

# OCCHIO ALLA RETINA



## IL MAGAZINE ITALIANO SULLE MALATTIE DELLA RETINA

**p.04** PROCESSI FISIOLGICI  
DELL'INVECCHIAMENTO RETINICO E  
RUOLO DELLA SUPPLEMENTAZIONE  
NUTRIZIONALE

**p.13** GESTIONE A LUNGO TERMINE DEL  
PAZIENTE CON EDEMA MACULARE  
DIABETICO (EMD): [risultati di una survey  
italiana](#)

**p.23** BIOMARCATORI E RETINOPATIA  
DIABETICA

**p.27** CASO CLINICO – [Percorso diagnostico  
della RD: Edema Maculare Diabetico ad  
eziopatogenesi trattiva](#)

**p.32** CASO CLINICO – [Terapia steroidea  
intravitreale a lento rilascio: un'arma in più  
per il trattamento delle uveiti posteriori non  
infettive](#)

**Direttore Responsabile:** Viviana Vischi

**Direttore Scientifico:** Massimo Nicolò

**Board Scientifico:** Chiara Eandi, Mariacristina Parravano,  
Giuseppe Querques, Francesco Viola, Stela Vujosevic.

**Editore:** UpValue srl

# SISTEMA PROIDEMA

## L'APPROCCIO SEQUENZIALE NEL TRATTAMENTO DELL'EDEMA

**NOVITÀ**



### FASE DI ATTACCO PROIDEMA URTO RAPIDA AZIONE ANTINFIAMMATORIA E ANTIEDEMIGENA

- CurcuWIN™ (CURCUMA)
- CUMARINA (da MELILOTUS O.)
- PROTEXIL®

**FORMULAZIONE  
BREVETATA**



### MANTENIMENTO PROIDEMA CRONO CONSOLIDA I RISULTATI SUPPORTA IL MICROCIRCOLO

- CUMARINA (da MELILOTUS O.)
  - OPC (da VITIS V.)
  - TROXERUTINA
- 
- RETINOPATIA DIABETICA
  - MACULOPATIA ESSUDATIVA
  - CORIORETINOPATIA SIEROSA CENTRALE
  - EDEMA DA OCCLUSIONE VENOSA RETINICA

**SCARICA RCP**

# OCCHIO ALLA RETINA



Caro lettore,

la malattia diabetica è ormai considerata la patologia cronica non trasmissibile più frequente nel mondo occidentale. A seguito della crescente attitudine alla sedentarietà e alla scarsa propensione verso l'attività fisica, due persone su tre che abitano nelle città metropolitane sono affette da diabete, una percentuale molto alta. A tale proposito, vale la pena ricordare la rete internazionale Cities Changing Diabetes (<https://www.citieschangingdiabetes.com/>) alla quale al momento hanno aderito 37 città metropolitane nel mondo, tra cui le italiane Bari, Bologna, Milano, Roma, Torino e di recente anche Genova.

Questa rete nasce proprio per costruire una città della salute a prova di diabete, per promuovere sani stili di vita volti a contrastare l'insorgenza e le complicanze di questa malattia.

Complicanze che sono spesso subdole e silenziose per molti anni. Un esempio è dato dalle complicanze oculari, in particolare la retinopatia diabetica che molto spesso si manifesta con la comparsa di edema maculare (EMD), la causa principale di ipovisione centrale nei soggetti diabetici.

Sappiamo bene che l'EMD oggi si può curare e gestire molto bene grazie all'impiego di farmaci antiedemigeni diretti contro il VEGF, o di steroidi che agiscono sui mediatori dell'infiammazione. La scommessa nella terapia dell'EMD è riuscire a intervenire in quella finestra temporale in cui la comparsa dell'edema non ha ancora determinato una diminuzione della visione. In questa finestra temporale, che di solito dura 3-4 anni, il trattamento farmacologico intravitreale fornisce certamente i risultati migliori, a patto che sia eseguito in modo "aggressivo".



*È consigliabile pianificare fin da subito una frequenza di trattamento adeguata, intorno alle 7 iniezioni intravitreali nel primo anno, se si vuole avere una ragionevole certezza di indurre il completo riassorbimento dell'edema, cercando successivamente di allungare i tempi di ritrattamento per consentire una terapia di mantenimento.*

*Certamente, nella gestione e terapia dell'EMD il fattore tempo è cruciale. Pensare di voler trattare l'EMD con 3 sole iniezioni di anti-VEGF è un approccio che non è più percorribile e, purtroppo, troppo spesso è proprio l'aderenza al trattamento il punto debole della gestione di questa malattia. Molti pazienti non riescono a recarsi in ambulatorio ogni mese per essere iniettati. In molti casi il trattamento interessa entrambi gli occhi, che non possono essere iniettati nella stessa seduta. Inoltre, questi pazienti sono affetti da più patologie che richiedono altre visite specialistiche e accade, quindi, che si debbano recare in ospedale ogni 15 giorni. Tutto questo genera una mole di lavoro enorme che spesso porta, inevitabilmente, a un sottotrattamento.*

*È in questo contesto, quindi, che si inseriscono le alternative terapeutiche, rappresentate in prima linea dall'impianto biodegradabile di desametasone a lento rilascio e in seconda linea, ma non in fase tardiva, dall'impianto di fluocinolone acetonide. Tutti sono a conoscenza del valore aggiunto degli steroidi intravitreali di essere efficaci nell'indurre un riassorbimento duraturo nel tempo dell'EMD.*

*La sfida che noi oculisti dobbiamo affrontare oggi è quella di saper sfruttare le potenzialità farmacologiche che abbiamo a disposizione nella gestione dell'EMD, per consentire il mantenimento di una macula asciutta nel tempo e preservare la retina da un danno anatomico irreversibile.*

*Buona lettura*

*Massimo Nicolò*



# OCCHIO ALLA RETINA



## Processi fisiologici dell'invecchiamento retinico e ruolo della supplementazione nutrizionale

Quando si fa riferimento ai processi di senescenza della retina è fondamentale considerare la complessità metabolica ed anatomica delle strutture presenti in questa struttura. L'invecchiamento fisiologico della retina può manifestarsi a diversi livelli interessando il foglietto esterno, ovvero l'epitelio pigmentato retinico (EPR) e la membrana di Burch (MB), la neuroretina e le strutture vascolari retiniche.

### Cellule dell'EPR

A partire dai 20 anni d'età manifestano alterazioni morfologiche e funzionali che derivano dalla loro costante attività. Una sola cellula dell'EPR supporta metabolicamente circa trenta fotorecettori (1): ogni giorno, infatti, il 10-15% del segmento esterno di ciascun bastoncello è fagocitato e rimpiazzato ad opera delle cellule dell'EPR. Dato che il più alto turnover del segmento esterno dei fotorecettori retinici coinvolge proprio i bastoncelli parafoveali (2,3), i primi segni di invecchiamento retinico compaiono nella macula. L'EPR suboveale, grazie anche all'elevata concentrazione di xantofilla, è quello che mantiene la funzionalità per un maggior periodo (4).

I segni dell'invecchiamento dell'EPR consistono in alterazioni dei granuli di melanina (depigmentazione) e nella migrazione dei granuli di pigmento nella porzione basale delle cellule (5), nella perdita dell'esagonalità delle cellule foveali, nella riduzione della densità cellulare (atrofia, iperplasia, ipertrofia, migrazione cellulare) e nell'accumulo intracitoplasmatico di molecole sottoforma di granuli intracitoplasmatici (lipofusina, melanolipofusina) derivanti dall'incompleta degradazione dei prodotti del metabolismo. Grosse quantità di corpi residui si osservano maggiormente negli occhi di individui tra i 40-60 anni, con un forte incremento dopo gli 80 anni (6). La melanina, nella retina, riduce l'aberrazione cromatica aumentando l'acuità visiva e protegge contro lo stress ossidativo, agendo da antiossidante (7). L'irradiazione con intensa luce blu induce un "fotosbiancamento" non uniforme dei melanosomi imputabile alla contemporanea attivazione della lipofusina, responsabile della produzione per fotodegradazione ossidativa di epossidi reattivi, anione superossido e perossido di idrogeno (8,9). Un simile evento, biologicamente trascurabile nei tessuti ad alto turnover (pelle e nei ca-

# OCCHIO ALLA RETINA

celli), diventa invece rilevante in tessuti a basso turnover come le cellule dell'EPR. Inoltre melanina, lipofuscina e lisosomi possono fondersi a formare granuli complessi (melanolipofuscina e melanolisosomi) all'interno dell'EPR (10) la cui maggiore concentrazione si riscontra a livello maculare, con un volume cellulare medio occupato che va (11) dal 3,3% nella prima decade di vita al 10% della sesta decade.

In molti studi è stato osservato come con l'avanzare dell'età, specie nella macula, si verifici un declino fisiologico quantitativo delle cellule dell'EPR. Nella retina periferica, invece, il numero può ridursi, rimanere invariato o addirittura aumentare con l'avanzare degli anni (12).

Si stima che, nel corso di una vita di 100 anni, vada perso il 30% circa di cellule dell'EPR, unitamente a 3.000-5.000 fibre del nervo ottico all'anno (0,3%) (13) e ad una riduzione nella densità di coni e bastoncelli pari allo 0,5% annui rispetto a quella di un neonato (14).

Ciò identifica una ridotta capacità di riserva nei pazienti più anziani, che rende mandatorio ogni possibile approccio finalizzato a conservare, in giovinezza ed età adulta, quello che a tutti gli effetti può essere definito come capitale retinico.

## *Invecchiamento della membrana di Bruch*

Studi morfologici e biochimici hanno dimostrato che la membrana di Bruch con l'invecchiamento va incontro a profondi cambiamenti quali l'ispessimento, perdita di integrità e progressivo accumulo di depositi negli strati interni (15). Si tratta di fenomeni riconducibili al rimodellamento della matrice extracellulare ed all'accumulo, a questo livello, di inclusioni che, nella fase più avanzata della vita umana, sembrano aggregarsi a formare depositi basali spesso associati alla degenerazione maculare legata all'età (DMLE) (16).

## *Invecchiamento della neuroretina*

Interessa fotorecettori, cellule bipolari e cellule gangliari. La maggior parte delle persone anziane ha deficit della visione sia fotopica (17) che scotopica (18) non necessariamente correlabili a patologie manifeste. Sebbene il mosaico fotorecettoriale di retine invecchiate e prive di alterazioni patologiche sia simile a quello delle retine giovani, le prime presentano due aspetti citologici tipici, ovvero:

- presenza di particelle rifrangenti di circa 1  $\mu\text{m}$  di diametro presenti a livello della giunzione ellissoide-mioide dei coni, che iniziano a vedersi dopo i 30-40 anni di età;

# OCCHIO ALLA RETINA

- dislocazione dei nuclei, che occasionalmente sono situati nello strato dei segmenti interni piuttosto che nello strato nucleare esterno (perdita media di 684 bastoncelli/mm<sup>2</sup>/anno nei 28,5° centrali di visione, che a 90 anni corrisponde a una riduzione del 69% rispetto a quanto osservabile a 30 anni) (19).

## *Alterazioni vascolari*

I vasi retinici sono soggetti ad alterazioni età-correlate e ciò interessa sia la rete capillare superficiale che quella profonda. I capillari presentano un ispessimento della membrana basale, il lume diviene irregolare e le cellule endoteliali appaiono piene di lisosomi e lipidi. Tutto ciò si traduce nella riduzione del passaggio di ossigeno e nutrienti, producendo ipossia e accumulo di cataboliti.

## *Alterazione dell'espressione di fattori di crescita nella retina invecchiata.*

Sia in risposta alle variazioni del metabolismo che alle alterazioni anatomiche, l'espressione dei fattori di crescita rappresenta uno dei trigger fondamentali per l'onset di profonde trasformazioni a cui la retina senescente va incontro. Dall'espressione di VEGF, VEGF-R2 e PEDF (fattore di derivazione dall'epitelio pigmentato) dipende tutta la serie di quadri clinici tipici delle manifestazioni patologiche che maggiormente interessano

retina e macula, sia nell'adulto che nell'anziano (20).

## **INTEGRAZIONE FUNZIONALE E INVECCHIAMENTO RETINICO: SINERGIA ANTIOSSIDANTE**

Nell'ottica di una strategia di integrazione funzionale a supporto al normale trofismo retinico è importante comprendere non solo l'importanza dei micronutrienti da utilizzare ma, bensì, assume fondamentale rilevanza come vengono associati tra loro i vari attivi. Numerose sono infatti le evidenze che sostengono come una accurata valutazione dei componenti associati possa produrre effetti protettivi e di contrasto ad invecchiamento e fisiopatogenesi di malattie quali, ad esempio, DMLE (secca o neovascolare), Retinopatia Diabetica (RD) ed Atrofia Geografica (AG).

Nell'ambito dei micronutrienti ad attività antiossidante è interessante considerare l'importanza dell'associazione Luteina e Xantine (Zeaxantina e Astaxantina).

Il ruolo di tali attivi è particolarmente evidente nei soggetti che, attraverso l'alimentazione, ne assumono quantità modeste.

In questi individui, infatti, i benefici di tale supplementazione determinano un marcato rallentamento nella progressione dei fenomeni di senescenza retinica riducendo, per incidenza e severità, le forme più aggressive di DMLE. Anche dal



# OCCHIO ALLA RETINA

punto di vista della sicurezza tale associazione risulta vantaggiosa, riducendo i potenziali rischi oncologici che accompagnano, ad esempio per i fumatori, le formulazioni ad elevato dosaggio di Beta-Carotene e Vitamina C (21). L'associazione di Luteina e zeaxantina, inoltre, ha la capacità di filtrare le radiazioni luminose a minor lunghezza d'onda, associate a danno fotochimico dei fotorecettori, sia riducendo la sintesi dei ROS a livello dell'EPR sia limitandone la reattività (22).

L'importanza delle associazioni è particolarmente evidente anche per minerali quali lo Zinco. Questo micronutriente manifesta, infatti, la massima attività nel contrastare i fenomeni degenerativi della retina soprattutto quando associato a Luteina e Xantine; ciò è particolarmente evidente sia in condizioni di naturale invecchiamento retinico che nei quadri patologici, dove il viraggio verso forme aggressive neovascolari di DMLE viene rallentato significativamente. Si ottiene, in aggiunta, un effetto diretto sulla acuità visiva, mantenuta o migliorata in modo significativo grazie all'associazione di questi nutrienti.

*In presenza di depositi di lipofusina, unilaterali o bilaterali, elevati livelli ematici di EPA e DHA evidenziano*

*una riduzione del 50% nel rischio di sviluppare una forma aggressiva di DMLE o il viraggio da una AG verso DMLE di tipo secco. È interessante notare come dalle AREDS emerga l'efficacia che elevati livelli di Omega-3, in associazione a Luteina e Xantine, possano dimostrare nei confronti dei fenomeni degenerativi retinici, impattando con una significatività paragonabile a quella di fattori di rischio importanti quali età, fumo e presenza di comorbidità sistemiche (23,24).*

I benefici della supplementazione a lungo termine di antiossidanti, carotenoidi, Zinco ed Omega-3 sono stati studiati in maniera estensiva dallo studio GOAL, nel quale sono stati esaminati quadri fisiologici di invecchiamento complicati dalla sovrapposizione di DMLE di grado intermedio. Lo studio ha permesso di evidenziare gli effetti di tale associazione sulla funzionalità visiva (BCVA da vicino e lontano mediante specifiche scale logaritmiche).

All'end point di 24 mesi solo il 6,8% dei partecipanti ha manifestato un peggioramento a livello retinico: il 75% di questi aveva ricevuto placebo, sviluppando nel 60% una CNV (25).

# OCCHIO ALLA RETINA

## **SUPPLEMENTAZIONE, INFIAMMAZIONE E NEOVASCULARIZZAZIONE**

Il significato protettivo di ingredienti attivi quali Zafferano, Pepe Nero, Curcuma, Resveratrolo e Bromelina rappresenta un aspetto fondamentale su cui, l'integrazione in ambito oftalmologico, trova fondamento.

In termini di trofismo retinico, quelli che sono gli effetti più interessanti dei possibili attivi riguardano l'azione vasoprotettiva, antiproliferativa, immunomodulatoria e antiflogistica: lo scopo è contrastare i processi metabolici e fisiopatogenici che possono favorire il normale processo di senescenza retinica e l'onset di patologie multifattoriali denervative.

### **Coenzima Q10**

La densità di mitocondri nella retina non ha eguali nell'organismo, a dimostrazione dell'imponente rilevanza del metabolismo ossidativo di questo tessuto. Il supporto energetico mediante CoQ10 dovrebbe, pertanto, essere imprescindibile nel contesto di una supplementazione finalizzata al mantenimento del trofismo delle strutture retiniche (26).

# OCCHIO ALLA RETINA

L'efficacia di una possibile associazione di attivi quali Xantine, Piperina, Bromelina, Acido Boswellico, Saffranale, Resveratrolo, Luteina, Curcumina, Zinco e Rame è stata riportata recentemente (27). Tale formulazione ha dimostrato la capacità di modulare l'espressione di geni pro-infiammatori in vitro (*down-regulation* mRNA di TNF- $\alpha$ ), inibendo l'accumulo di prostaglandine e l'attività di iNOS (Ossido Nitrico Sintasi inducibile) in modelli ischemici animali. La somministrazione orale di tale associazione di micronutrienti ha dimostrato di contribuire in modo significativo al recupero della funzionalità retinica. Valutando l'impatto sull'ERG in un modello di *ischemia-riperfusion* retinica nel ratto, gli autori hanno ipotizzato che l'associazione di tali attivi possa favorire il recupero funzionale contribuendo al ripristino dell'omeostasi retinica con meccanismi che si basano, plausibilmente, sulla stimolazione del rilascio di fattori neurotrofici oltre all'attività antinfiammatoria precoce (28). L'azione di contrasto all'infiammazione di questa formulazione è stata studiata nei confronti di patologie quali l'edema maculare diabetico (EMD) e la DMLE,

caratterizzate per la presenza di fenomeni flogistici cronici. L'attuale strategia terapeutica per EMD e NV-DMLE è rappresentata dalla somministrazione intravitreale di farmaci anti-VEGF che, tuttavia, non posseggono attività antinfiammatoria diretta. In un simile scenario, la supplementazione nutrizionale assume indubbiamente il significato di supporto alle terapie anti-VEGF, garantendo un'azione diretta sui processi infiammatori di tali patologie.

Lo studio ha evidenziato la capacità di inibire l'espressione di iNOS e di PGE2 per azione diretta nei confronti degli specifici geni pro-infiammatori (28). È possibile concludere che, sia in scenari di invecchiamento fisiologico che in quadri patologici più complessi, il supporto della supplementazione nutrizionale basata sull'associazione specifica di attivi possa supportare non solo il trofismo retinico, creando le condizioni ottimali per il mantenimento dell'omeostasi della retina, ma bensì avere un ruolo di completamento terapeutico migliorando l'efficacia dell'intervento farmacologico nei confronti dei processi fisiopatogenici in atto.



