



Giuseppe Scarpa, Andrea Beccastrini

UOC di Oculistica Ospedale di Treviso, AULSS 2 della Regione Veneto



Iniezioni intravitreali: nuovi scenari organizzativi

Abstract: Le IV sono la procedura chirurgica più eseguita in oftalmologia e si prevede nei prossimi anni un ulteriore aumento del loro numero a causa del crescente invecchiamento della popolazione e del dilagare di patologie come il diabete. Attualmente il setting di esecuzione delle IV differisce tra i vari stati e in Italia, in particolare, è consigliata la loro esecuzione in S.O. o in location assimilabili, principalmente per rischi infettivi. Durante la pandemia da COVID-19 a causa della riduzione delle S.O. a nostra disposizione abbiamo deciso di eseguire le IV al di fuori della sala operatoria e di allestire una "clean room" nei locali del Day-Hospital sfruttando un generatore di flusso laminare, Operio mobile (Toul Meditech, Operio®), ricevendo ottimi feedback da parte dei pazienti, ma soprattutto ottenendo una riduzione dei costi e dei tempi di attesa, il tutto senza registrare un aumento dei tassi di complicanze infettive. Dal punto di vista dei farmaci a nostra disposizione, invece, si stanno studiando farmaci sempre più efficaci nella risoluzione dei fenomeni essudativi retinici e con una durata di azione più lunga (Brolicizumab già in commercio, Faricimab, che sta completando l'iter registrativo) al fine di ridurre l'onere del trattamento sia per gli Ospedali che per i pazienti e soprattutto garantire una migliore stabilità di malattia con conseguenti migliori risultati visivi.

Keywords: iniezione intravitreale, maculopatia, sala operatoria, COVID-19, clean room, flusso laminare, anti-VEGF.

Le iniezioni intravitreali costituiscono la più comune procedura chirurgica in ambito oculistico e, anche a causa del crescente invecchiamento della popolazione, si prevede che il numero di pazienti che necessitano di questo tipo di trattamento sia destinato ad aumentare progressivamente nei prossimi anni (1-2). Le iniezioni intravitreali vengono utilizzate per il trattamento delle più diffuse patologie retiniche tra cui l'edema maculare diabetico, la degenerazione maculare legata all'età neovascolare, l'edema maculare nelle occlusioni venose retiniche, la maculopatia essudativa miopica (CNV miopica) e le uveiti.

Dai dati del marzo 2021 (3) si stima che ogni anno vengano eseguite circa 300.000 iniezioni intravitreali in Italia, per la maggior parte in pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età.

Questo tipo di patologie richiede iniezioni ripetute e, di conseguenza, numerosi accessi dei pazienti in ospedale.

Le iniezioni possono essere gravate da complicazioni che interessano le strutture oculari, come l'endoftalmite, che porta alla perdita della vista e a un rischio significativo di enucleazione.

Il rischio di endoftalmite dopo iniezione intravitreale è stato stimato essere tra lo 0,03% e lo 0,2% ma, a causa della necessità di procedure numerose per ciascun paziente, questo rischio è ripetitivo e cumulativo (4).

L'impostazione delle iniezioni differisce tra i paesi, principalmente a causa delle loro diverse normative e politiche di rimborso. In particolare, il setting in cui vengono eseguite le iniezioni intravitreali varia nelle diverse parti del mondo: negli USA e in Canada vengono effettuate in ambulatorio mentre in Italia e nella gran parte degli stati europei vengono effettuate in sale operatorie (SO) dotate di filtri e flussi d'aria laminari al fine di ridurre il rischio di endoftalmite. L'utilizzo della sala operatoria comporta però un notevole allungamento dei tempi di entrata e di uscita dei pazienti legati alle logistiche peculiari di questi settori, la necessità di utilizzare personale infermieristico altamente specializzato e, fattore non secondario, occupa sempre maggiori spazi di sala operatoria che potrebbero essere dedicati a procedure chirurgiche di maggiore complessità, generando inevitabilmente costi maggiori e tempistiche allungate (5).

