- Base elettrica integrata con mentoniera
- Alimentazione tramite trasformatore 220V

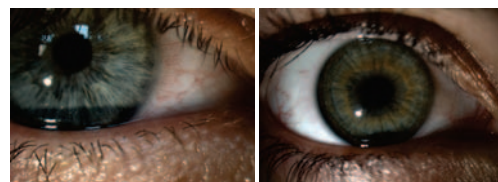
• Applicazione microscopio endoteliale



Progetto realizzato in collaborazione con l'Università degli studi Bicocca di Milano.



- Eccellente qualità delle immagini
- Ottima fluidità e velocità di acquisizione (28 fps)
- Riduzione dei tempi di inizializzazione, apertura e salvataggio
- Nuove funzionalità DICOM
- Preciso bilanciamento per colori realistici



FRASTEMA OPHTHALMICS srl
viale dell'Industria, 42
21052 BUSTO ARSIZIO (Va) - ITALY
Tel. +39 0331 342 008 - Fax +39 0331 353 258



Iscriviti alla nostra newsletter.
Verrai informato sui nostri corsi ed eventi.



www.frastema.it | info@frastema.it | Tel. +39 0331 342 008



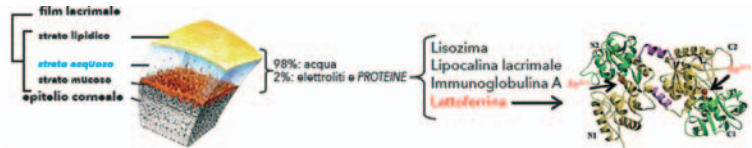
LACTOYAL® COLLIRIO: IL RIMEDIO PER LA SENESCENZA DEL “SISTEMA LACRIMA-SUPERFICIE OCULARE”



Quando si parla di invecchiamento della popolazione è utile evidenziare che, secondo le più recenti fonti demografiche (Ageing Society- Osservatorio sulla terza età), “*non solo l'età media della popolazione è aumentata negli ultimi decenni in modo straordinario, ma anche le previsioni di autorevoli organismi internazionali per i prossimi decenni confermano questa tendenza. Secondo le proiezioni delle Nazioni Unite, infatti, nel 2050 l'età media a livello planetario sarà di 38 anni, mentre nel 1990 era di 26 anni. Si tratta di un fenomeno unico nella storia dell'umanità, di notevole rilevanza. L'Europa è il continente che detiene il primato dell'età media più alta: già nel 1990 era di 37 anni, mentre nel 2050 l'ONU prevede che sarà di 47 anni*”.

Alla luce di una società sempre più “matura” e, di conseguenza, sempre più attenta al mantenimento delle performance a partire da questa fase centrale della vita, **OOGroup** in questi ultimi anni ha rivolto la propria ricerca al “**trattamento e rallentamento**” delle **patologie oculari strettamente correlate all'invecchiamento delle diverse strutture dell'occhio**.

La linea SOOFT nello specifico, ha da poco immesso in commercio **LACTOYAL®collirio**, un sostituto lacrimale innovativo a base di **ACIDO LATTOBIONICO al 4%** e di **Acido ialuronico allo 0,15%** in grado di **RIEQUILIBRARE** lo squilibrio ossidativo, quello delle difese antimicrobiche e di controllare l'infiammazione **nell'occhio secco correlato all'età (Age Related Dry Eye)**. L'età infatti è una delle principali cause endogene che maggiormente incidono sulla



frequenza della secchezza oculare. Nel mondo occidentale circa il 5-30% degli anziani soffre di secchezza oculare, di cui l'8,4% sotto i 60 anni, il 15% tra i 70 e i 79 anni e il 20% con un'età maggiore degli 80 anni, con maggiore prevalenza delle donne rispetto agli uomini. La predisposizione alla secchezza oculare degli anziani è dovuta ai fenomeni di invecchiamento delle palpebre, aumentato uso di farmaci sia sistemici che topici (occhio secco IATROGENO), aumento degli stati infiammatori (malattie autoimmuni, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide...), stress ossidativo caratteristico dell'avanzare dell'età, cambiamenti ormonali e patologie neurologiche.