## REFERENCES

### REFERENCES

1. Dryja TP, Briggs CE, Berson EL, et al. ABCR gene and age-related macular degeneration. *Science*. 1998;279:1107.
2. Foulds WS. Factors influencing visual recovery in retinal detachment surgery. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1980;100:72-77.
3. Curcio CA, Millican CL, Allen KA, et al. Aging of the human photoreceptor mosaic: Evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34:3278-3296.
4. Weiter JJ, Delori F, Dorey CK. Central sparing in anular macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:286-292.
5. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1987;31:291-306.
6. Burns RP, Feeney-Burns L. Clinico-morphologic correlations of drusen of Bruch's membrane. *Trans Am Acad Ophthalmol Soc*. 1980;78:206-255.
7. Handelman GJ, Dratz EA. The role of antioxidants in the retina and retinal pigment epithelium and the nature of pro-oxidant induced damage. *Adv. Free Radic Biol Med*. 1986;2:1-89.
8. Sarna T, Burke JM, Korytowski W, et al. Loss of melanin from human RPE with aging: possible role of melanin photooxidation. *Exp Eye Res*. 2003;76:89-98.
9. Blasiak J. Senescence in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Mar;77(5):789-805.
10. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CL. Age related macular changes in humans over 90 years old. *Am J Ophthalmol*. 1990;109:265-278.
11. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human PRE: morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25:195-200.
12. Gao H, Hollyfield JG. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:1-17.
13. Jonas JB, Müller-Berg JA, Scholtzer UM, et al. Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:736-744.
14. Dorey CK, Wu G, Ebstein D, et al. Cell loss in the aging retina: relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30:1691-1699.
15. Johnson LV, Staples MK, Nealon MR, et al. Age-related maculopathy: immune complex pathogenesis in drusen formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:S24.
16. Curcio CA, Millican CL. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol*. 1999;117:329-339.
17. Owsley C, Burton KB. Aging and spatial contrast sensitivity: underlying mechanism and implications for everyday life. In: Bagnoli P., Hodos W. (Eds.), *The changing visual system*. New York, Plenum Press, 1991; pp.119-136.
18. Sturr JF, Hannon DJ. Methods and models for specifying sites and mechanism of sensitivity regulation in the aging visual system. Bagnoli P. and Hodos W. (Eds.), *The changing visual system*. New York, Plenum Press, 1991.219-231.
19. Pescosolido N, Trinchi M, Komaiha C. *L'Invecchiamento dell'apparato della visione*. Fabiano Editore (2013). ISBN 8897929117.
20. Curatola AM, Moscatelli D, Norris A, et al. Retinal blood vessels develop in response to local VEGF-A signals in the absence of blood flow. *Exp Eye Res*. 2005;81:147-158.
21. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 15;309(19):2005-15.
22. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*. 2007 Spet, 125 (9).
23. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Relationship of Dietary Lipid Intake and Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study. AREDS Report No. 20.
24. SanGiovanni JP, Chew EY, Agron E et al. The Relationship of Dietary n-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Intake With Incident Age-Related Macular Degeneration AREDS Report No. 23 *Archie Ophthalmol*. 2008 Sept;126 (9).
25. Piatti A, Croce A, Mazzacane D, et al. Effect of 2-year nutritional supplementation on progression of age-related macular degeneration. *ur J Ophthalmol*. 2020 Mar;30(2):376-381.
26. Qu J, Kaufman Y, Washington I. Coenzyme Q10 in the Human Retina. *Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Apr;50(4):1814-8.
27. Giuliano F, Santonocito M, La Rosa L, et al. Effect of a new dietary supplement formula on the activity and expression of pro-inflammatory genes in vitro. Poster n.1270. ARVO 2016(?)
28. Santonocito M, La Rosa LR, Zappulla c. Effect of AVS Retina™ in a rodent model of retinal ischemia-reperfusion. Poster n.F074. ARVO 2016.

# PER UNA RETINA A REGOLA D'ARTE

## Azyr MEGA

IL BENEFICIO DIMOSTRATO NELLA **DMLE SECCA**<sup>1</sup>

**GLUTEN FREE**

Formulazione **AREDS** arricchita con **ASTAXANTINA** e **OMEGA 3**.  
Consigliato per la forma secca di **Degenerazione Maculare Legata all'Età**.



**1 CAPSULA**  
al giorno a  
stomaco pieno  
con un sorso  
d'acqua



**2 COMPRESSE**  
al giorno  
a stomaco  
pieno

## AVS RETINA

IL SUPPORTO MIRATO ALLE **TERAPIE INTRAVITREALI**

**GLUTEN FREE**

Miscela di **BOTANICALS**, **CAROTENOIDI**, e **MINERALI**.

A supporto delle terapie intravitreali nella forma umida di **DMLE**,  
**Retinopatia Diabetica** ed **Edema Maculare Diabetico**.



# OCCHIO ALLA RETINA

## Gestione a lungo termine del paziente con Edema Maculare Diabetico (EMD): l'esperienza degli oculisti italiani

La retinopatia diabetica (RD) è una complicanza oculare del diabete e una delle principali cause di perdita della vista in età lavorativa nei paesi industrializzati. La prevalenza della RD è maggiore nel diabete di tipo 1 rispetto al tipo 2 e la sua gravità dipende dalla durata del diabete, dal controllo glicometabolico, dalla pressione arteriosa e dai livelli di colesterolo e lipidi nel sangue. L'edema maculare diabetico (EMD) è la causa più frequente di perdita della funzione visiva.

La gestione dell'EMD, e della RD in generale, è cambiata enormemente negli ultimi anni. Questi passi avanti sono stati ottenuti grazie alla scoperta dell'origine multifattoriale della malattia (controllo metabolico, controllo della pressione arteriosa sistemica, controllo dell'assetto lipidico) e del ruolo chiave assunto dalle citochine infiammatorie, dallo stress ossidativo e dai fattori di crescita endoteliali (VEGF) nella comparsa dell'edema. Se fino a poco tempo fa il laser era considerato l'unica possibilità terapeutica, oggi esistono

terapie in grado non solo di evitare il deterioramento visivo ma anche di promuovere un miglioramento della capacità visiva, questo grazie alla terapia intraoculare con farmaci anti-VEGF e agli impianti intravitreali di steroidi (desametasone e fluocinolone acetonide) che vengono utilizzati (1).

Numerosi studi hanno dimostrato come gli impianti intravitreali di steroidi sono opzioni efficaci e sicure nel trattamento dell'EMD (2-5). Gli steroidi sono importanti opzioni e consentono all'oculista di effettuare scelte terapeutiche che vanno incontro alle esigenze individuali del paziente. In particolare, gli impianti intravitreali di steroide a lento rilascio mostrano lunghi periodi di tempo liberi da edema maculare e, quindi, permettono una ottimizzazione della gestione dell'EMD sia per l'oculista sia per il paziente.

Nella pratica clinica quotidiana, qual è l'esperienza dell'oculista nell'impiego degli impianti intravitreali con steroide a lento rilascio? Quali sono le principali criticità riscontrate?



# OCCHIO ALLA RETINA

Occhio alla Retina ha condotto una indagine online sulla gestione dell'EMD e i risultati della survey sono commentati dal Professor Massimo Nicolò, oculista presso la Clinica Oculistica Universitaria Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

## La scelta di uno switch precoce nella terapia dell'EMD

Hanno aderito alla survey un totale di 105 oculisti.

La **Tabella 1** riporta la frequenza di visite di pazienti affetti da EMD e le scelte dei trattamenti di prima linea da parte degli intervistati nella gestione di questi pazienti.

Un oculista su due (55,9%) utilizza i farmaci anti-VEGF come terapia di prima scelta nella gestione della EMD, seguiti dall'impiego di impianti intravitreali di steroidi a lento rilascio (DEX e FAc) e dalla fotocoagulazione laser.

Descrizione	N(%)
<b>Pazienti/mese trattati per EMD</b>	
Meno di 10	43 (44,1%)
Tra 10 e 20	41 (39,7%)
Tra 20 e 30	6 (5,9%)
Oltre 30	10 (10,3%)
<b>Terapia utilizzata maggiormente per la gestione dell'EMD*</b>	
Iniezioni intravitreali con Anti-VEGF	58 (55,9%)
Impianto intravitreale di desametasone a lento rilascio (DEX)	25 (26,5%)
Impianto intravitreale di fluocinolone acetone a lento rilascio (FAc)	14 (14,7%)
Fotocoagulazione laser	12 (11,8%)

**TABELLA 1** - Gestione clinica dei pazienti con diagnosi di EDM da parte degli oculisti intervistati. \* Le percentuali indicate si riferiscono alle risposte indicanti la terapia di prima scelta, pertanto, la somma totale delle percentuali non è 100%.

# OCCHIO ALLA RETINA

L'EMD è una patologia con origine multifattoriale, pertanto è verosimile attendersi che, nel tempo, l'azione dei farmaci anti-VEGF possa da sola non essere sufficientemente efficace nel controllare la malattia. In un simile scenario, lo switch a una terapia steroidea può rappresentare concretamente una strategia terapeutica in grado di aggirare una perdita della risposta al trattamento in

atto. In caso di risposta subottimale al trattamento con anti-VEGF, più della metà degli oculisti (58,8%) effettua uno switch a una terapia con steroidi intravitreali dopo sole 3 iniezioni di antiangiogenici, mentre il resto degli intervistati attende un tempo maggiore prima di abbandonare la terapia di prima linea (33,8% dopo 5 iniezioni e 5,9% dopo 7 iniezioni) (Figura 1).

"Dopo quanto tempo di risposta subottimale agli anti-VEGF effettua lo switch a un impianto intravitreale di steroide a lento rilascio?"

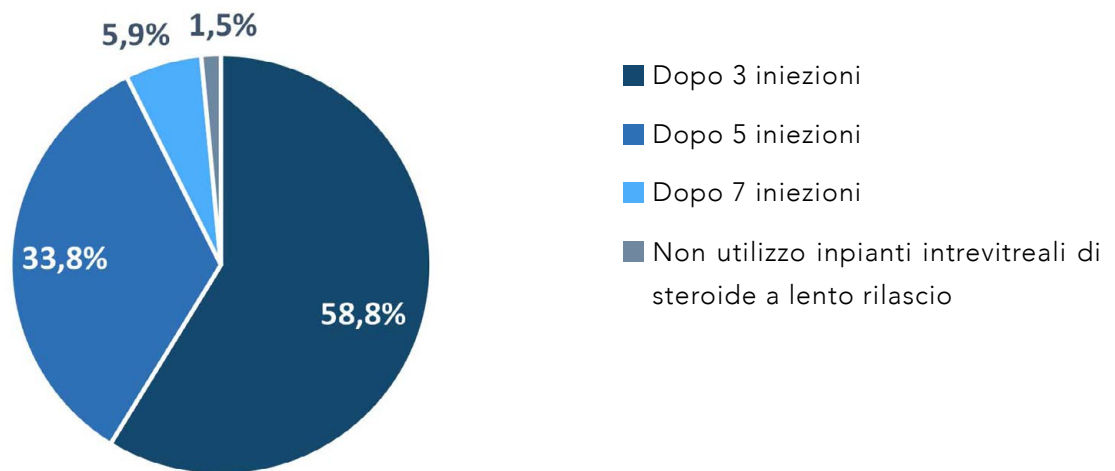


FIGURA 1 - Approccio di gestione dell'EMD in caso di risposta subottimale dei pazienti a una terapia con iniezioni intravitreali di anti-VEGF da parte degli oculisti intervistati (N=105).



Commento di Massimo Nicolò

"Da questa survey emerge chiaramente come da un lato la terapia con farmaci anti-VEGF per l'EMD sia la prima scelta tra gli oculisti. Questo dato è probabilmente conseguenza dei potenziali effetti

indesiderati degli steroidi intravitreali relativi all'azione sulla pressione oculare e sulla attività catarattogena. Il problema dell'ipertono oculare, a mio modo di vedere, è in molti casi sovradimensionato e, nei casi infrequenti in cui si dovesse manifestare, quasi sempre si riesce a controllare molto bene con la

# OCCHIO ALLA RETINA

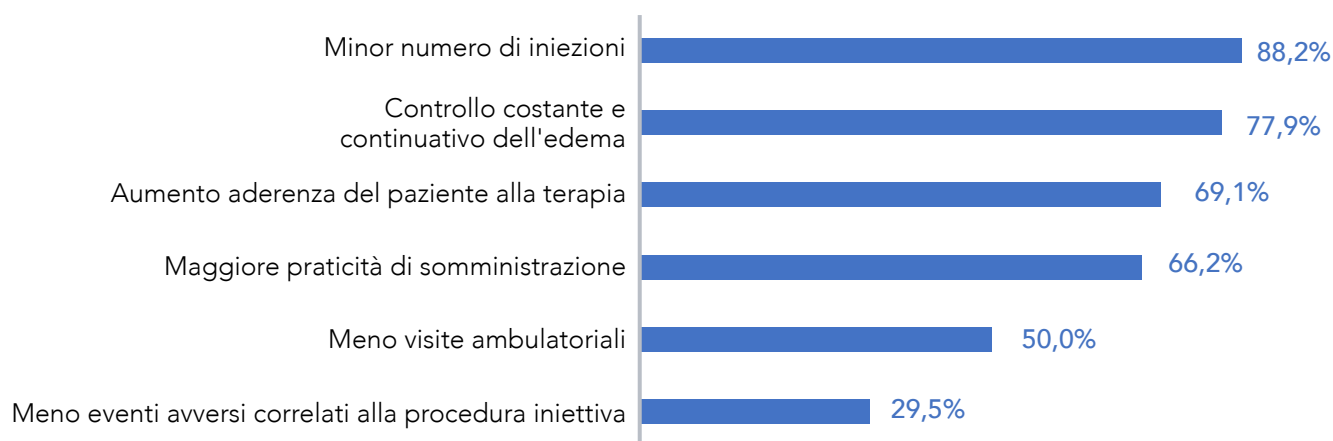
terapia ipotonizzante. L'azione catarattogena, invece, è da tenere in maggior considerazione soprattutto nei soggetti più giovani che hanno ancora una capacità accomodativa e un cristallino trasparente. D'altro canto, credo che lo switch precoce da un anti-VEGF a uno steroide a lento rilascio sia un comportamento giusto che vada perseguito sempre di più."

## I vantaggi degli impianti steroidei nella pratica clinica quotidiana

La survey ha indagato alcuni aspetti della pratica clinica quotidiana nella gestione della EMD che possono trarre maggiori vantaggi

dall'impiego di impianti intravitreali di steroidi a lento rilascio. Secondo gli intervistati, i vantaggi ritenuti molto importanti o importanti e ottenibili con questa classe di farmaci sono, rispettivamente, un aumento dell'aderenza alla terapia (50% e 19,1%), un controllo costante e continuativo dell'edema maculare (39,7% e 38,2%), una maggiore praticità di somministrazione della terapia (36,8% e 29,4%), meno eventi avversi correlati alla procedura di una somministrazione intravitreale rispetto alle terapie iniettive (22,1% e 7,4%), una riduzione del numero di iniezioni (50% e 38,2%) e di visite ambulatoriali (29,4% e 20,6%) (Figura 2).

"Quali sono i maggiori vantaggi dell'impiego di un impianto intravitreale di steroide a lento rilascio per la gestione dell'EMD?"



**FIGURA 2** - Giudizi di importanza dei diversi vantaggi ottenuto dall'impiego di un impianto intravitreale di steroide a lento rilascio nella gestione dell'EMD espressi dagli oculisti intervistati (N=105) nella loro pratica clinica, secondo un punteggio su scala da 0 a 4 (0=per nulla importante; 4=molto importante). Nel grafico sono riportati gli approcci giudicati più importanti (insieme dei punteggi 3 e 4).



# OCCHIO ALLA RETINA



Commento di Massimo Nicolò

*"Quando si inizia a usare la terapia steroidea intravitale per l'EMD ci si rende subito conto del beneficio che si ottiene da molti punti di vista. L'edema maculare si riassorbe nel giro di pochi giorni, il numero di ritrattamenti si riduce drasticamente e questo va a vantaggio dell'aderenza del paziente non solo alla terapia, ma anche alle visite di controllo che certamente tendono a ridursi nel tempo. Tutto questo ha chiaramente una ripercussione positiva indiretta sull'assetto organizzativo del centro ospedaliero che va incontro a una significativa riduzione del carico di lavoro."*

## **Sicurezza degli impianti intravitreali di steroide confermata dalla real-life**

Gli impianti intravitreali di steroidi nella gestione dell'EMD vengono solitamente utilizzati in seconda linea, dopo i farmaci anti-VEGF. Questo perché gli studi clinici registrativi hanno riportato una maggiore incidenza nell'aumento

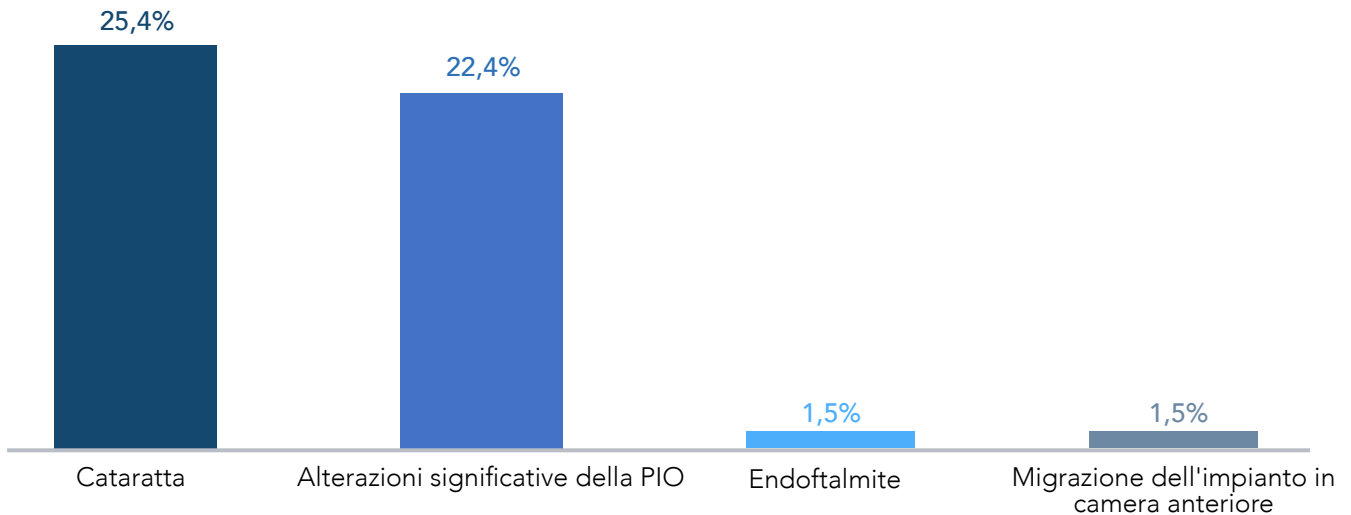
della pressione intraoculare (PIO) e nell'insorgenza della cataratta, rispetto ai dati degli studi con anti-VEGF. Tuttavia, l'esperienza clinica "real-world" nell'utilizzo di questi farmaci ha confermato l'efficacia di queste terapie e ha documentato una minore incidenza di effetti collaterali.

Anche la survey ha confermato una scarsa frequenza di eventi avversi legati all'impiego di impianti intravitreali di steroide a lento rilascio, con la segnalazione di qualche caso di alterazioni significative della pressione intraoculare (7,5%) endoftalmite e cataratta (1,5% per entrambi) **(Figura 3)**.

L'aumento della PIO può essere accompagnato dall'insorgenza di eventi avversi che l'oculista si ritrova a dover gestire insieme agli aspetti direttamente correlati correlati alla malattia. Il 43,3% degli oculisti intervistati dichiara che tali eventi avversi sono stati riscontrati in pochi casi isolati, mentre il 31,3% e l'11,9% ha riscontrato tali eventi avversi con una frequenza di circa 1 paziente ogni 10 o ogni 100, rispettivamente **(Figura 4)**.