Negli ultimi due anni in maniera periodica ma particolarmente acuta nel corso dei picchi di pandemia da SARS-CoV2 abbiamo dolorosamente assistito nel nostro ospedale di Treviso a una drammatica redistribuzione del personale sanitario che è stato reclutato da aree considerate dilazionabili verso nuovi settori appositamente allestiti e dedicati alla cura dei moltissimi pazienti affetti da infezione acuta da covid 19. Inoltre le nostre sale operatorie sono state convertite a unità di terapia intensiva al fine di allestire spazi per la cura dei pazienti più critici affetti da gravi forme di COVID.

Tutto ciò ha determinato una drastica riduzione del numero di prestazioni chirurgiche eseguibili



Figura 1 - Custom Pack sterile contenente blefarostato, pennello per disinfezione, vaschetta per iodopovidone e cotton fioc.

in ambito oftalmologico. Allo stesso tempo era però ben presente a tutti i retinologi la pressante necessità di non interrompere la somministrazione delle terapie endovitreali sia in corso che di nuova indicazione. Di fronte a questo scenario ci siamo trovati di fronte a una difficile scelta: o sospendere la somministrazione dei farmaci endovitreali oppure continuare ad eseguirla ma in spazi e con modalità diverse da quelle delle sale operatorie dove le avevamo eseguite fino a quel momento. Dopo attenta valutazione delle varie possibilità e in accordo con la direzione Sanitaria del nostro ospedale abbiamo deciso di allestire una sala iniettiva nei locali del Day Hospital oculistico, addestrandolo scrupolosamente alla procedura il personale non di sala operatoria ma del Day Hospital e creando un flusso continuo e distanziato di pazienti in entrata e in uscita. Il tutto mantenendo il medesimo setting iniettivo di sala (iodopovidone, telino adesivo, blefarostato, custom pack (Fig. 1).



Figura 2 - Apparecchiatura generatrice di flusso laminare (Operio mobile; Toul meditech, Operio): a sinistra prima della preparazione, a destra preparata con telino sterile sul piano di appoggio e filtro sterile pronta per l'utilizzo.

La spinta a farlo ci è venuta poi anche dalla possibilità di utilizzare una strumentazione generatrice di flussi laminari sterili, la cui efficienza in termini di abbattimento delle particelle circolanti nel campo trattato è risultata dai nostri controlli molto elevata. Abbiamo poi eliminato i controlli post iniettivi, anch'essi impossibili da realizzare in ospedale in occasione dei picchi pandemici o del lockdown, mentre le terapie antibiotiche post iniezione non le facevamo ormai più da tempo, ritenendole non necessarie ed anzi pericolose.

I feedback dei nostri pazienti riguardo le nuove modalità organizzative in quel difficile periodo sono stati sempre positivi, ma abbiamo comunque voluto osservare criticamente i numeri di quello che era successo e per fare questo in maniera rigorosa, abbiamo condotto uno studio osservazionale (6) preliminare per indagare sull'esito delle iniezioni eseguite in una saletta iniettiva con l'utilizzo dell'apparecchiatura a

flusso laminare Operio mobile (Toul Meditech, Operio®) (Fig. 2), mettendo a confronto questa nuova modalità organizzativa con quella tradizionale di sala operatoria pre-pandemia. Nel periodo preso in esame sono state eseguite 5678 iniezioni su 2150 pazienti (989 maschi e 1161 femmine) con età media di 76 anni.

Il 68% dei pazienti è stato trattato con iniezioni intravitreali in quanto affetto da DMLE complicata da CNV, il 19% da EMD, il 9% da EM secondario a occlusione venosa, e il 4% da CNV miopica. I giorni di attesa media considerando tutte le iniezioni e tutte le patologie dalla diagnosi al trattamento sono stati rispettivamente 51.4 giorni per i pazienti trattati nel nuovo setting contro 82.8 giorni dei pazienti trattati in sala operatoria (p-value < 0.001).

In un periodo di 5 ore, abbiamo calcolato che il numero di IV è stato maggiore nella saletta iniettiva rispetto alla sala operatoria (rispettivamente 40 vs 35) e che il costo unitario per IV



Figura 3 - Procedura di esecuzione IV: a sinistra, adeguata preparazione del paziente con disinfezione, applicazione del telino sterile e del blefarostato; al centro, adeguata centratura del campo di azione del flusso laminare mediante l'ausilio di puntatore laser; a destra, esecuzione della IV e medicazione.