Il mal posizionamento della palpebra, la minore frequenza di ammiccamento, la rosacea, le disfunzioni delle ghiandole di Meibomio (cheratinizzazione e occlusione delle ghiandole secretorie o MGD), l'infiammazione e le fibrosi delle ghiandole lacrimali, sono associate frequentemente ad un aumento dell'evaporazione delle lacrime, causa dell'occhio secco nell'anziano. Inoltre, la diminuzione degli ormoni sessuali che si registra durante la menopausa e l'andropausa, determina un'alterata produzione di sostanze lipidiche da parte delle ghiandole di Meibomio.

Il film lacrimale dell'anziano inoltre è caratterizzato da una riduzione della concentrazione di **LATTOFERRINA**, glicoproteina fondamentale ad azione antiinfiammatoria (favorisce la proliferazione dei linfociti

ed aumenta la citotossicità di monociti e cellule natural killer), antimicrobica ed antiossidante. L'azione antiossidante e antimicrobica sono dovute alla capacità chelante verso il Ferro. In virtù dell'elevata capacità chelante per il ferro e delle proprietà antiossidanti ed antiinfiammatorie, **l'acido lattobionico costituisce un ideale mimetico FUNZIONALE della lattoferrina**.

L'acido lattobionico è un derivato disaccaridico formato dall'unione di galattosio ed acido gluconico. Questa molecola presenta diverse proprietà benefiche per la secchezza oculare, tra cui un'elevata capacità IDRATANTE e PROTETTIVA, un'azione ANTIOSSIDANTE dovuta alla chelazione del FERRO, promuove la sintesi dei componenti della matrice extracellulare come il collagene e i glicosaminoglicani a livello dello stroma corneale, possiede PROPRIETÀ ANTINFIAMMATORIE. *Inoltre, in virtù del mimetismo con la lattoferrina ha dimostrato di possedere proprietà antimicrobiche in vitro su ceppi Gram positivi e Gram negativi.* L'acido lattobionico è un efficace inibitore delle metalloproteasi (MMPs), responsabili (in particolar modo la MMP-9) della degradazione tissutale propria dei processi infiammatori. Quest'azione è stata dimostrata su modelli sperimentali di scarificazione corneale nel coniglio. Lactoyal collirio si candida quindi ad essere il primo sostituto lacrimale specificatamente indicato nell'AGE RELATED DRY EYE.

ORTOLUX®

Protezione oculare sterile

**TRASPARENTE, LEGGERA,
ERGONOMICA.**

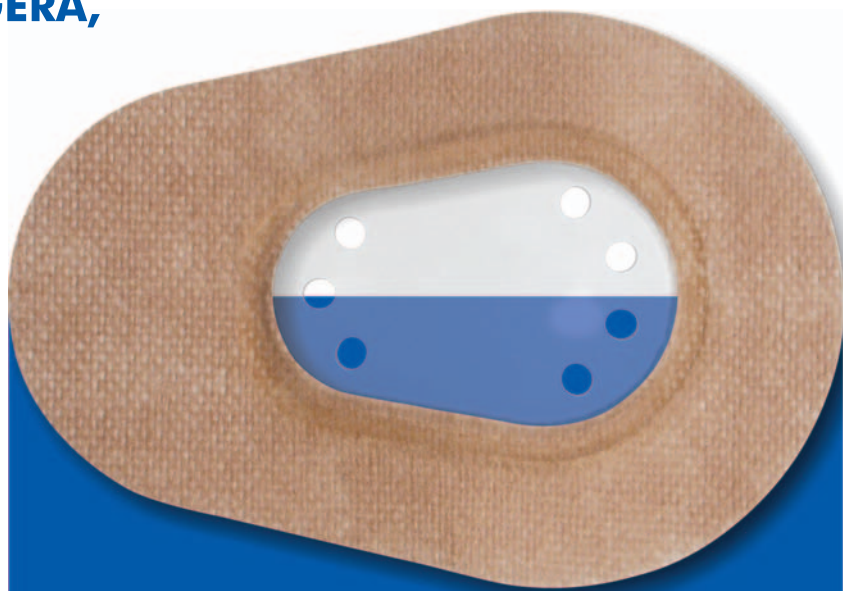
**ORTOLUX® e
ORTOLUX® AIR**
- con valva forata - sono
disponibili nei formati:



Large
80 x 114 mm



Small
68 x 96 mm



- Protezione oculare autoadesiva e confortevole. L'adesivo utilizzato è ipoallergenico e privo di solventi. Adatto anche per cute particolarmente delicata; garantisce un comfort elevato anche nell'uso prolungato.
- Valva trasparente infrangibile, di forma anatomica. Si adatta perfettamente alla zona perioculare.
- Indicato nei casi di decorso post operatorio e di patologie a carico dell'occhio quali secchezza oculare, blefarocalasi, lagofalmo e ptosi.