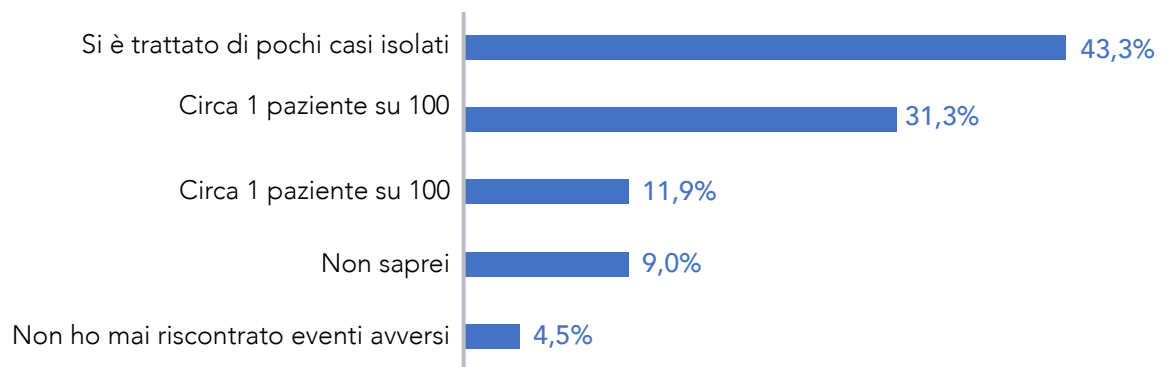
# OCCHIO ALLA RETINA

"Quali sono gli eventi avversi più frequentemente osservati con l'impiego di un impianto intravitreale di steroide a lento rilascio per la gestione dell'EMD?"



**FIGURA 3** - Principali eventi avversi dopo impiego di impianti intravitreali di steroide a lento rilascio nella gestione dell'EMD osservati dagli oculisti intervistati (N=105) nella loro pratica clinica, secondo un punteggio su scala da 0 a 4 (0=mai, 4=molto frequente). Nel grafico sono riportati gli eventi avversi con maggiore frequenza (insieme dei punteggi 3 e 4). PIO= pressione intraoculare.

"Con quale frequenza ha osservato eventi avversi correlati a un aumento della PIO dopo impiego di un impianto intravitreale di steroide a lento rilascio?"



**FIGURA 4** - Frequenza di presentazione di eventi avversi correlati a un aumento della PIO, dopo impiego di un impianto intravitreale di steroide a lento rilascio per la gestione dell'EMD, osservati dagli oculisti intervistati (N=105) nella loro pratica clinica. PIO= pressione intraoculare.

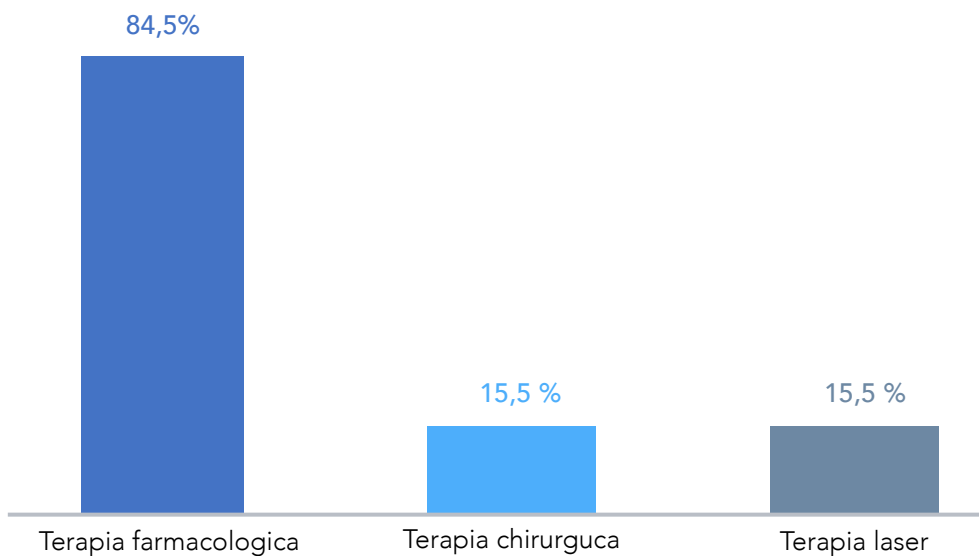
# OCCHIO ALLA RETINA

Studi clinici condotti su pazienti diabetici con un aumento della PIO dopo somministrazione intravitreale di steroide a lento rilascio indicano che il trattamento ipotonizzante topico è un intervento sufficiente per la maggior parte dei pazienti, mentre solo una piccola percentuale viene sottoposta a trabeculoplastica

laser o chirurgia filtrante (6).

Per gestire gli eventi avversi correlati alla PIO, gli oculisti ricorrono principalmente a una terapia farmacologica (84,5%), mentre l'intervento con una terapia laser o chirurgica vengono scarsamente adottate (15,5% per entrambe) (Figura 5).

"Quale approccio utilizza maggiormente per gestire l'insorgenza di eventi avversi correlati a un aumento della PIO?"



**FIGURA 5** - Preferenza di scelta tra diversi approcci di gestione degli eventi avversi correlati a un aumento della PIO dopo impiego di impianti intravitreali di steroide a lento rilascio per la gestione dell'EMD, secondo un punteggio su scala da 1 a 4 (1=prima scelta; 4=quarta scelta). Nel grafico sono riportate le percentuali degli oculisti (N=105) che hanno indicato uno specifico approccio come prima scelta. PIO= pressione intraoculare.

# OCCHIO ALLA RETINA

## *Integrazione alimentare a supporto della terapia nell'EMD*

In questo numero dell'uscita abbiamo già parlato di come la nutrizione abbia un ruolo importante nella prevenzione e controllo dell'edema maculare da retinopatia diabetica. Alcuni nutrienti contengono, infatti, principi attivi che possono contribuire alla riduzione dell'edema e al mantenimento della struttura retinica durante l'invecchiamento. Secondo la survey, l'oculista prescrive spesso (47,1%) l'assunzione di integratori alimentari a supporto della terapia farmacologica in atto per la gestione dell'EMD (**Figura 6**).

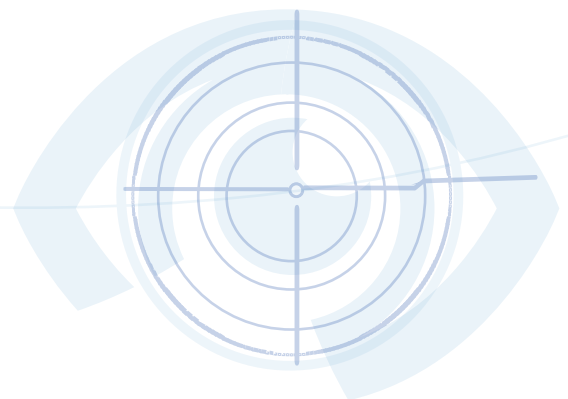
Il coinvolgimento dello stress ossidativo locale e del danno ossidativo al DNA nei meccanismi alla base delle malattie retiniche che possono portare alla cecità, come la RD, supporta la logica dell'uso di antiossidanti nella gestione di queste condizioni. Le principali

classi di integratori alimentari scelti dagli intervistati sono ad azione antinfiammatoria e antiossidante (51,9%), seguiti da prodotti con attivi a sola funzione antinfiammatoria o antiossidante (32,7% e 30,8% rispettivamente) (**Figura 7**).

*Commento di Massimo Nicolò*



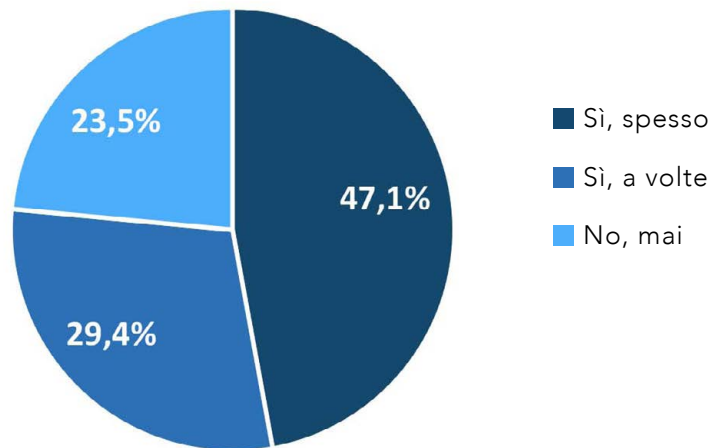
*"Il paziente diabetico vive spesso la sua malattia in modo estremo. Ci sono persone decisamente indolenti, che tendono a trascurarsi soprattutto dal punto di vista dell'alimentazione e dei corretti stili di vita. Per questo motivo, quindi, oltre a suggerire loro e invitarli a uno stretto controllo metabolico, è molto importante cercare di farli inquadrare anche dal punto di vista nutrizionale e alimentare. In questa ottica, l'apporto di integratori alimentari deve essere visto come un aiuto importante."*





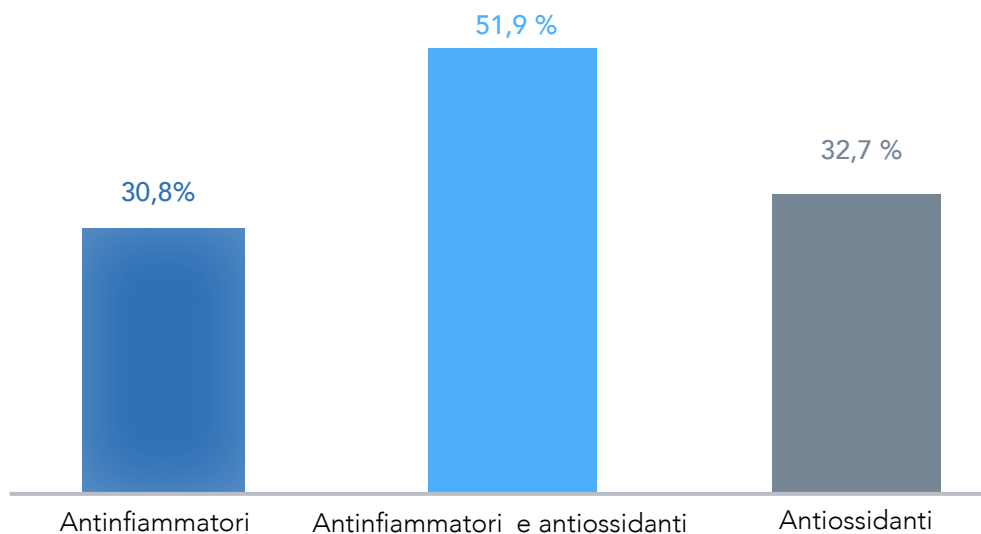
# OCCHIO ALLA RETINA

"Le capita di prescrivere l'uso di integratori alimentari a supporto della terapia farmacologica per la gestione dell'EMD?"



**FIGURA 6** - Frequenza di prescrizione di integratori alimentari a supporto della terapia farmacologica per la gestione dell'EMD da parte degli oculisti intervistati (N=105) nella loro pratica clinica.

"Quale tipologia di integratori alimentari prescrive maggiormente a supporto della terapia farmacologica per l'EMD?"



**FIGURA 7** - Preferenza di scelta tra le diverse tipologie di integratori alimentari a supporto della terapia farmacologica per la gestione dell'EMD nella pratica clinica, secondo un punteggio su scala da 1 a 3 (1=prima scelta; 3=terza scelta). Nel grafico sono riportate le percentuali degli oculisti (N=105) che hanno indicato uno specifico approccio come prima scelta.

# OCCHIO ALLA RETINA

## CONCLUSIONI

Oggi l'oculista ha a disposizione una varietà di approcci al trattamento dell'EMD. Gli anti-VEGF rappresentano la prima scelta di trattamento di questi pazienti, tuttavia in caso di ricomparsa dell'edema o di cronicità della malattia, è necessario passare il prima possibile ad un'altra classe di farmaci, prima che il danno anatomico provocato dall'edema a livello retinico diventi irreversibile. Gli steroidi intravitreali a lungo termine vengono sempre più utilizzati nella pratica clinica quotidiana. La somministrazione intravitreale consente allo steroide di bypassare la barriera emato-retinica, portando a una dose più concentrata di steroidi per un periodo di tempo prolungato. Questi farmaci hanno probabilmente avuto successo nel trattamento dell'EMD grazie ai loro noti effetti

antiangiogenici, antiedematosi, antinfiammatori, antiapoptotici e antiproliferativi. Come accade per qualsiasi tipo di trattamento, eventuali benefici devono essere valutati rispetto all'insorgenza di eventi avversi ad esso correlati. Secondo la survey, l'impiego di steroidi a lento rilascio nella pratica clinica quotidiana mostra una scarsa frequenza di aumento della PIO e di comparsa di cataratta, a fronte di vantaggi tangibili nella gestione dell'EMD come un aumento della compliance del paziente e una riduzione del carico di lavoro ambulatoriale. L'impiego di impianti intravitreali di steroidi a lento rilascio, supportati anche dall'uso di integratori alimentari ad azione antiossidante e antinfiammatoria, sembrano quindi essere un'opzione ottimale di gestione dei pazienti con EMD cronica nella *real-life*.

## REFERENCES

## REFERENCES

1. Metha S. Retinopatia diabetica Manuale MSD. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-oculari/malattie-retiniche/retinopatia-diabetica> Ultimo accesso: 10/11/21.
2. Eaton A, Koh SS, Jimenez J, et al. The USER Study: A Chart Review of Patients Receiving a 0.2 Ig/day Fluocinolone Acetonide Implant for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Ther* 2019 Mar;8(1):51-62.
3. Augustin AJ, Bopp S, Fechner M, et al. Three-year results from the Retro-IDEAL study: Real-world data from diabetic macular edema (DME) patients treated with ILUVI-EN® (0.19 mg fluocinolone acetonide implant). *Eur J Ophthalmol*. 2020 Mar; 30(2): 382-391;
4. Parrish RK, Campochiaro PA, Pearson PA, et al. Characterization of intraocular pressure increases and management strategies following treatment with fluocinolone acetonide intravitreal implants in the FAME trials. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47:426-35.
5. Rosenblatt A, Udaondo P, Cunha-Vaz et al. A Collaborative Retrospective Study on the Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in Patients with Diabetic Macular Edema: The European DME Registry Study. *Ophthalmology*. 2020 Mar;127(3):377-393.
6. Parrish RK, Campochiaro PA, Pearson PA, Green K, Traverso CE, FAME Study Group. Characterization of Intraocular Pressure Increases and Management Strategies Following Treatment With Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implants in the FAME Trials. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(5):426-435.

# OCCHIO ALLA RETINA



## Biomarcatori e Retinopatia Diabetica: potenzialità dell'analisi proteomica per la diagnostica.

L'esecuzione di una visita oculistica completa è sempre essenziale per il corretto inquadramento di un paziente diabetico e nella ricerca di possibili complicanze oftalmologiche in atto. L'indagine deve comprendere la determinazione dell'acuità visiva, la misurazione della pressione oculare, l'esame biomicroscopico del segmento anteriore con particolare attenzione all'eventuale presenza di neovasi a livello dell'iride o dell'angolo (da valutare in miosi), l'esame in midriasi del segmento posteriore mediante oftalmoscopia (diretta, indiretta o biomicroscopia). L'esame oftalmoscopico del fondo dell'occhio, associato a tecniche strumentali quali OCT e fluorangiografia, rappresenta il percorso essenziale sia dal punto di vista terapeutico che prognostico, consentendo di stadiare la malattia in retinopatia diabetica non proliferante (RDNP) e proliferante (RDP).

### *Biomarcatori nella Retinopatia Diabetica*

La ricerca di biomarker specifici per la retinopatia diabetica (RD) può rappresentare un percorso di approfondimento diagnostico utile soprattutto nella diagnosi differenziale in tutti i casi complicati da comorbidità o in pazienti con lunga storia di

diabete. I biomarker di interesse possono essere sia di tipo sistemico, come nel caso dei livelli di glicemia e di emoglobina glicata, sia essere rappresentati da molecole specifiche come i mediatori dell'infiammazione (proteina C-reattiva, TNF- $\alpha$ , IL-6, endotelina).

Esiste, ad esempio, una correlazione positiva tra RD e fattori infiammatori cardiovascolari, evidenziando come strategie mirate a diminuire l'attività infiammatoria possano prevenire lo sviluppo di complicanze vascolari nel diabete di tipo 1. Il Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), principale induttore del rimodellamento della matrice extracellulare associato alla produzione di collagene e fibrogenesi, viene sovra espresso nei pazienti con diabete di tipo 2. Livelli elevati di cellule progenitrici endoteliali circolanti (EPC) ed eritropoietina (Epo) sierica, VEGF e sostanza P (SP) possono essere, invece, coinvolti nella progressione della RD, sostenendo la neovascolarizzazione sistemica piuttosto che l'angiogenesi locale (1). I recenti progressi nelle tecniche di imaging hanno consentito un approccio multimodale nella diagnosi e nella gestione di varie malattie della retina. Con l'avvento dell'OCT Spectral Domain e Swept Source, i dettagli microstrutturali della retina e della coroide possono

# OCCHIO ALLA RETINA

essere facilmente apprezzati. Il CVI (*Choroidal Vascularity Index*) è ad esempio un biomarcatore di imaging introdotto di recente per studiare la vascolarizzazione coroideale nell'OCT (16) aiutando ad individuare le complicanze della RD anche in fase subclinica (2).

Durante l'ultimo decennio, grazie all'ossimetria retinica è stato inoltre possibile osservare come il metabolismo ossidativo abbia pattern differenti nei soggetti retinopatici rispetto alle popolazioni sane. In particolare, nella RD è emerso che le disfunzioni ossidative sono alla base dei meccanismi fisiopatologici che producono il danno organico mediante processi comprendenti ipossia, induzione del fattore HIF (*Hipoxia Inducible Factor*), attivazione del VEGF, neovascolarizzazione ed edema (3-6).

L'uso routinario dell'imaging metabolico mediante ossimetria è solamente all'inizio della sua probabile futura evoluzione. Negli anni a venire è verosimile che l'ossimetria retinica potrà contribuire alla valutazione della RD e completare la valutazione convenzionale della fotografia del fondo anche attraverso l'uso dell'intelligenza artificiale.

## **RD e Proteomica**

Nell'ultimo decennio, diversi studi si sono concentrati sull'identificazione

di biomarcatori della RD attraverso l'analisi della proteomica, a complemento dei metodi di screening esistenti, basati sull'imaging retinico, al fine di aumentarne l'accuratezza.

Sono stati descritti i profili proteomici della retina, del vitreo, dell'umor acqueo e delle lacrime, avvalendosi di diverse tecnologie, al fine di identificare potenziali biomarcatori utili a migliorare gli esistenti metodi di screening per il rilevamento della RD. Esistono diverse tecnologie usate nella proteomica:

- L'elettroforesi bidimensionale (2DE): permette l'analisi qualitativa e quantitativa di una proteina, identificandone massa e punto isoelettrico.
- L'elettroforesi differenziale (DIGE): consente la quantificazione di proteine in tempi relativamente più brevi rispetto al precedente metodo, attraverso la marcatura fluorescente.
- La cromatografia liquida: si tratta di una metodica "gel-free" che permette di separare, da una miscela complessa, singole proteine. È una tecnica solitamente accoppiata alla spettrometria di massa (LC-MS), che pertanto consente la separazione cromatografica e la successiva identificazione e quantificazione delle proteine individuate.