**VISUXL****“L'INNOVAZIONE NEL TRATTAMENTO****DELLA SUPERFICIE OCULARE DANNEGGIATA”**

VISUfarma
the eye health company

Visufarma S.p.A. informa i Signori medici oculisti che ha introdotto nel mercato oftalmico un collirio a base di Acido ialuronico Cross-linkato, Coenzima Q10 e Vitamina E TPGS dal nome commerciale VisuXL.

VisuXL rappresenta l'ultima innovazione nel trattamento della superficie oculare danneggiata.

L'innovazione è testimoniata da una doppia tutela brevettuale, italiana EU e USA.

VisuXL garantisce un rapido ripristino dell'integrità della superficie oculare danneggiata donando al paziente sollievo e comfort prolungati nel tempo.

Tutto questo è ottenuto grazie all'azione riepitelizzante e di rigenerazione del plesso sub basale corneale del Coenzima Q10 unito all'azione lubrificante, idratante e viscosizzante di lunga durata dell'acido ialuronico cross-linkato.

L'acido ialuronico cross-linkato rappresenta l'ultima novità in tema di acido ialuronico.

La molecola ha una consolidata esperienza in dermatologia, utilizzata nei filler dermici e sottocutanei ha un tempo di permanenza superiore all'acido ialuronico lineare e in ortopedia dove viene utilizzata come viscosupplementazione nelle infiltrazioni articolari del ginocchio in quanto in grado di ridurre il dolore con un minore numero d'infiltrazioni rispetto alla forma lineare.

L'acido ialuronico cross-linkato rappresenta oggi una grande opportunità in oftalmologia perché è un prodotto che conserva tutte le proprietà dell'acido ialuronico lineare con caratteristiche strutturali di maggiore stabilità e un tempo di permanenza a livello corneo congiuntivale superiore all'acido ialuronico lineare.

L'acido ialuronico cross-linkato grazie alla sua struttura reticolare presenta una stabilità del parametro viscosità superiore all'acido ialuronico lineare e viene degradato più lentamente dalla ialuronidasi corneali, tale struttura consente inoltre un aumento del tempo di permanenza del Coenzima Q10 sulla superficie oculare.

Il Coenzima Q10 è un antiossidante endogeno, che esplica 3 importanti azioni: azione Bioenergetica, favorisce la sintesi di ATP, molecola indispensabile durante i processi di riparazione della superficie oculare (Mencucci R, et al. IOVS 2014,55:7266-71; Fogagnolo P, et al. Ophthalmologica 2013,229:26-31) ha un'attività antiapoptotica su cheratociti e fibroblasti corneali (Chen C, et al. PLoS ONE 2011,6), ed infine un'azione antinfiammatoria. È stato dimostrato il suo coinvolgimento nell'inibizione dell'espressione di geni che sintetizzano molecole pro-infiammatorie come il TNF- α , attraverso inibizione dell'NF-kB (Schelmelzer C, et al. BioFactors 2008;32:179-83).

La Vitamina E TPGS deriva dall'esterificazione della Vitamina E con il polietilenglicole 1000 succinato, veicolo che ha permesso di solubilizzare il Coenzima Q10.

VisuXL è un medical device di classe II b in confezione multidose senza conservanti da 10 ml.

La goccia calibrata da 30 μ l e la sterilità garantita due mesi dopo la prima apertura garantiscono l'uso del prodotto sia in acuto che per tempi più prolungati.

VisuXL favorisce i processi riparativi della superficie oculare danneggiata in caso di:

- Chirurgia del segmento anteriore
- Ulcere, cheratiti e traumi
- Dry eye e LAC.



VisuXL

L'INNOVAZIONE NEL TRATTAMENTO DELLA SUPERFICIE OCULARE DANNEGGIATA

DOPPIO
BREVETTO

ACCELERA

I PROCESSI RIPARATIVI
DEGLI EPITELI DANNEGGIATI

FAVORISCE LA RIGENERAZIONE
DEL PLESSO SUB-BASALE CORNEALE

LUBRIFICA E IDRATA
A LUNGO LA SUPERFICIE OCULARE

MULTIDOSE SENZA CONSERVANTI DA 10 ml
DISPOSITIVO MEDICO DI CLASSE II B





IL PUNTO DI VISTA DEL P.I.C.A.S.S.O. SUL PAZIENTE CON DISFUNZIONE LACRIMALE



P.I.C.A.S.S.O.*, chi è costui?