# OCCHIO ALLA RETINA

I principali punti di prelievo, interessanti per rilevare potenziali biomarcatori proteomici della RD, sono rappresentati da:

- **Retina:** l'analisi del proteoma retinico è di primario interesse per identificare la comparsa e lo sviluppo della RD, essendo il sito delle complicanze della malattia.
- **Vitreo:** le alterazioni proteomiche a questo livello possono riflettere indirettamente le alterazioni retiniche riducendo l'invasività dell'indagine.
- **Umor acqueo:** rappresenta un'altra fonte oggetto di studi di proteomica.
- **Lacrime:** le lacrime sono una soluzione acquosa di proteine, lipidi e altri componenti. Il campionamento lacrimale può fornire informazioni patologiche nella malattia retinica ed è il metodo meno invasivo di raccolta del biofluido, offrendo un potenziale metodo per la diagnosi e il pre-screening. Il proteoma lacrimale dei pazienti con RD è diventato pertanto il focus speciale di diversi studi recenti, rappresentando un promettente strumento in grado di aiutare a comprendere la fisiopatologia delle complicanze oculari legate all'iperglicemia. L'analisi LC-MS di campioni di membrane cellulari, prelevati da pazienti con RD

proliferante (RDP) e da pazienti con membrane epiretiniche idiopatiche (ERM) ha evidenziato un totale di 225 e 154 proteine rispettivamente nei gruppi RDP ed ERM; tra queste sono state identificate 102 proteine specifiche per i pazienti con RDP e 31 specifiche per il gruppo ERM. In particolare è stata isolata la *periostina*, principale candidato quale biomarker per la RDP (8).

Anche il differente pattern proteico, identificato tra pazienti con EMD, RDP e soggetti sani, ha consentito di individuare peculiarità proteomiche interessanti. Nell'umor vitreo di pazienti con EMD, in particolare, sono stati rilevati livelli significativamente aumentati di *emopexina* (indice di ossidazione e infiammazione) unitamente a concentrazioni inferiori di *clasterina* (fondamentale nel preservare le tight junctions e nel modulare la risposta infiammatoria), *transtiretina* e *beta-cristallina* (9).

Gli studi di proteomica in ambito oftalmologico necessitano, in conclusione, di tecniche particolarmente sensibili ed avanzate per la rilevazione di proteine presenti in quantità relativamente basse.

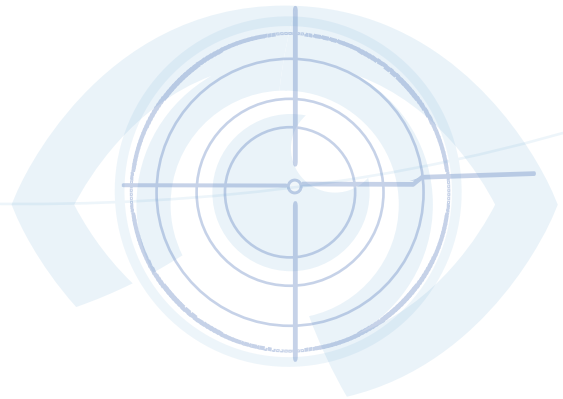
Saranno pertanto indispensabili ulteriori studi con campioni di dimensioni maggiori, unitamente a una standardizzazione del procedimento di raccolta e analisi dei dati per convalidare le proteine presenti nelle lacrime come potenziali biomarcatori per la patogenesi e progressione della RD.



## REFERENCES

### REFERENCES

1. Micera A, Balzamino BO, Di Zazzo A, et al. Biomarkers of Neurodegeneration and Precision Therapy in Retinal Disease. *Front Pharmacol*. 2021 Jan 18;11:601647.
2. Markan A, Agarwal A, Arora A, et al. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020 Sep 4;12:2515841420950513.
3. Hammer, M., et al. 2009b. Diabetic patients with retinopathy show increased retinal venous oxygen saturation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247, 1025-1030.
4. Jorgensen CM, Vilser W, Riemer T, et al. 2014. The oxygen saturation in retinal vessels from diabetic patients depends on the severity and type of vision-threatening retinopathy. *Acta Ophthalmol* 92, 34-39;
5. Khoobehi B, Firm K, Thompson H, et al. 2013. Retinal arterial and venous oxygen saturation is altered in diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54, 7103-7106.
6. Man RE, Sasongko MB, Xie J, et al. 2015. Associations of retinal oximetry in persons with diabetes. *Clin Exp Ophthalmol* 43, 124-131.
7. Youngblood H, Robinson R, Sharma A, et al. Proteomic Biomarkers of Retinal Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct; 20(19): 4755.
8. Takada M, Ban Y, Yamamoto G, et al. Periostin, discovered by nano-flow liquid chromatography and mass spectrometry, is a novel marker of diabetic retinopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2010;399:221-6.
9. Hernández C, García-Ramírez M, Colomé N, et al. Identification of new pathogenic candidates for diabetic macular edema using fluorescence-based difference gel electrophoresis analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Sep;29(6):499-506.



### 1 Percorso diagnostico della RD: edema maculare diabetico ad eziopatogenesi trattativa

A cura di Francesco Viola

*Direttore di Unità Operativa Complessa,  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

Paziente maschio, 43 anni, con diagnosi di diabete mellito (DM) tipo 2 dal 2019, in terapia medica ipoglicemizzante (Metformina), attualmente in buon compenso glicometabolico (HbA<sub>1c</sub> 6,3%).

A giugno 2020 formulata diagnosi di retinopatia diabetica proliferante (RDP) con:

- **OD:** RDP con distacco di retina trazionale, coinvolgente la macula, e diffuse membrane fibrovascolari;
- **OS:** RDP con edema maculare cistoide.

In OD eseguito intervento di vitrectomia con panfotocoagulazione laser retinica e peeling di membrane fibrovascolari, tamponamento con RS-OIL 1000 cS.

In OS eseguito panfotocoagulazione laser retinica. Il paziente si reca a

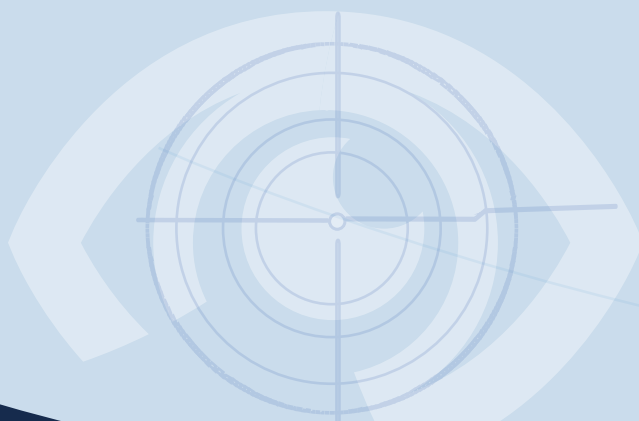
consulto per secondo parere (30 dicembre 2020).

#### *Dati clinici:*

- **DM Tipo 2** in buon compenso glicometabolico;
- **BCVA OD:** MM a 10 cm
- **BCVA OSV:** 0,42 nat nmcl
- **IOP OO:** 17 mmHg

#### *Esame biomicroscopico segmento anteriore:*

- **OD:** esiti da distacco di retina trazionale;
- **OS:** non neovasi iridei, CA normopronda e otticamente vuota, iniziale cataratta cortico-nucleare.

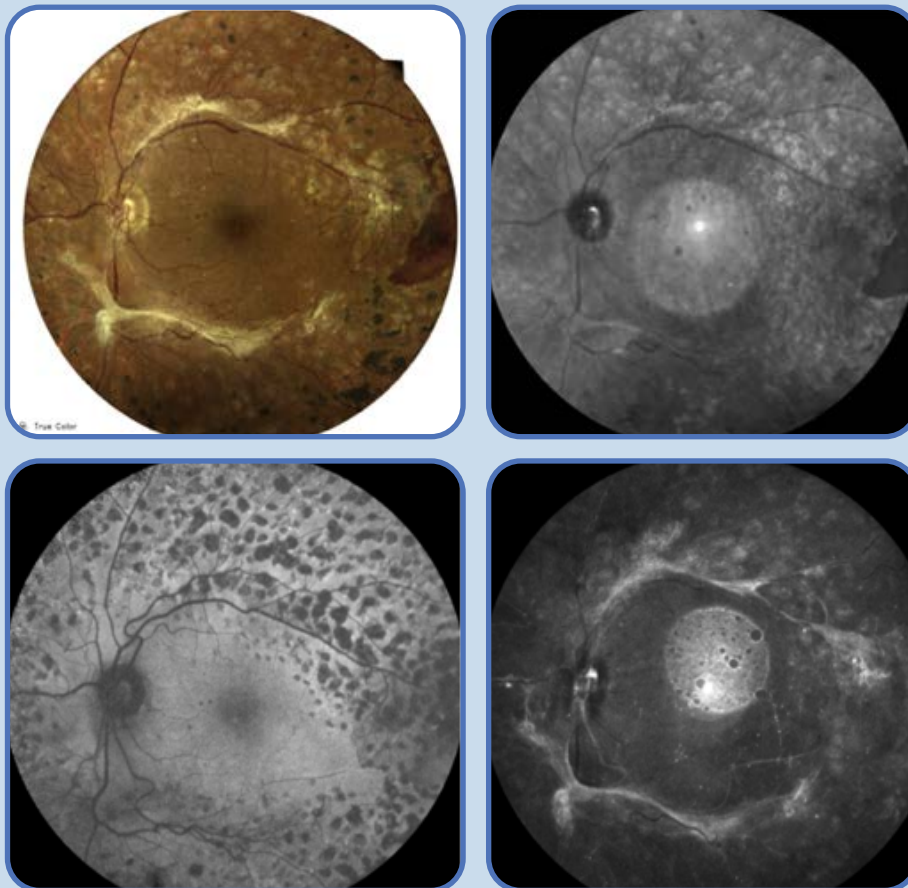


**Retinografia:** I differenti tipi di retinografia evidenziano diversi aspetti del quadro clinico. Le membrane fibrovascolari lungo le arcate vascolari temporali sono ben evidenti nella Fotocolor e nella retinografia red free; in fotocolor e infrarosso è ben apprezzabili, temporalmente al polo

posteriore, una emorragia retinica in corrispondenza di neovascolarizzazione retinica residua.

**Autofluorescenza:** evidente il trattamento laser panfotocoagulativo eseguito in precedenza (**Figura 1**).

## Figura 1



**Figura 1** - Retinografia OS (da sinistra in alto, in senso orario: Fotocolor, Infrarosso, Autofluorescenza, Red-free).

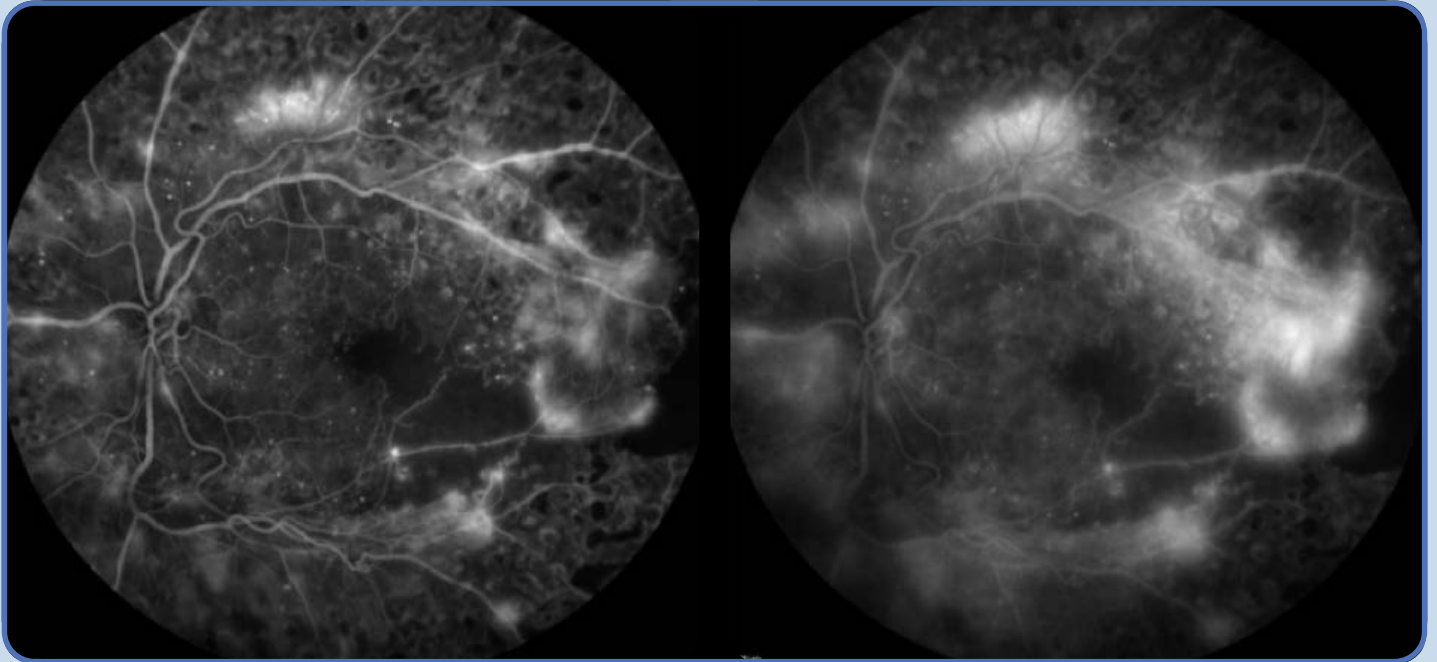
# OCCHIO ALLA RETINA

## CASO CLINICO

Si possono evidenziare le neovascolarizzazioni retiniche ancora presenti, nonostante il laser, sia lungo l'arcata superiore che nel settore temporale, con evidenti

aree ischemiche nel settore infero temporale con interessamento parziale della regione maculare e allargamento della FAZ (**Figura 2**).

## Figura 2



*Figura 2 - Fluorangiografia.*



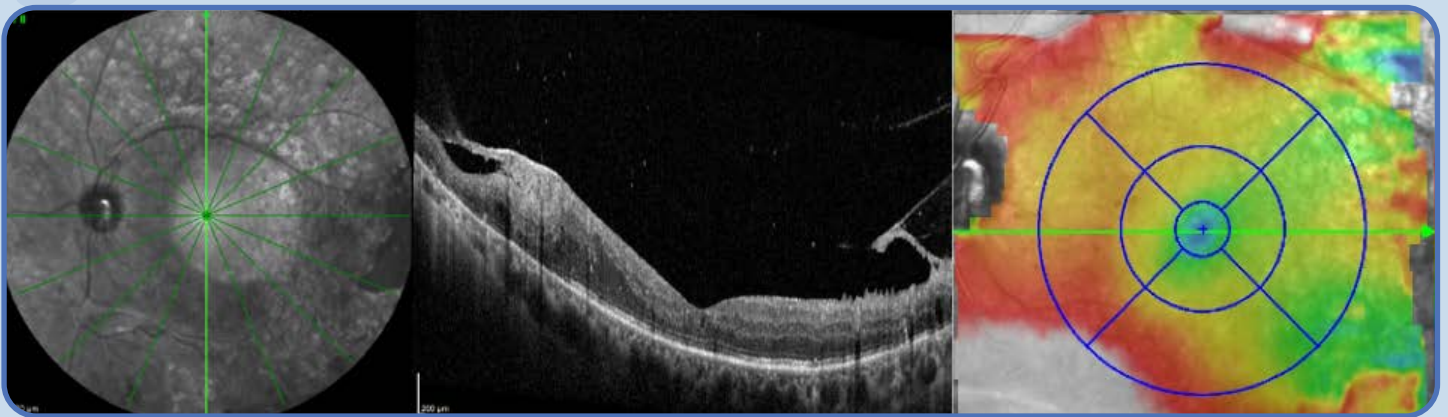
# OCCHIO ALLA RETINA

## CASO CLINICO

OCT: si possono apprezzare le proliferazioni vascolari in corrispondenza delle arcate vascolari superiori e inferiori, con evidente trazione vitreo-retinica che non

interessa la macula. Evidente edema maculare extra foveale, di probabile origine trattiva in quanto in corrispondenza delle trazioni vitreo retiniche (**Figura 3**).

### Figura 3



*Figura 3 - OCT a campo largo.*



Gentile Dottore,


consapevole dell'importanza della formazione e dell'aggiornamento scientifico, **Allergan**, società del gruppo **AbbVie**, desidera informarla che ha contribuito in maniera non condizionante a sponsorizzare il percorso formativo a distanza organizzato dal Provider:

## ECM Sanitanova

**“Retinopatie e percorsi diagnostici: screening, diagnosi e tecnologia avanzata come strumenti di scelta per fare la differenza”**

Al superamento del corso verranno riconosciuti

**30  
CREDITI  
ECM**

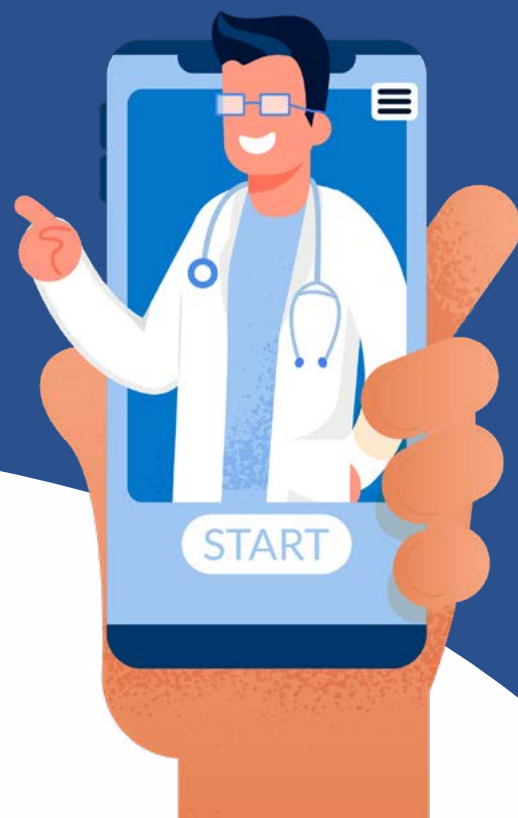
 Vai sul sito [fad.occhioallaretina.it](http://fad.occhioallaretina.it) per ottenere il CODICE OMAGGIO e le istruzioni per accedere al sito del Provider ECM Sanitanova che ha accreditato la FAD

### RESPONSABILE SCIENTIFICO:

M. Nicolò, Centro Retina Medica - Clinica Oculistica, Università di Genova.

**AUTORI:** C. Eandi, A. Invernizzi, M. Lupidi, G. Querques, M. Parravano, S. Vujosevic, F. Viola, R. Rosa, D. Musetti

*Un'opportunità di formazione realizzata grazie al supporto incondizionato di:*



### PROGRAMMA SCIENTIFICO:

#### MODULO 1

Strumenti Diagnostici

#### MODULO 2

Percorso diagnostico della AMD

#### MODULO 3

Percorso diagnostico della DR

#### MODULO 4

Percorso diagnostico della RVO

#### MODULO 5

Percorso diagnostico delle uveiti

#### MODULO 6

Percorso diagnostico delle altre retinopatie

#### MODULO 7

La diagnosi differenziale.