È un gruppo di esperti italiani che si propone di mettere nelle mani degli specialisti oftalmologi strumenti unici - difficilmente esistenti in letteratura - ma soprattutto pratici, per giungere a un corretto approccio diagnostico e terapeutico del paziente con disfunzione lacrimale. Il tutto nei tempi di visita a disposizione.

Di quali strumenti si parla?

Il "metodo del 1-2-3",

per fare la diagnosi in tempi ragionevoli, la riclassificazione dei fattori di rischio, il "metodo 3+2", per impostare una terapia a 360°, sempre con un occhio di riguardo per il counseling al paziente, per avere la massima collaborazione e soddisfazione.

Il frutto del loro lavoro è da oggi disponibile. Si tratta delle prime "Raccomandazioni Italiane per la gestione del paziente con disfunzione lacrimale", documento realizzato con il contributo incondizionato di Théa Farma.

Théa è, da sempre, impegnata nel trattamento della disfunzione lacrimale e collabora con i professionisti coinvolti nel trattamento del paziente con disfunzione lacrimale per offrire efficacia, tollerabilità e accessibilità del sostituto lacrimale.

Con questo spirito è nato **THEALOZ DUO**, unico nella sua composizione, con oltre 30 studi a supporto di efficacia e tollerabilità.

THEALOZ DUO è la lacrima ad ampio spettro che, in una sola goccia, combina l'azione idratante e lubrificante dell'acido ialuronico all'azione di bioprotezione sull'epitelio del trealosio.

Il trealosio è una molecola ad oggi conosciuta anche come induttore dell'autofagia, meccanismo di mantenimento dell'omeostasi cellulare, sui quali studi è stato assegnato il premio Nobel per la Medicina 2016 al giapponese Yoshinori Ohsumi.

THEALOZ DUO è senza conservanti, senza fosfati ed ha una

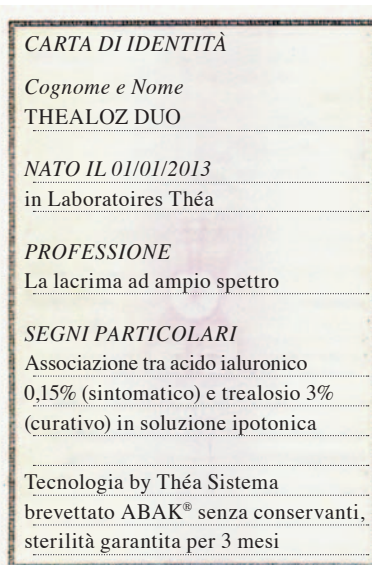
validità di tre mesi dopo apertura grazie alla **tecnologia ABAK®**. Quali i risultati? Aumento dello spessore del film lacrimale fino a 4 ore, sollievo prolungato nel tempo, normalizzazione dell'albumina sierica nelle lacrime e soprattutto soddisfazione per il paziente!

THEALOZ DUO è raccomandato dal gruppo P.I.C.A.S.S.O.!

*Il gruppo P.I.C.A.S.S.O. è composto da: Prof. Pasquale Aragona, Prof. Ordinario di Oftalmologia, Dipartimento delle Scienze Biomediche – Università di Messina; Dr.ssa Emilia Cantera, Responsabile del Servizio di Chirurgia Refrattiva, Ospedale Israelitico, Roma; Prof.ssa Rita Mencucci, Clinica Oculistica di Firenze; Prof. Maurizio Rolando, Centro Superficie Oculare, IsPre Oftalmica, Genova; Dr.ssa Pierangela Rubino Dirigente Medico, AOU di Parma.

Bibliografia:

Foglietto illustrativo Thealoz Duo • Fukuda K et al. Hyaluronic acid in tear fluid and its synthesis by corneal epithelial cells. *Asia Pacific J Ophthalmol* 1998;40:62-5 • JC Pinto-Bonilla et al. A randomized crossover study comparing trehalose/hyaluronate eyedrops and standard treatment: patient satisfaction in the treatment of dry eye syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:595-603 • Matsuo T. Trehalose versus Hyaluronan or Cellulose in Eyedrops for the Treatment of Dry Eye. *Japanese Ophthalmological Society* 2004 • Report of the Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;5(2): 65-204 • Rolando M. et al The correct diagnosis and therapeutic management of tear dysfunction: recommendations of the P.I.C.A.S.S.O. board. *Int Ophthalmol* DOI 10.1007/s10792-017-0524-4 • Schmidl D et al. Tear film thickness after treatment with artificial tears in patients with moderate dry eye disease. *Cornea.* 2015 Apr;34(4):421-6. doi: 10.1097/ICO.0000000000000358 • Uchida K et al. Activation of Master Autophagy Regulator TFEB During Systemic LPS Administration in the Cornea. *J Toxicol Pathol* 2014;27:153-58 • Versura P. Densità delle cellule mucipare: un fattore da monitorare nel trattamento del dry-eye. *SOI* 2012





LA LACRIMA AD AMPIO SPETTRO PER TUTTI I PAZIENTI CON DISFUNZIONE LACRIMALE

300 gocce senza conservante
in soluzione ipotonica

Sterilità garantita fino a 3 mesi

Compatibile con LaC





calendario eventi

8-9 SETTEMBRE 2017

Londra

EGS Members' Meeting 2017

Segr. Organizz.: OIC
Tel. + 39 055 50351
Egs2018@oic.it
www.eugs.org

14-16 SETTEMBRE 2017

Chieti, Auditorium del Rettorato
Campus Università

XIII Corso Nazionale "Società Oftalmologi Universitari - SOU"

Segr. Organizz.:
Formazione ed Eventi S.r.l.
Tel. +39 06 87188886
info@formazioneeventisrl.it

15 SETTEMBRE 2017

Cremona, Palazzo Trecchi

Novità in tema di chirurgia delle vie lacrimali ed oftalmoplastica funzionale e ricostruttiva

Presidente del Corso: N. di Giacomo
Organizzatore e segreteria scientifica:
Maurizio Carrai
Segr. Organizz.: Across Events
Tel. +39 0382 576634
ecm@acrossevents.com
www.acrossevents.com

15 SETTEMBRE 2017

Bassano del Grappa (VI)

New trends in Eye Cancer Research and Treatment Corsi oftalmologici bassanesi - Controversie del femto laser nella chirurgia della cataratta

Organizz.: S. Morselli
Segr. Organizz.:
UNIKA CONFERENCES&EVENTS Srl
Tel. +39 0544 454278
info@unikacongressi.com

22-23 SETTEMBRE 2017

Camposanpiero (PD)

What's new 2017

Organizz.: G. Beltrame - M. Chizzolini
Segr. Organizz.: UNIKA
CONFERENCES&EVENTS Srl
Tel. +39 0544 454278
info@unikacongressi.com
www.unikacongressi.com/eventi/what-new-2017

29-30 SETTEMBRE 2017

Milano

1° CONGRESSO NAZIONALE G.O.A.L.

L'oculista territoriale: il presente e il futuro

Segr. Organizz.: Across Events Srl
Tel. +39 0382 576634
ecm@acrossevents.com
www.acrossevents.com

6 OTTOBRE 2017

Roma

La patologia vascolare dell'occhio

Presidenti: Gianluca Scuderi, Leopoldo Spadea
Segr. Organizz.: JAKA CONGRESSI Srl
Tel. +39 06 35497114
info@jaka.it
www.jaka.it

6-7 OTTOBRE 2017

Pavia, Università di Pavia Aula del '400

32° Congresso Nazionale SIOF "Società Italiana di Oftalmologia Pediatrica"

Segr. Organizz.:
Formazione ed Eventi Srl
Tel. +39 06 87188886
info@formazioneeventisrl.it

12-13 OTTOBRE 2017

Roma

XX Congresso Nazionale SIOF (Società Italiana di Oftalmologia Legale)

Organizz.: Consiglio Direttivo SIOF - Società Italiana di Oftalmologia Legale
Segr. Organizz.: UNIKA
CONFERENCES&EVENTS Srl
Tel. +39 0544 454278
info@unikacongressi.com

14 OTTOBRE 2017

Roma, Eataly

4° Nutraceutica e occhio

Direttore Scientifico.: G.L. Scuderi
Segr. Organizz.: JAKA CONGRESSI Srl
Tel. +39 06 35497114
info@jaka.it

14 OTTOBRE 2017

Bologna, Royal Hotel Carlton

XVIII Congresso nazionale SICOP

Organizz.: S. Cavazza, G.L. Laffi
Segr. Organizz.: I&C Srl
Tel. +39 051 6144004
info@iec-srl.it
www.iec-srl.it

20-21 OTTOBRE 2017

Milano

Videocatarattarefrattiva 2017

Segr. Scient.: L. Buratto
Segr. Organizz.: Medicongress Srl
Tel. +39 02 30321413
office@medicongress.it
www.medicongress.it

26-27 OTTOBRE 2017

Roma, Ergife Palace

8° Congresso Nazionale A.I.M.O.