#### MODULO 8

La relazione medico paziente

#### MODULO 9

Il ruolo dell'intelligenza artificiale e big data

 **Allergan.**  
an AbbVie company

## 2 Terapia steroidea intravitreale a lento rilascio: un'arma in più per il trattamento delle uveiti posteriori non infettive

A cura di Luigi Capone, Elisabetta Miserocchi

*Dipartimento di Oftalmologia, Università Vita-Salute,  
Istituto scientifico IRCSS San Raffaele, Milano  
Direttore Prof. Francesco Bandello*

Presentiamo il caso di un uomo di 43 anni, caucasico, affetto da circa 10 anni da uveite cronica posteriore idiopatica bilaterale, associata ad edema maculare recidivante e vasculite retinica.

Alla prima visita, il paziente non presentava patologie autoimmuni o infettive associate a uveite. Pertanto, era stata iniziata una terapia sistemica con corticosteroidi e farmaci immunosoppressori (metotrexate, ciclosporina, azatioprina, anti-TNF $\alpha$ ). Nonostante l'efficacia terapeutica dei suddetti farmaci, il paziente aveva sviluppato nel tempo alcuni effetti collaterali sistemici quali ipertensione arteriosa, disturbi gastrointestinali, e presentava periodicamente edema maculare recidivante. Inoltre, la comparsa di un disturbo psichiatrico di tipo depressivo bipolare aveva reso necessaria la sospensione dello steroide sistemico.

Anche la compliance terapeutica si era ridotta nel tempo, dato che il paziente assumeva la terapia sistemica da oramai dieci anni, con un importante impatto negativo sulla sua qualità di vita.

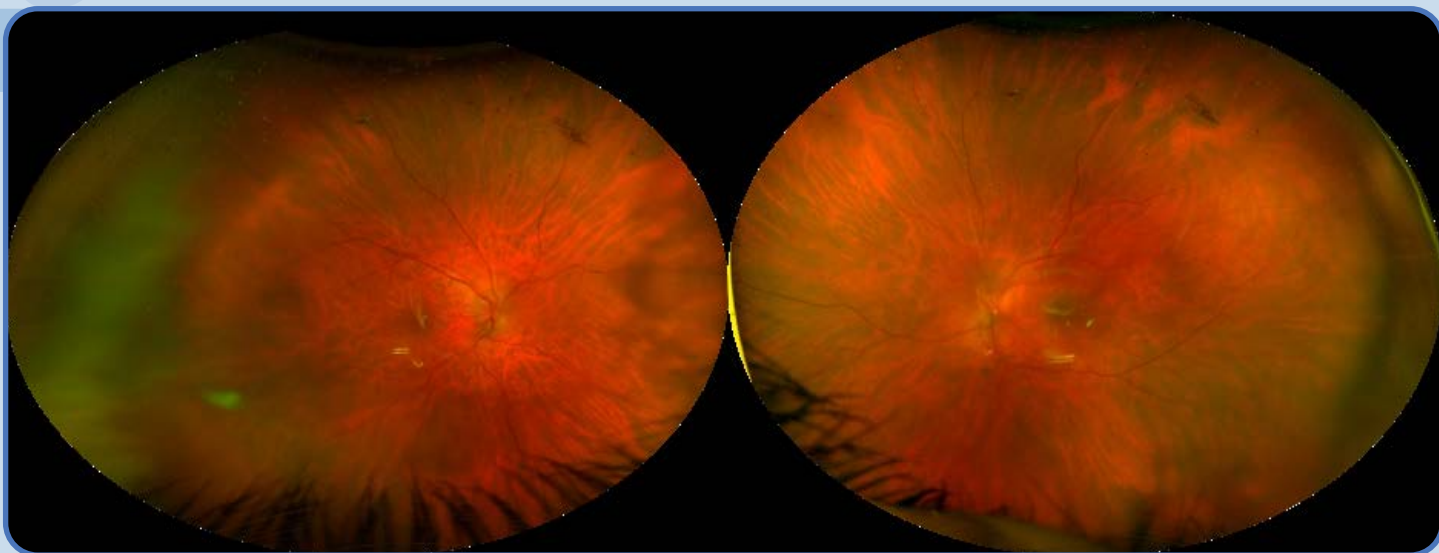
L'anamnesi oculare rivelava la presenza di una uveite posteriore bilaterale (**Figure 1 A-B**) associata a edema maculare ricorrente e vasculite retinica, nonostante la terapia sistemica in corso. Per tale motivo, il paziente veniva sottoposto a terapia con impianto intravitreale di desametasone (due impianti per ciascun occhio) in entrambi gli occhi.

La fluorangiografia evidenziava la presenza di leakage al polo posteriore con aumento nelle fasi tardive, associato ad iperfluorescenza del nervo ottico e diffuso leakage perivasale secondario alla rottura della barriera ematoretinica (**Figure 2 A-B**).



### Figura 1

A

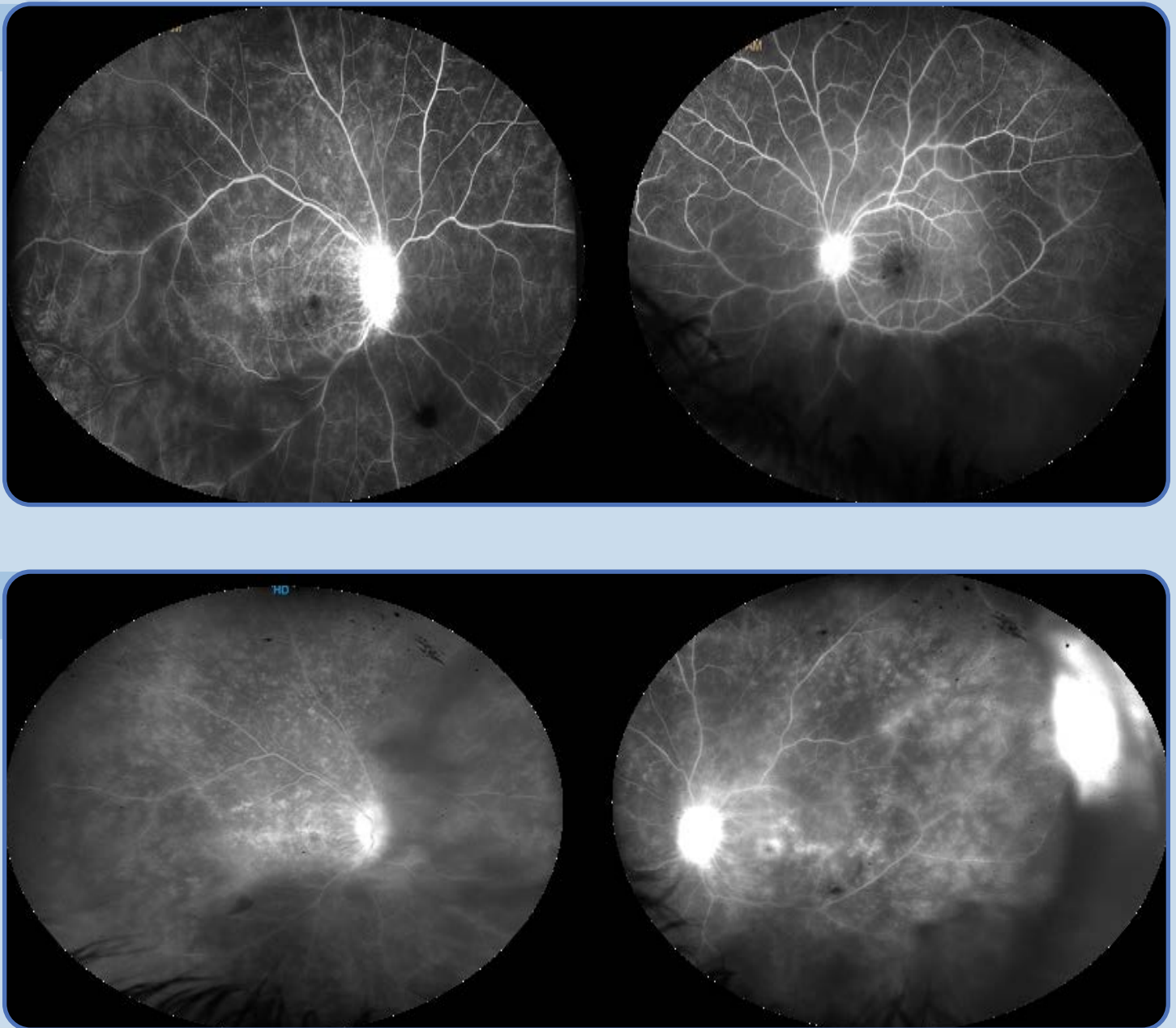


B



*Figura 1 - Immagine color ad ampio campo (A) e autofluorescenza ad ampio campo (B).*

### Figura 2



*Figura 2 - Fluorangiografia ad ampio campo in fase precoce (A) e tardiva (B).*

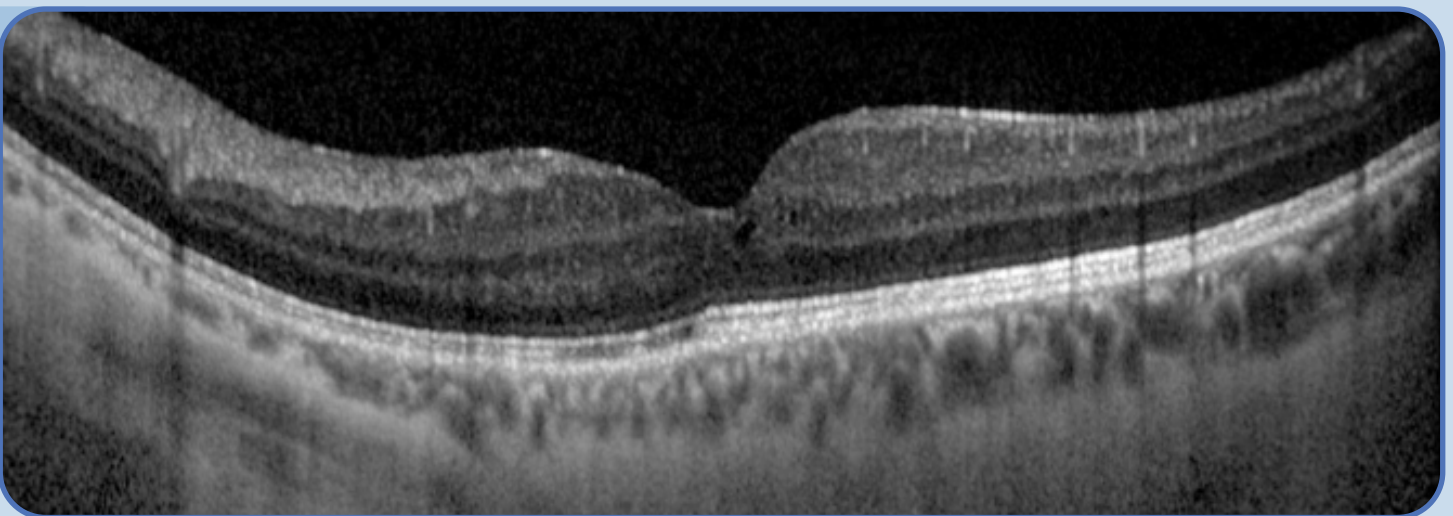
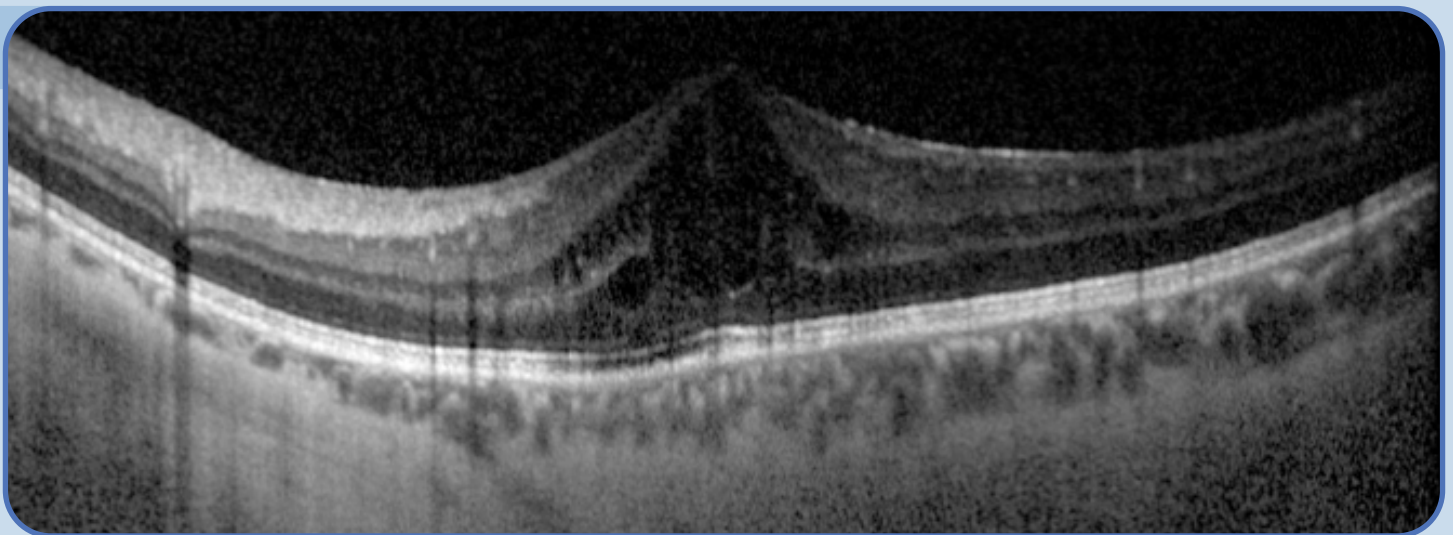


La scelta di passare a una terapia intravitreale con steroide a lento rilascio trovava il grande vantaggio di avere una durata maggiore, con l'obiettivo di ridurre gradualmente la terapia sistemica a cui il paziente era da anni sottoposto con un tangibile beneficio sulla qualità di vita. Si riferisce che il paziente, al momento dell'utilizzo

degli impianti di desametasone, si presentava già pseudofachico.

Dopo 2 mesi, si osservava un'ottima risposta all'impianto intravitreale di desametasone con la risoluzione completa fluido intraretinico in OS. (**Figure 3 A-B**). La tonometria dopo gli impianti risultava nei limiti di norma.

## Figura 3



**Figura 3** - OCT OS al basale (A) e dopo 2 mesi dall'impianto intravitreale di desametasone (B).

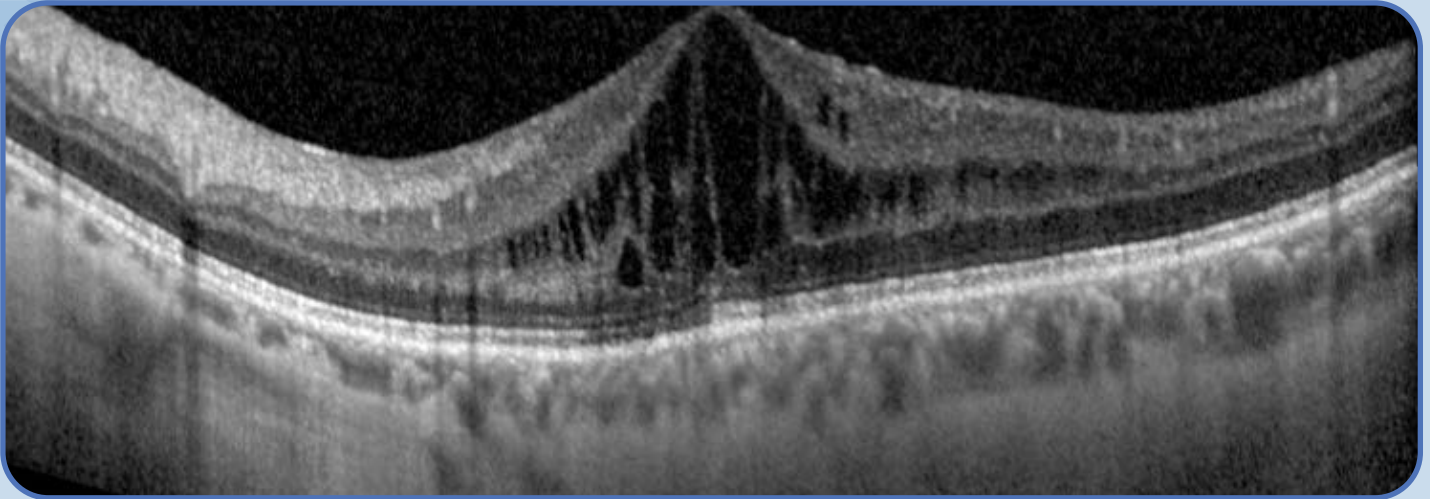


L'ottima risposta anatomica e La ricomparsa dell'edema dopo 4 mesi dall'impianto di desametasone, ci hanno orientato verso la scelta di uno steroide intravitreale a lento rilascio con una durata maggiore.

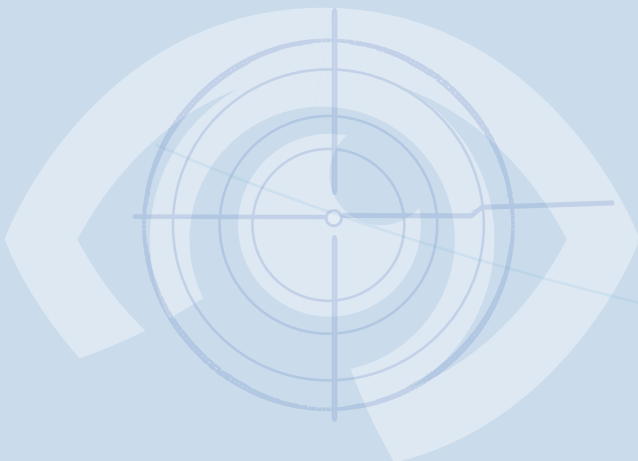
Al momento dell'impianto di fluocinolone acetonide si apprezzava la presenza di un imponente edema maculare con spessore centrale maculare di  $615 \mu\text{m}$  e una acuità visiva di 20/32 (**Figura 4**).

## Figura 4

A



**Figura 4** - OCT in cui si evidenzia ricomparsa dell'edema dopo 4 mesi dall'impianto di desametasone. CMT= $615 \mu\text{m}$ , OSV=20/32.



Il paziente, secondo un nostro protocollo, è stato valutato ogni 2 mesi circa per il monitoraggio dei parametri anatomici e funzionali, nonché della pressione intraoculare.

Dopo 2 mesi dal trattamento con fluocinolone acetonide, si è osservata una immediata risposta anatomica, con una ulteriore progressiva riduzione dell'edema fino a completa risoluzione dopo 4 mesi dall'impianto e una stabilizzazione del risultato ottenuto fino ad ultima osservazione (20 Mesi).