Organizz.: Associazione Italiana Medici Oculisti
Segr. Organizz.: JAKA CONGRESSI Srl
Tel. +39 06 35497114
info@jaka.it

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

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

Senza conservanti, compatibile con le lenti a contatto

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

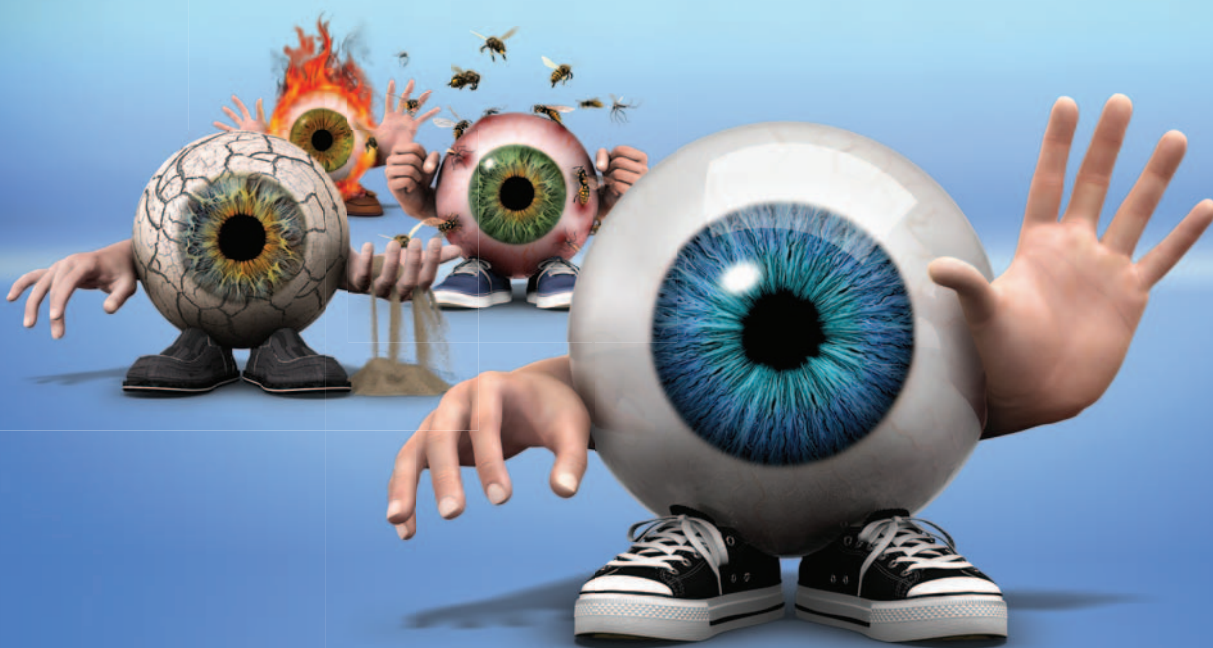
2. Amrane M et al. J Fr Ophthalmol 2014 Aug 12; doi: 10.1016/j.jfo.2014.05.001.



CON I VANTAGGI DELLA
TECNOLOGIA NOVASORB

Santen
A Clear Vision For Life®

ADDIO OCCHIO SECCO, BENVENUTO OPTIVE®



optive®
FAMILY

Il trattamento completo per tutti i pazienti con occhio secco⁽¹⁻⁹⁾



IT/OPTV0366/16 - Sono dispositivi medici CE - Materiale ad esclusivo uso del medico

1. Simmons P et al. Clin Ophthalmol 2015; 15(9): 665-75.
2. Simmons P et al. TFOS, Taormina, Sicily 2013.
3. Chen W et al. Irvine, USA July 2014.
4. Hall J et al. Optom Vis Sci 2011; 88(7): 872-880.
5. Allergan OPTIVE FUSION® Foglio Illustrativo.

6. Allergan Optive Fusion UD® Foglio Illustrativo.
7. Allergan Optive Gel Gocce Foglio Illustrativo.
8. Allergan Optive Plus Foglio Illustrativo.
9. Allergan Optive Plus UD Foglio Illustrativo.

 Allergan