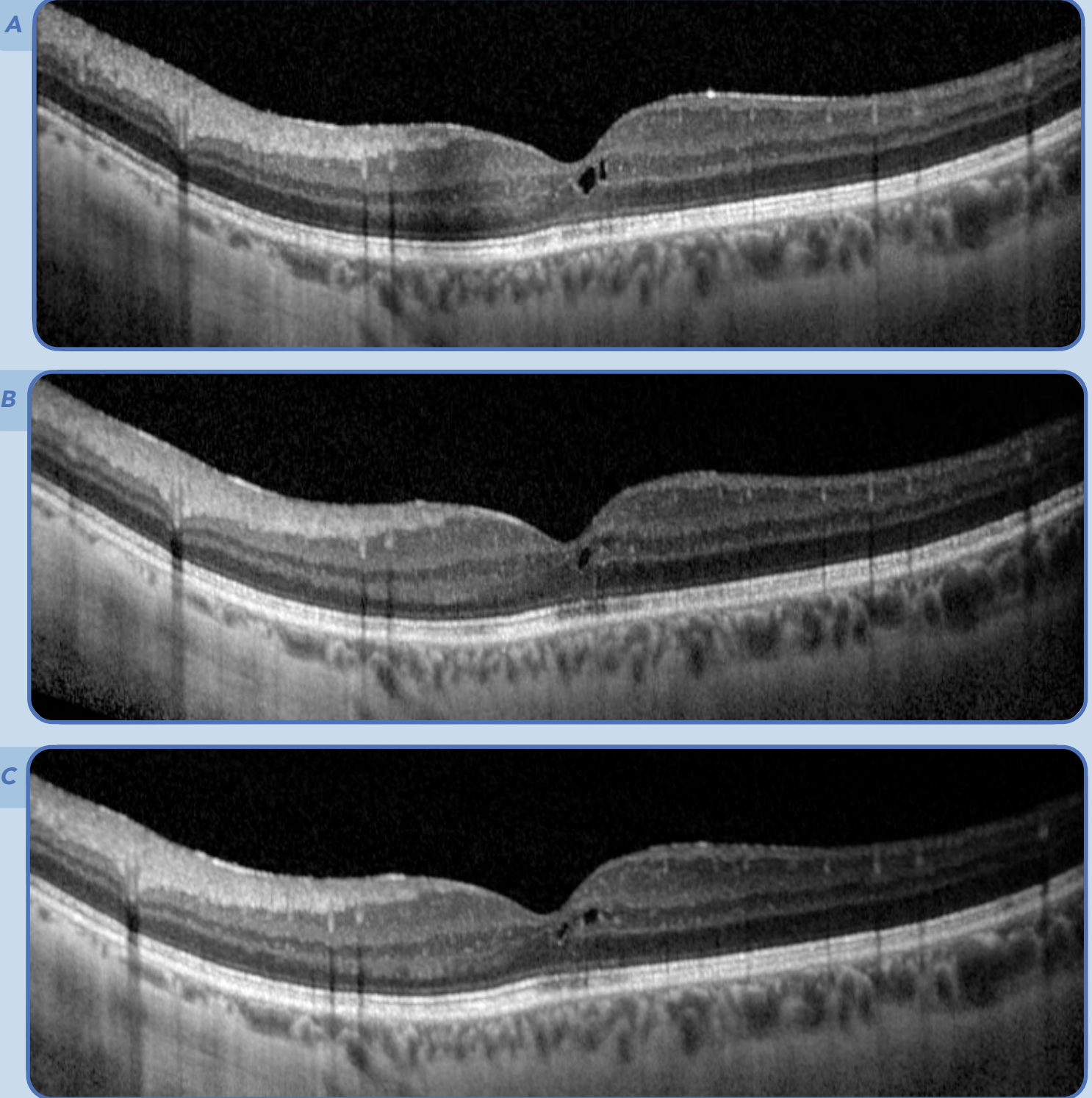
Unitamente al risultato anatomico, si registra un guadagno visivo da 20/32 iniziali a 20/25, raggiunto a partire dai 2 mesi e mantenuto fino a oggi (20 mesi) (**Figure 5 e 6**).

Alla luce della buona risposta terapeutica con un ripristino anatomico e un recupero dell'acuità visiva, si decideva pertanto di ridurre progressivamente la terapia sistemica immunosoppressiva. Durante l'intero periodo di follow-up, la pressione endoculare di ciascun occhio si è mantenuta entro i limiti di norma, non richiedendo così, l'impiego di ulteriore terapia ipotonizzante.

Dopo 2 mesi dall'impianto di fluocinolone acetonide nell'occhio sinistro è seguito l'impianto nell'occhio destro. Si può osservare anche in questo caso l'ottima risposta anatomica unitamente al guadagno visivo mantenuto per l'intero periodo di follow-up ( 8 mesi) (**Figure 7 e 8**).



### Figura 5

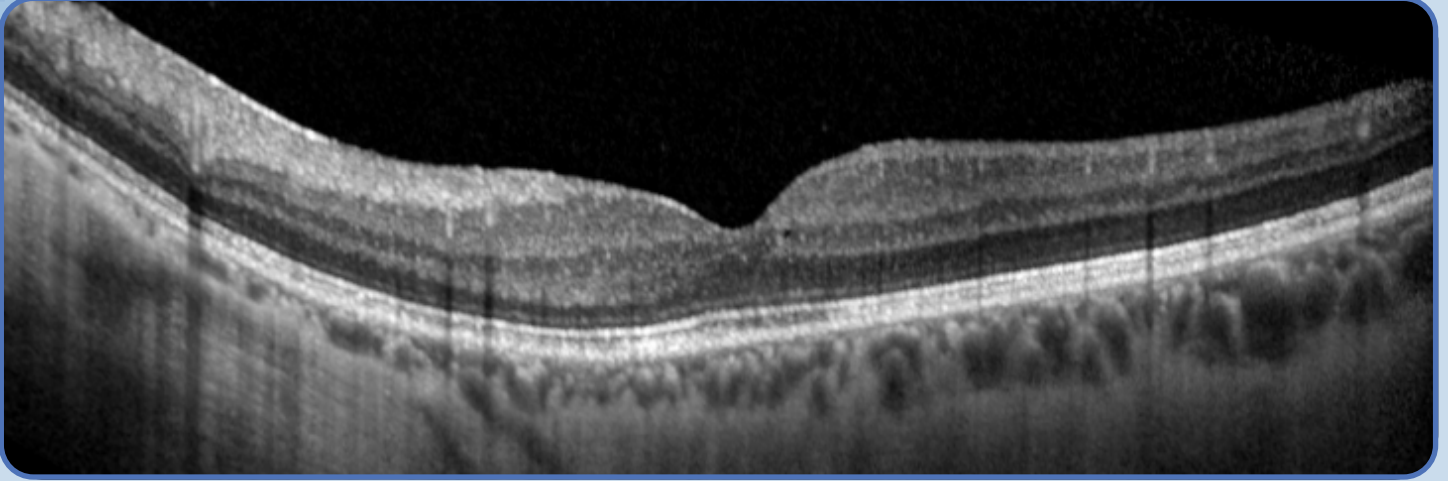


**Figura 5** - OCT che mostra la risposta anatomica e la graduale risoluzione dell'edema con l'impiego di un impianto intravitreale di fluocinolone acetonide nell'arco dei 20 mesi di follow-up in OS (5A a 2 mesi dall'impianto: CMT=315 $\mu$ m, OSV=20/25; 5B a 4 mesi dall'impianto: CMT=312 $\mu$ m, OSV=20/25; 5C a 6 mesi dall'impianto: CMT=305 $\mu$ m, OSV=20/25).

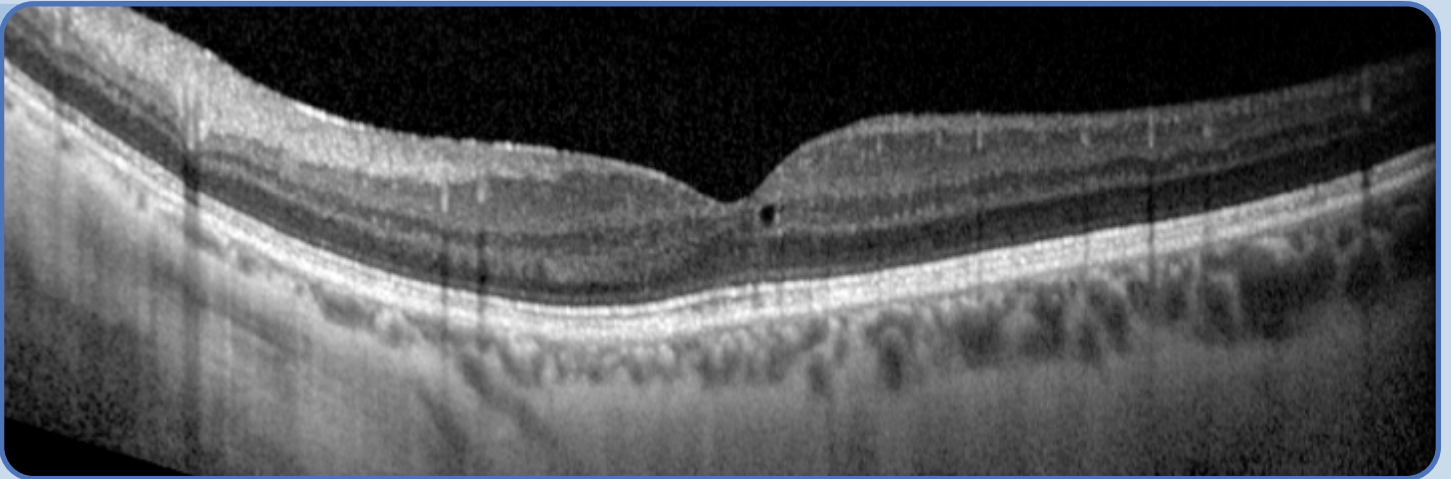


### Figura 6

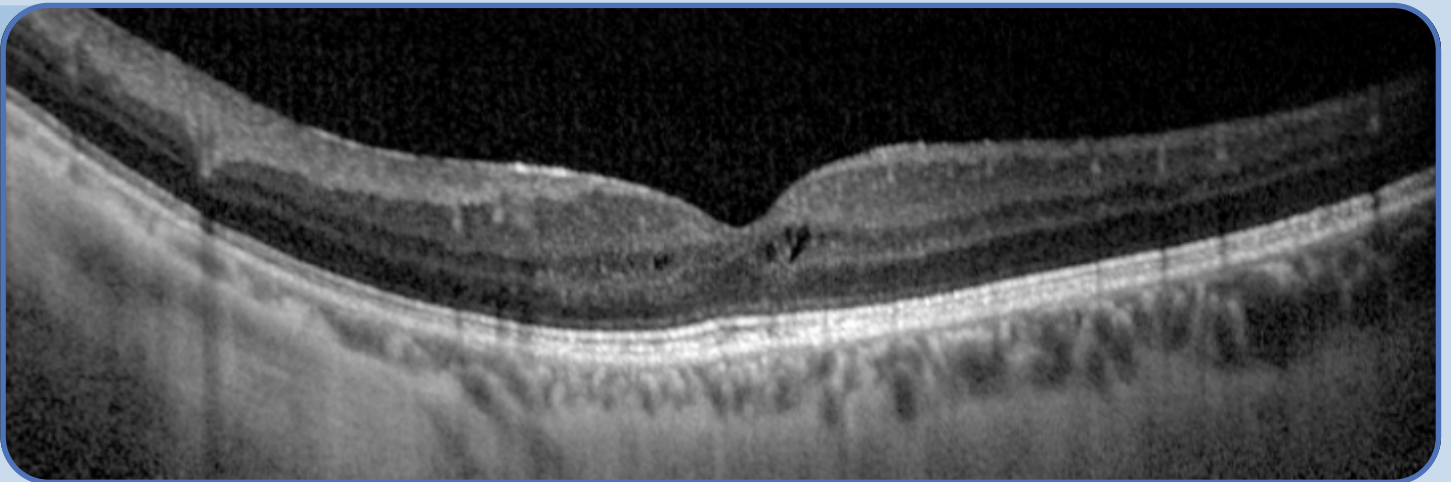
A



B



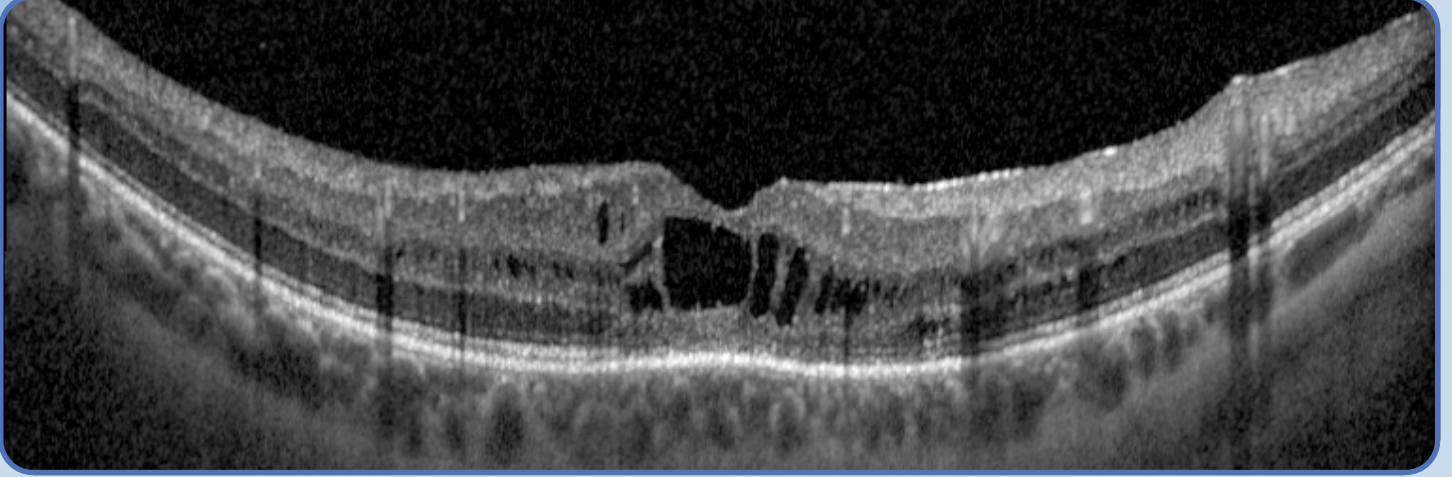
C



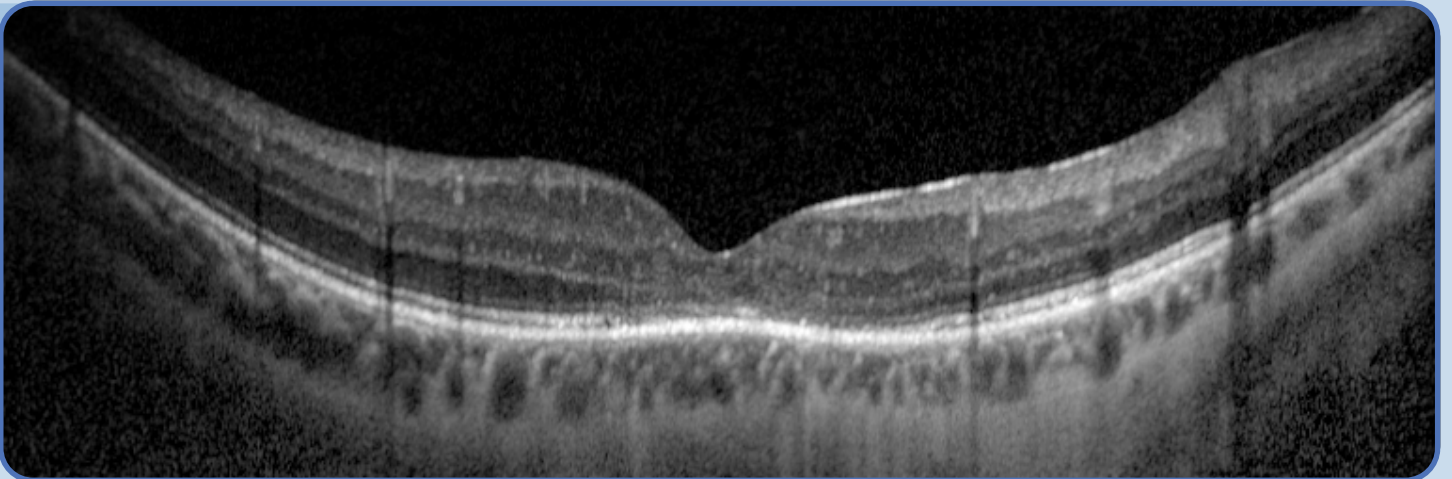
**Figura 6** - OCT che mostra la risposta anatomica e la graduale risoluzione dell'edema con l'impiego di un impianto intravitreale di fluocinolone acetoneide nell'arco dei 20 mesi di follow-up in OS (6A a 12 mesi dall'impianto: CMT=295, OSV=20/25; 6B a 16 mesi dall'impianto: CMT=300, OSV=20/25; 6C a 20 mesi dall'impianto: CMT=310 $\mu$ m, OSV=20/25).

### Figura 7

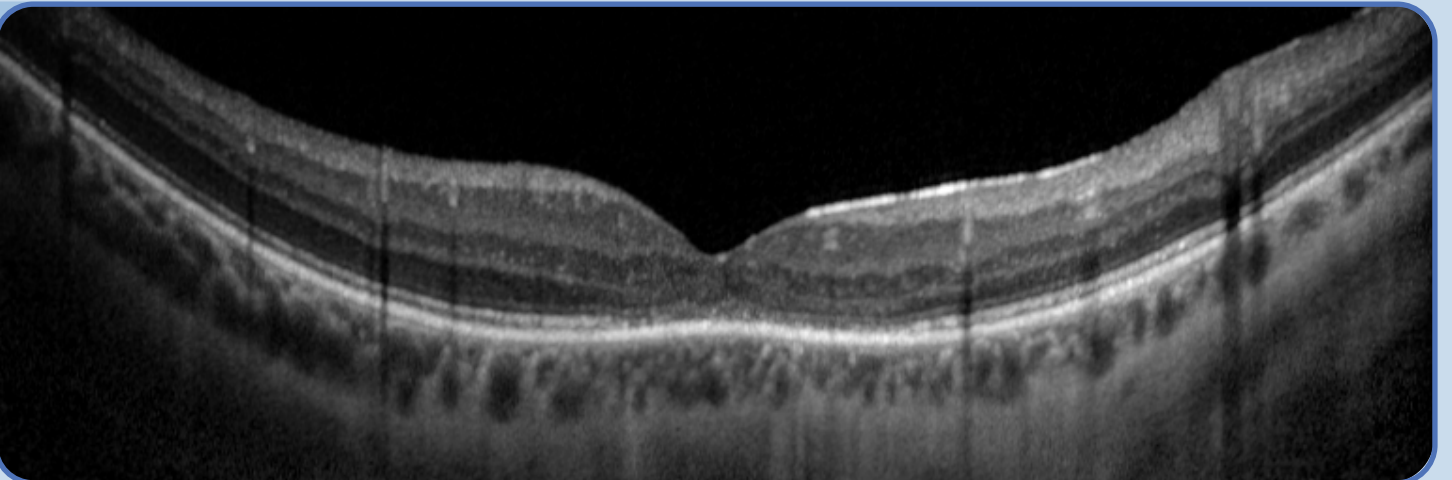
A



B



C

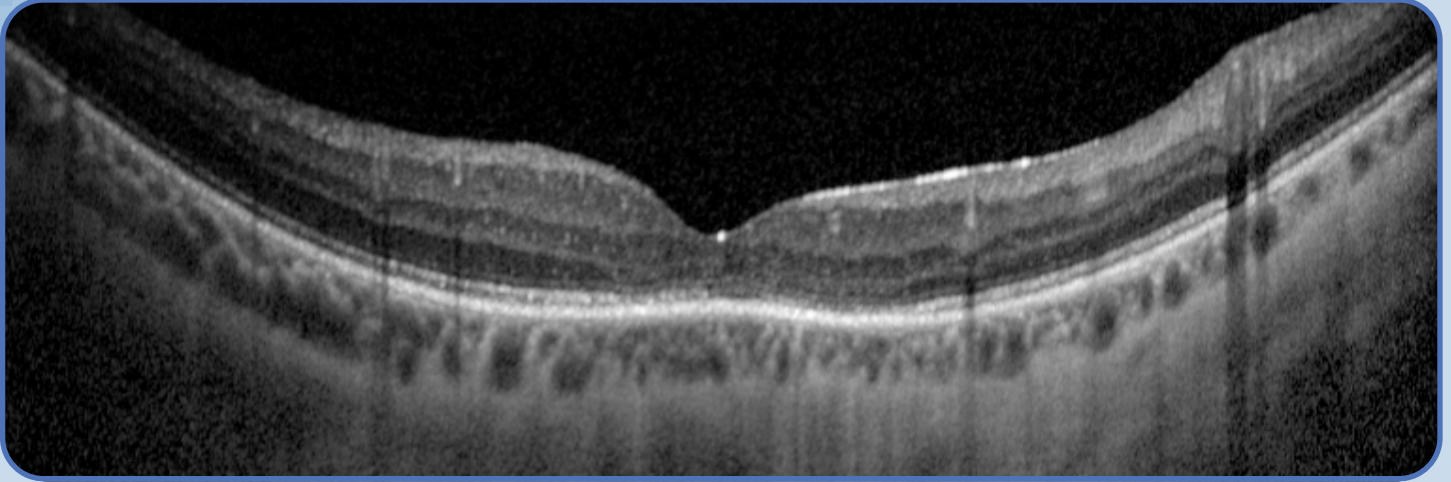


**Figura 7** - OCT che mostra la risposta anatomica e la graduale risoluzione dell'edema con l'impiego di un impianto intravitreale di fluocinolone acetonide nell'arco dei 18 mesi di follow-up in OD (7A al momento dell'impianto: CMT=380 $\mu$ m, ODV=20/63; 7B a 2 mesi dall'impianto: CMT=230 $\mu$ m, ODV=20/50; 7C a 4 mesi dall'impianto: CMT=215 $\mu$ m, ODV=20/50).

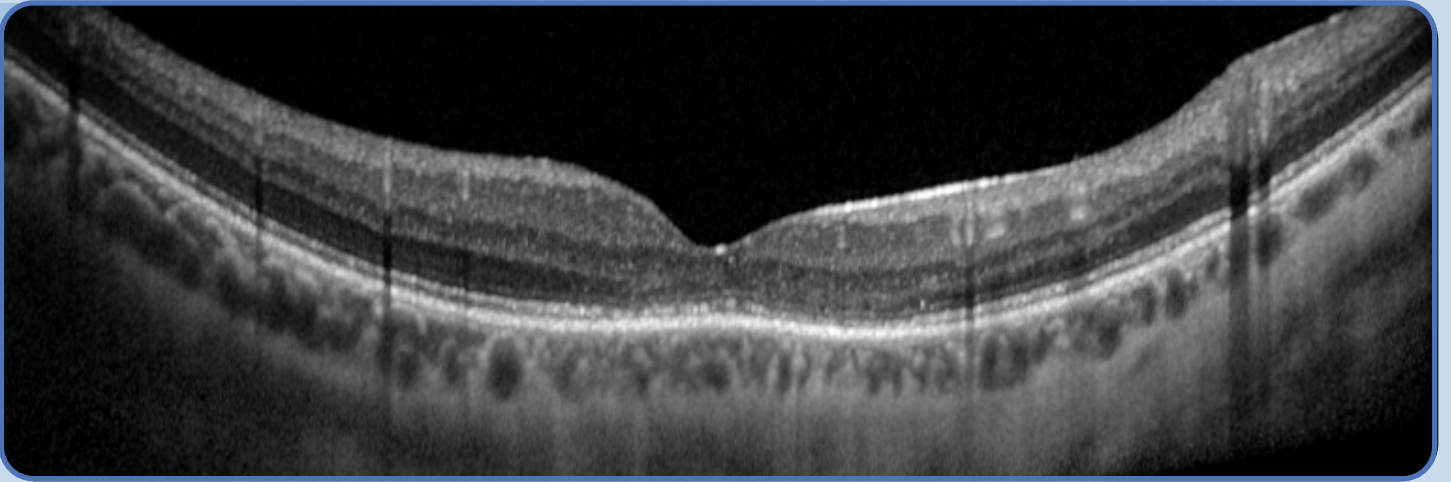


### Figura 8

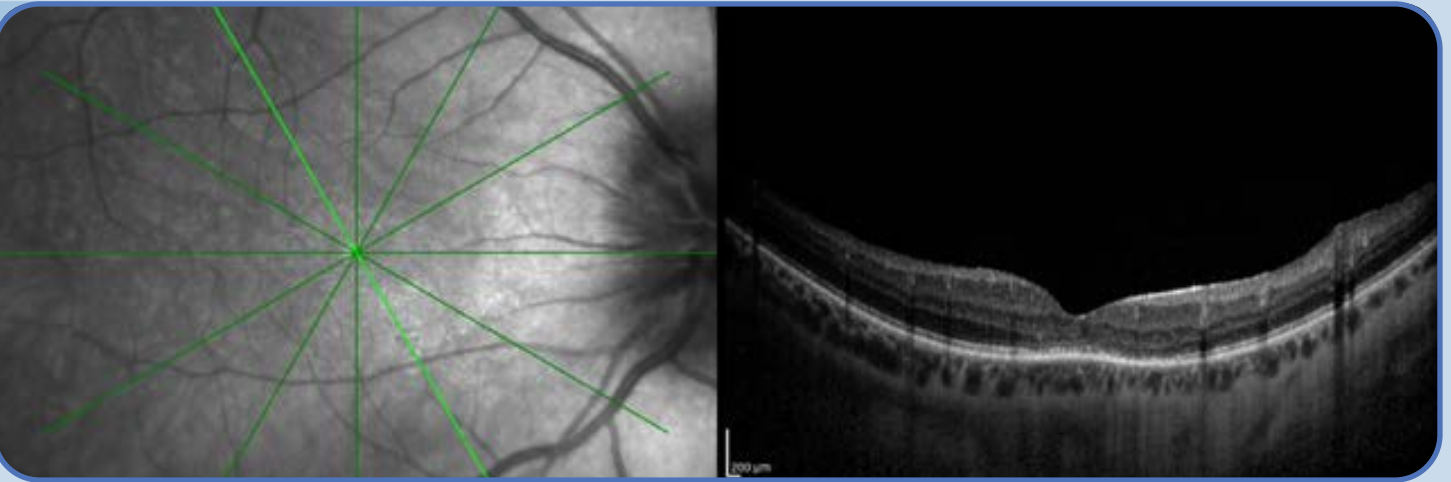
A



B



C



**Figura 8** - OCT che mostra la risposta anatomica e la graduale risoluzione dell'edema con l'impiego di un impianto intravitreale di fluocinolone acetonide nell'arco dei 18 mesi di follow-up in OD (8A a 6 mesi dall'impianto: CMT=220 $\mu$ m, ODV=20/50; 8B a 12 mesi dall'impianto: CMT=215 $\mu$ m, ODV=20/50; 8C a 18 mesi dall'impianto: CMT=230 $\mu$ m, ODV=20/50).

### CONCLUSIONI

L'utilizzo di dispositivi steroidei a lento rilascio apre una promettente strada nella complessa gestione terapeutica delle uveiti posteriori non infettive, offrendo all'oculista uno strumento terapeutico aggiuntivo nel ventaglio di farmaci attualmente a disposizione. Come si evince da questo caso, l'ottima risposta anatomica unitamente alla

stabilizzazione dell'acuità visiva nel tempo, rappresentano i vantaggi dell'impiego di flocinolone acetone. Questo approccio, inoltre, comporta un miglioramento della qualità di vita del paziente affetto da patologie infiammatorie intraoculari, che richiederebbero in alternativa una costante e aggressiva terapia sistemica immunosoppressiva con potenziali effetti collaterali sistemici.



**ILUVIEN<sup>®</sup>**  
Fluocinolone Acetonide  
190 microgrammi impianto  
intravitreale in applicatore

ILUVIEN restituisce ai tuoi pazienti con DME la

## LIB3RTÀ di *dedicarsi a\**

le cose che contano



ILUVIEN è indicato per il trattamento della compromissione visiva associata all'edema maculare diabetico cronico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili<sup>1</sup>

In un momento di incertezza,  
**ILUVIEN è l'unico trattamento**  
che garantisce un trattamento costante  
e continuo, mantenendo la vista fino a  
**3 anni, con un'unica iniezione**<sup>2,3</sup>

**Bibliografia:**

1. Iluvien - RCP di prodotto; 2. Campochiaro PA, et al. Ophthalmology 2012; 119: 2125-2132.; 3. Cunha Vaz, et al. Ophthalmology 2014; Oct; 121 (10): 1892-903.

Cod. 02.2021 Data dep. AIFA 19/01/2021. Materiale ad esclusivo uso della classe medica Classe di rimborsabilità: H. Prezzo al pubblico: €13.161,94\* Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP). \*Prezzo al lordo degli sconti di legge previsti



[www.sifigroup.com](http://www.sifigroup.com)



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ILUVIEN 190 microgrammi impianto intravitale in applicatore.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun impianto contiene 190 microgrammi di fluocinolone acetone. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Impianto intravitale in applicatore.  
Forma cilindrica, colore marrone chiaro. Dimensioni: circa 3,5 mm x 0,37 mm.  
L'applicatore è dotato di ago da 25 gauge.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ILUVIEN è indicato per il trattamento della compromissione visiva associata all'edema maculare diabetico cronico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è di un impianto di ILUVIEN somministrato nell'occhio interessato. Si sconsiglia la somministrazione concomitante in entrambi gli occhi (vedere paragrafo 4.4).

Ogni impianto di ILUVIEN rilascia fluocinolone acetone per un periodo massimo di 36 mesi. Dopo 12 mesi è possibile somministrare un secondo impianto se il paziente è interessato da un calo della vista o da un aumento dello spessore della retina secondari a recidiva o peggioramento dell'edema maculare diabetico (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento non deve essere ripetuto salvo i potenziali benefici superino i rischi.

ILUVIEN deve essere somministrato solo a pazienti che non hanno risposto in misura sufficiente al trattamento precedente con fotocoagulazione laser o altre terapie disponibili per l'edema maculare diabetico.

##### Popolazione pediatrica

Non vi sono casi rilevanti di impiego di fluocinolone acetone somministrato per via intravitale nella popolazione pediatrica con edema maculare diabetico (EMD).

##### Popolazioni speciali

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani o nei pazienti con compromissione renale o epatica.

##### Modo di somministrazione

##### SOLO PER USO INTRAVITALE.

Il trattamento con ILUVIEN è solo per uso intravitale e deve essere somministrato da un oftalmologo esperto in iniezioni intravitale. La procedura di iniezione intravitale deve essere effettuata in condizioni asettiche controllate, che implicano l'uso di guanti, camice e blefarostato (o equivalente) sterili. Prima di procedere con l'iniezione devono essere somministrati un'anestesia adeguata e un microbicide ad ampio spettro.

La procedura di iniezione di ILUVIEN è descritta di seguito.

1. Prima dell'iniezione possono essere somistrate gocce antibiotiche a discrezione dell'oftalmologo curante.
2. Immediatamente prima dell'iniezione, applicare una goccia di anestetico per uso topico nella sede di iniezione (si consiglia il quadrante inferotemporale), seguita dall'applicazione mediante un bastoncino di cotone con la punta imbevuta nell'anestetico o dalla somministrazione subcongiuntivale di un anestetico adeguato.
3. Somministrare 2-3 gocce di un antisettico per uso topico adeguato nel fornice inferiore. È possibile strofinare le palpebre con la punta di bastoncini di cotone imbevuti di un antisettico per uso topico adeguato. Posizionare un blefarostato sterile. Mentre il soggetto guarda in alto, inumidire la sede di iniezione servendosi di un bastoncino di cotone con la punta imbevuta di un antisettico adeguato e attendere 30-60 secondi che l'antisettico per uso topico si asciughi prima di procedere con l'iniezione di ILUVIEN.
4. La parte esterna dell'astuccio **non** è sterile. L'astuccio deve essere estratto dalla confezione da un assistente (non-sterile), il quale esaminerà l'astuccio e la pellicola per verificare che non siano danneggiati. In caso di danni, l'unità non deve essere usata.  
Se accettabile, l'assistente solleva la pellicola **senza toccare la superficie interna**.
5. Controllare visivamente attraverso la finestra di osservazione dell'applicatore pre-caricato che all'interno sia effettivamente presente un impianto.
6. Togliere l'applicatore dall'astuccio usando guanti sterili e **toccando solo la superficie sterile e l'applicatore**.  
Il cappuccio protettivo dell'ago deve essere rimosso solo quando l'iniezione di ILUVIEN è pronta.  
Prima di procedere con l'iniezione, la punta dell'applicatore deve essere tenuta al di sopra del piano orizzontale per garantire il corretto posizionamento dell'impianto all'interno dell'applicatore.
7. Per ridurre la quantità di aria somministrata con l'impianto, la procedura di somministrazione deve essere effettuata in due fasi. Prima di inserire l'ago nell'occhio, premere il pulsante e spostarlo fino alla prima tacca (in corrispondenza dei segni neri ricurvi lungo il tracciato), quindi rilasciare il pulsante che tornerà in posizione sollevata. Se il pulsante non torna in posizione sollevata, non utilizzare questa unità.
8. Il posizionamento ottimale dell'impianto è inferiore al disco ottico e posteriore all'equatore dell'occhio. Con l'aiuto di un calibro, misurare 4 millimetri dal limbo nel quadrante inferotemporale.
9. Facendo attenzione, togliere il cappuccio protettivo dall'ago e controllare che la punta non sia piegata.
10. Spostare delicatamente la congiuntiva affinché dopo l'estrazione dell'ago i punti di ingresso congiuntivale e sclerale non combacino. Evitare il contatto tra l'ago

e il margine della palpebra o le ciglia. Inserire l'ago nell'occhio. Per rilasciare l'impianto, con il pulsante in posizione sollevata, farlo scorrere in avanti fino a battuta ed estrarre l'ago.

Nota: assicurarsi che il pulsante sia giunto a battuta prima di estrarre l'ago.

11. Togliere il blefarostato ed eseguire un'oftalmoscopia indiretta per verificare il posizionamento dell'impianto, l'adeguata perfusione dell'arteria centrale della retina e l'assenza di eventuali altre complicanze. Esercitando una leggera pressione sulla sclera sarà possibile visualizzare meglio l'impianto. L'esame deve includere un controllo della perfusione della testa del nervo ottico immediatamente dopo l'iniezione. La misurazione immediata della IOP può essere effettuata a discrezione dell'oftalmologo.

Dopo la procedura i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di potenziali complicanze come endoftalmite, aumento della pressione intraoculare, distacco della retina ed emorragia o distacco del corpo vitreo. A 2-7 giorni dall'iniezione dell'impianto dovrà essere effettuata una biomicroscopia con tonometria.

Successivamente si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 3 mesi per la comparsa di potenziali complicanze dovute alla durata prolungata (circa 36 mesi) del rilascio di fluocinolone acetone (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.3 Controindicazioni

L'impianto intravitale di ILUVIEN è controindicato in presenza di glaucoma o infezione oculare o perioculare attiva o sospetta preesistente, incluse la maggior parte delle malattie virali della cornea e della congiuntiva, tra cui la cheratite epiteliale da herpes simplex attiva (cheratite dendritica), il virus del vaccino, la varicella, le infezioni micobatteriche e le patologie fungine.

ILUVIEN è controindicato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le iniezioni intravitale sono state associate a endoftalmite, aumento della pressione intraoculare, distacco della retina ed emorragia o distacco del corpo vitreo. I pazienti devono essere esortati a segnalare tempestivamente eventuali sintomi indicativi di endoftalmite. Il monitoraggio dei pazienti nei 2-7 giorni successivi all'iniezione può consentire l'individuazione e il trattamento tempestivo di infezioni oculari, aumenti della pressione intraoculare o altre complicanze. Successivamente si raccomanda di controllare la pressione intraoculare almeno ogni tre mesi.

L'uso di corticosteroidi per via intravitale può causare cataratte, aumento della pressione intraoculare, glaucoma e può aumentare il rischio di infezioni secondarie.

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia della somministrazione concomitante di ILUVIEN in entrambi gli occhi. Si raccomanda di non somministrare un impianto in entrambi gli occhi alla stessa visita. Si sconsiglia il trattamento concomitante di entrambi gli occhi prima di ottenere informazioni sulla risposta sistemica e oculare del paziente al primo impianto (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi FAME, l'80% dei soggetti faticosi trattati con fluocinolone acetone ha subito un intervento di cataratta (vedere paragrafo 4.8). Dopo il trattamento, i pazienti faticosi devono essere monitorati attentamente per eventuali segni di cataratta.

Negli studi FAME il 38% dei pazienti trattati con fluocinolone acetone ha necessitato di trattamento con farmaci che abbassano la IOP (vedere paragrafo 4.8). Fluocinolone acetone deve essere usato con cautela nei pazienti con IOP basale elevata e la IOP deve essere attentamente monitorata. In caso di aumenti della IOP che non rispondano ai farmaci o alle procedure per la riduzione della IOP, l'impianto ILUVIEN può essere asportato mediante vitrectomia.

I dati relativi all'effetto di fluocinolone acetone post-vitrectomia sono limitati. È probabile che dopo la procedura si determini un'accelerazione della clearance del farmaco, sebbene non si preveda alcun effetto sulle concentrazioni allo stato stazionario. Ciò potrebbe ridurre la durata di azione dell'impianto.

Negli studi FAME il 24% dei soggetti nel gruppo di trattamento fittizio è stato trattato in un qualsiasi momento con anticoagulanti o antiaggreganti rispetto al 27% dei soggetti trattati con ILUVIEN. I soggetti in terapia con anticoagulanti o antiaggreganti che hanno ricevuto ILUVIEN in terapia concomitante o nei 30 giorni successivi all'interruzione del trattamento sono stati interessati da un'incidenza leggermente superiore di emorragia congiuntivale rispetto ai soggetti in trattamento fittizio (0,5% per i soggetti in trattamento fittizio e 2,7% per i soggetti in trattamento con ILUVIEN). L'unico altro evento segnalato con un'incidenza superiore nei soggetti trattati con ILUVIEN sono state le complicanze durante l'intervento oculare (0% per i soggetti in trattamento fittizio vs. 0,3% per i soggetti in trattamento con ILUVIEN).

Esiste un rischio potenziale di migrazione degli impianti nella camera anteriore, in particolare in pazienti con capsula posteriore del cristallino assente o con un difetto o una lacerazione della capsula posteriore in seguito a interventi intraoculari. Se non trattata, la migrazione dell'impianto può provocare edema corneale e in casi gravi potrebbe determinare una lesione della cornea con necessità di trapianto di cornea. I pazienti che lamentano disturbi visivi devono essere valutati per consentire una diagnosi e una gestione precoce della migrazione dell'impianto.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di fluocinolone acetone in somministrazione intravitale in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva di fluocinolone acetone in somministrazione intravitale (vedere paragrafo 5.3). Sebbene fluocinolone acetone non sia rilevabile nella circolazione sistemica dopo il trattamento intraoculare locale, fluocinolone è comunque un potente corticosteroide e anche livelli di esposizione sistemica molto bassi potrebbero presentare un rischio per lo sviluppo fetale. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di ILUVIEN durante la gravidanza.

##### Allattamento

Il fluocinolone acetone in somministrazione sistemica viene escreto nel latte materno. Benché si preveda un'esposizione sistemica molto bassa a fluocinolone

acetone in somministrazione intravitale durante l'allattamento, si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con ILUVIEN tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati in relazione alla fertilità. Tuttavia, è improbabile che si verifichino effetti sulla fertilità maschile o femminile poiché l'esposizione sistemica a fluocinolone acetone in somministrazione intravitale è molto bassa.

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

ILUVIEN altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Dopo la somministrazione di ILUVIEN è possibile avvertire un temporaneo calo della vista. I pazienti devono pertanto astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari fino alla scomparsa di questi effetti.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Nell'ambito di tutte le sperimentazioni cliniche FAME fluocinolone acetone in somministrazione intravitale è stato valutato in 768 soggetti (375 nel gruppo trattato con 0,2 µg/die/ILUVIEN; 393 nel gruppo trattato con 0,5 µg/die) con edema maculare diabetico. Le reazioni avverse al farmaco segnalate con maggiore frequenza includono intervento di cataratta, cataratta e aumento della pressione intraoculare. Negli studi di fase 3, per il 38,4% e per il 4,8% dei soggetti trattati con ILUVIEN è stato rispettivamente necessario l'uso di farmaci e il ricorso a interventi chirurgici per la riduzione della IOP. L'uso di farmaci per la riduzione della IOP è stato simile nei soggetti che hanno ricevuto due o più trattamenti con ILUVIEN.

Sono stati segnalati due casi di endoftalmite in soggetti trattati con ILUVIEN durante gli studi di fase 3. Ciò corrisponde a un tasso di incidenza dello 0,2% (2 casi su 1.022 iniezioni effettuate).

Mentre la maggioranza dei soggetti negli studi clinici FAME ha ricevuto un solo impianto (vedere paragrafo 5.1), non sono note le implicazioni per la sicurezza a lungo termine della ritenzione dell'impianto, non bioassorbibile, all'interno dell'occhio. I dati a 3 anni provenienti dalle sperimentazioni cliniche FAME mostrano che eventi quali cataratta, aumento della pressione intraoculare e mosche volanti si sono verificati con frequenza leggermente superiore nei soggetti sottoposti a 2 o più impianti. Ciò è ritenuto una conseguenza della maggiore esposizione al farmaco piuttosto che un effetto dell'impianto stesso. Oltre alle alterazioni del cristallino degli occhi di conigli sottoposti a 2-4 impianti nell'arco di 24 mesi, dagli studi non clinici non sono emersi altri dati indicativi di un aumento dei rischi per la sicurezza. L'impianto è realizzato in polimide ed è fondamentalmente simile al tasto a una lente intraoculare; si prevede pertanto che rimanga inerte all'interno dell'occhio.

##### Tabella degli eventi avversi

Gli effetti indesiderati seguenti sono stati ritenuti correlati al trattamento e sono classificati secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000) molto raro (≤1/10.000). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni	<i>Non comune:</i> endoftalmite
Patologie del sistema nervoso	<i>Non comune:</i> cefalea
Patologie dell'occhio	<i>Molto comune:</i> cataratta <sup>1</sup> , pressione intraoculare aumentata <sup>2</sup> <i>Comune:</i> glaucoma <sup>3</sup> , dolore oculare <sup>4</sup> , emorragia vitreale, emorragia della congiuntiva, visione offuscata <sup>5</sup> , acuità visiva ridotta, mosche volanti <i>Non comune:</i> occlusione vascolare della retina <sup>6</sup> , disturbo del nervo ottico, maculopatia, atrofia ottica, ulcera della congiuntiva, neovascolarizzazione dell'iride, essudati retinici, degenerazione del vitreo, distacco vitreale, opacizzazione della capsula posteriore, aderenze dell'iride, iperemia oculare, assottigliamento della sclera, secrezione oculare, prurito oculare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	<i>Non comune:</i> espulsione dell'impianto, l'impianto interferisce con la vista, complicanze procedurale o dolore procedurale
Procedure mediche e chirurgiche	<i>Molto comune:</i> operazione di cataratta <i>Comune:</i> trabeculectomia, chirurgia del glaucoma, vitrectomia, trabeculoplastica <i>Non comune:</i> rimozione dell'impianto espulso dalla sclera
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Non comune:</i> dislocazione del dispositivo (migrazione dell'impianto), che può provocare edema corneale

<sup>1</sup> Include i termini MedDRA per cataratta (non altrimenti specificata), cataratta sottocapsulare, cataratta nucleare e cataratta diabetica.

<sup>2</sup> Include i termini MedDRA per pressione intraoculare aumentata e ipertensione dell'occhio  
<sup>3</sup> Include i termini MedDRA per glaucoma, glaucoma ad angolo aperto, glaucoma borderline, avvallamento del nervo ottico e rapporto fovea/disco del nervo ottico aumentato.

<sup>4</sup> Include i termini MedDRA per dolore oculare, irritazione oculare e fastidio oculare.

<sup>5</sup> Include i termini MedDRA per visione offuscata e compromissione visiva.

<sup>6</sup> Include i termini MedDRA per occlusione della vena retinica, occlusione dell'arteria retinica e occlusione vascolare della retina.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'uso a lungo termine di corticosteroidi può causare cataratte e aumento della pressione intraoculare. Le frequenze riportate di seguito riflettono i risultati osservati in tutti i pazienti degli studi FAME. Le frequenze osservate nei pazienti con EMD cronico non sono state significativamente diverse da quelle nella popolazione complessiva.

Negli studi clinici di fase 3 l'incidenza di cataratta in soggetti fachi è stata dell'82% circa nei soggetti trattati con ILUVIEN e del 50% nei soggetti in trattamento fittizio. Per l'80% dei soggetti fachi trattati con ILUVIEN è stato necessario un intervento di cataratta entro 3 anni rispetto al 27% dei soggetti in trattamento fittizio, con la maggioranza dei soggetti sottoposti a intervento entro 21 mesi. La cataratta sottocapsulare posteriore è il tipo più comune di cataratta correlata all'uso di corticosteroidi. L'intervento chirurgico per questo tipo di cataratta è più difficoltoso e può essere associato a un rischio maggiore di complicanze durante la procedura.

Gli studi FAME hanno escluso i soggetti con un IOP basale >21 mmHg. L'incidenza di pressione intraoculare aumentata è stata del 37% e per il 38% dei soggetti è stata necessaria una terapia farmacologica per la riduzione della IOP. Di questi, la metà ha dovuto essere trattata con almeno due farmaci. L'uso di farmaci per la riduzione della IOP è stato simile nei soggetti ritrattati con un impianto aggiuntivo durante lo studio. Inoltre, il 5,6% (21/375) dei soggetti che ha ricevuto un impianto ha dovuto essere sottoposto a procedura chirurgica o laser per il controllo della IOP (trabeculoplastica 5 (1,3%), trabeculectomia 10 (2,7%), cicloablazione per via endoscopica 2 (0,5%) e altre procedure chirurgiche 6 (1,6%).

Nel sottogruppo di soggetti con IOP basale superiore alla mediana (≥15 mmHg) è stata necessaria una terapia farmacologica per la riduzione della IOP nel 47% dei casi e la percentuale di procedure chirurgiche o laser è aumentata al 7,1%. In questo sottogruppo, i soggetti sottoposti a trabeculoplastica sono stati 5 (2,2%), quelli sottoposti a trabeculectomia 7 (3,1%), 2 (0,9%) a cicloablazione per via endoscopica e 4 (1,8%) ad altre procedure chirurgiche per il glaucoma.

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

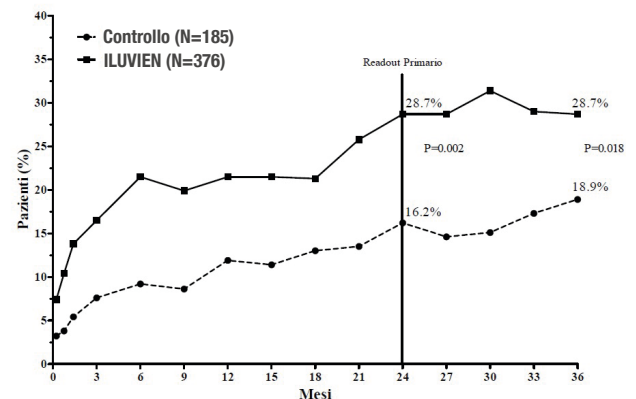
Categoria farmacoterapeutica: ANTINFIAMMATORI, corticosteroidi, non associati  
Codice ATC: S01BA15

I corticosteroidi inibiscono la risposta infiammatoria a una varietà di agenti scatenanti. Inibiscono l'edema, il deposito di fibrina, la dilatazione capillare, la migrazione dei leucociti, la proliferazione capillare, la proliferazione dei fibroblasti, il deposito di collagene e la formazione di cicatrici associate all'infiammazione.

Si ritiene che i corticosteroidi agiscano stimolando le proteine che inibiscono la fosfolipasi A<sub>2</sub>, chiamate collettivamente lipocortine. Si ipotizza che queste proteine controllino la biosintesi di potenti mediatori dell'infiammazione quali le prostaglandine e i leucotrieni inibendo il rilascio dell'acido arachidonico che ne è il precursore. L'acido arachidonico viene rilasciato dai fosfolipidi di membrana ad opera della fosfolipasi A<sub>2</sub>. È stato inoltre dimostrato che i corticosteroidi riducono i livelli del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), una proteina che aumenta la permeabilità vascolare provocando edema.

L'efficacia di ILUVIEN è stata valutata in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli condotti su soggetti con edema maculare diabetico trattati in precedenza almeno una volta mediante fotocoagulazione laser, ciascuno con un follow-up di tre anni. Il 74,4% dei soggetti ha ricevuto 1 impianto, il 21,6% 2 impianti, il 3,5% 3 impianti e lo 0,5% 4 impianti. Nessun soggetto ha ricevuto >4 impianti. L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la percentuale di soggetti con un miglioramento della vista ≥15 lettere dopo 24 mesi. In ciascuno di questi studi, per ILUVIEN è stato raggiunto l'endpoint primario (vedere Figura 1 per i risultati integrati dell'endpoint primario di efficacia).

Figura 1: percentuale dei soggetti con miglioramento ≥15 lettere rispetto al Basale – Dati degli studi FAME integrati



Valutando l'efficacia in funzione della durata della malattia, i soggetti con una durata dell'EMD superiore alla mediana (≥3 anni) hanno tratto benefici significativi da ILUVIEN, mentre i soggetti con EMD di durata inferiore non hanno tratto un beneficio aggiuntivo rispetto al trattamento di controllo in termini di miglioramento dell'acuità visiva (Figura 2 e 3). I dati di questi sottogruppi sono a favore dell'indicazione di cui al paragrafo 4.1 circa l'uso di ILUVIEN nei pazienti con EMD cronico (ovvero di durata ≥3 anni).



Figura 2: confronto tra la percentuale di soggetti con miglioramento  $\geq 15$  lettere rispetto alla migliore acuità visiva corretta basale e la variazione media nell'ispessimento foveale (CPT) in eccesso rispetto al Basale per il **sottogruppo con durata dell'EMD  $\geq 3$  anni**

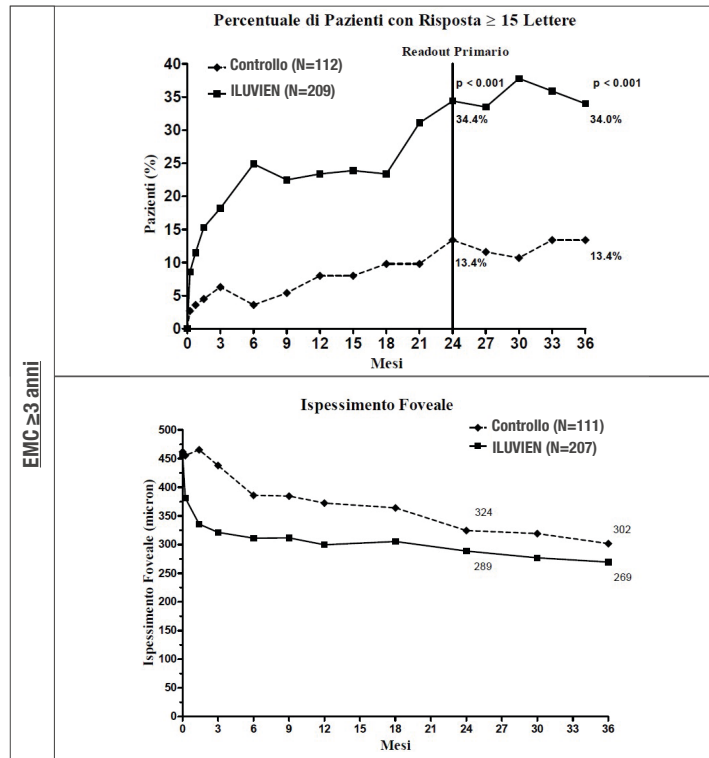
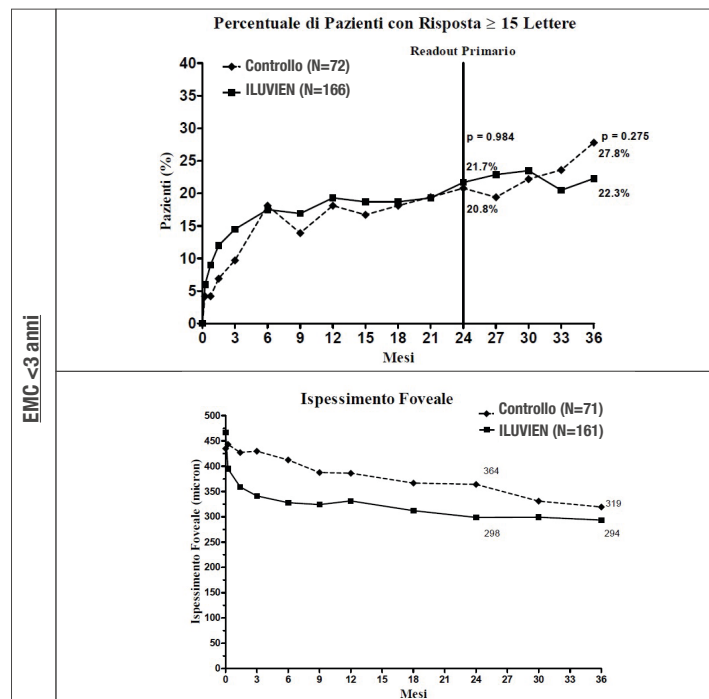


Figura 3: confronto tra la variazione media nell'ispessimento foveale (CPT) in eccesso rispetto al basale e la percentuale di soggetti con miglioramento  $\geq 15$  lettere rispetto alla migliore acuità visiva corretta basale per il **sottogruppo con durata dell'EMD  $< 3$  anni**



Lo studio di registro per la valutazione della sicurezza post-approvazione della durata di 6 anni (M-01-12-001) denominato IRISS, che ha raccolto dati da 556 pazienti (695 occhi), è stato completato e non ha evidenziato rischi supplementari per la sicurezza rispetto a quelli identificati negli studi FAME.

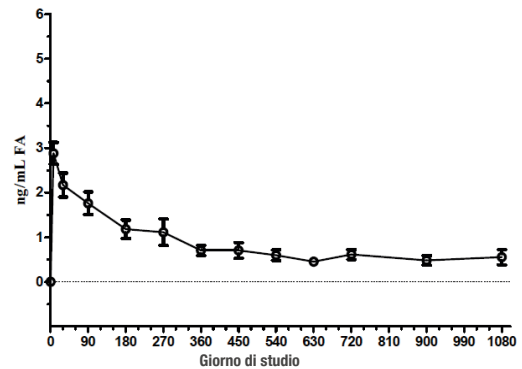
L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi su fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'edema maculare diabetico. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio di farmacocinetica condotto su soggetti umani (C-01-06-002, lo Studio FAMOUS) le concentrazioni plasmatiche di fluocinolone acetonide (FA) sono state inferiori al limite inferiore di rilevabilità del campione (100 pg/mL) a tutte le valutazioni dal Giorno 1 fino al Mese 36. Per la maggioranza dei soggetti le concentrazioni massime di fluocinolone acetonide nell'umor acqueo sono state osservate al Giorno 7. Tali concentrazioni sono diminuite nei primi 3-6 mesi, per rimanere essenzialmente costanti fino al Mese 36 per i soggetti non sottoposti a

ritrattamento. Per i soggetti sottoposti a ritrattamento si è osservato un secondo picco di concentrazione di fluocinolone acetonide simile a quello successivo alla dose iniziale. Dopo il ritrattamento le concentrazioni di fluocinolone acetonide nell'umor acqueo sono tornate a livelli approssimativamente simili a quelli osservati al momento del primo trattamento.

Figura 4: Livelli di FA nell'umor acqueo umano in soggetti che hanno ricevuto 1 impianto ILUVIEN (studio FAMOUS)



## 5.3 Data preclinici di sicurezza

Gli effetti teratogeni di fluocinolone acetonide dopo la somministrazione sistemica sono stati dimostrati nei topi e nei conigli. Non sono disponibili dati sul potenziale mutagenico, carcinogenico o sulla tossicità dello sviluppo di fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale. Tuttavia, la presenza di fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale non è stata rilevata a livello sistemico e pertanto non si prevedono effetti sistemici.

Effetti locali (lesioni degenerative focali a carico delle fibre delle regioni corticali posteriori e polari posteriori del cristallino) sono stati osservati in esemplari di coniglio trattati con dosi di fluocinolone acetonide per via intravitreale superiori alla dose clinica utilizzata. Effetti locali (cicatizzazione focale nella retina) sono stati osservati anche in esemplari di coniglio trattati sia con un dispositivo contenente placebo che fluocinolone acetonide. Questa cicatrizzazione non è stata riscontrata nell'uomo nella pratica clinica e si ritiene sia dovuta alle differenze anatomiche tra l'occhio del coniglio e l'occhio umano.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Alcol polivinilico  
Tubicino in poliimide  
Sigillante silicónico

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Usare immediatamente dopo la rimozione della pellicola.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare o congelare.

Non aprire l'astuccio sigillato fino al momento dell'applicazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'impianto viene fornito in un applicatore monouso con un ago da 25 gauge. Ciascun applicatore sterile contiene un impianto di forma cilindrica di colore marrone chiaro lungo 3,5 mm. L'applicatore è contenuto in un astuccio di plastica sigillato da una pellicola.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltire l'applicatore in un contenitore per rifiuti sanitari a rischio biologico.

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

Alimera Sciences Europe Limited  
77 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Irlanda

Concessionario di vendita:

S.I.F.I. S.p.A.  
Via Ercole Patti, 36  
95025 Aci S. Antonio (CT)  
Italia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042616019 – "190 microgrammi impianto intravitreale in applicatore" 1 applicatore monouso

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17-06-2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2021

Classe di rimborsabilità: H

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero

o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

Prezzo al pubblico: € 13.161,94

# OCCHIO ALLA RETINA



**Direttore Responsabile:** Viviana Vischi

**Direttore Scientifico:** Massimo Nicolò

**Board Scientifico:** Chiara Eandi,  
Mariacristina Parravano,  
Giuseppe Querques,  
Francesco Viola,  
Stela Vujosevic.

**Editore:** UpValue srl