è stato inferiore (338€ vs 459€, rispettivamente), con una riduzione del 26% sui costi totali. Dalla analisi dei dati raccolti abbiamo concluso che il nuovo setting ha garantito una riduzione dei tempi di attesa, una riduzione del costo per iniezione intravitreale del 26% e un tasso di infezione comparabile con la procedura eseguita in S.O. (0.027%) dimostrandosi quindi una valida alternativa alle procedure eseguite in S.O. Questi dati e l'insieme di questa esperienza, realizzata in un periodo drammatico e in un certo senso resa ineludibile dallo stato di necessità indotto dal blocco delle attività nel corso del lockdown, aprono però nuovi scenari organizzativi nel processo di trattamento dei pazienti affetti da maculopatie. Potendo allestire le attività iniettive in sicurezza in spazi dedicati il centro iniettivo si svincola dalla sala operatoria: la «clean room» può essere allestita virtualmente ovunque, la sede iniettiva segue la logistica organizzativa dei professionisti e non il contrario (sede, infermieri, amministrativi). La diagnostica, la refertazione e la terapia avvengono tutti nella stessa sede rendendo finalmente possibile realizzare quella che si definisce "One stop clinic": un centro ad una

sola fermata nel quale il paziente con AMD neovascolare possa ricevere tutto ciò che è necessario, dalla diagnosi alla terapia, nella stessa giornata.

Ottimizzare il processo iniettivo permette di gestire meglio i pazienti e fare più attività, ma da solo non risolve completamente il sovraccarico delle nostre strutture: le malattie retiniche e in particolare la degenerazione maculare legata all'età sono infatti malattie croniche e progressive.

Gli Anti-VEGF intravitreali hanno segnato una pietra miliare nel trattamento di questa condizione cambiando completamente il destino visivo di questi pazienti. I farmaci anti-VEGF fino a poco fa in nostro possesso, Aflibercept, Ranibizumab e Bevacizumab, agiscono inibendo la neovascolarizzazione coroideale. Questo meccanismo d'azione ha portato a una drastica riduzione di circa il 50% dell'incidenza di cecità legale da quando questi farmaci sono entrati nella pratica comune (7).

Tuttavia, molti studi di real-life in tutto il mondo, hanno dimostrato che molti pazienti non ricevono la dose di carico completa e come questo sia una delle ragioni per cui i risultati vi-

sivi non siano, ancora oggi, ottimali (8). Inoltre, la necessità di terapie di mantenimento con ripetute iniezioni intravitreali degli anti-VEGF disponibili e le conseguenti visite regolari in clinica rappresentano un onere per i medici, per i pazienti e per tutto il sistema sanitario (9). L'obiettivo finale del trattamento delle maculopatie è quello di ridurre l'attività della malattia al minimo (10).

Come è noto, il principale marker e correlato morfologico di attività delle maculopatie è la presenza di fluido all'interno dei diversi strati della retina, quindi la capacità di risoluzione del fluido è considerata fondamentale quando si valuta la potenza delle terapie emergenti. Allo stesso modo, una maggiore durata dell'azione terapeutica e quindi la stabilizzazione o la minore fluttuazione dello spessore retinico si traduce in una migliore acuità visiva e tassi più bassi di fibrosi e atrofia geografica (11).

Da qui nasce la necessità di disporre di farmaci in grado di ridurre al minimo l'attività della maculopatia più rapidamente e per più tempo possibile.

In questa ottica le nuove molecole da po-

co entrate nella nostra pratica comune (Brolucizumab) o che stanno per completare gli iter regolativi (Faricimab) sono state create al fine di garantire una maggiore capacità di risoluzione del fluido intraretinico e una maggiore durata di azione (12) consentendo, quindi, intervalli tra le iniezioni più lunghi con un controllo prolungato della malattia (13).

Ciò dovrebbe migliorare i risultati a lungo termine riducendo l'onere del trattamento e aumentando l'aderenza del paziente alla terapia, oltre ad aiutare a gestire pazienti sottocontrollati con gli anti-VEGF di prima e seconda generazione.

Il futuro di queste terapie è dunque delineato: creare sempre nuove molecole più attive e più durevoli che permettano di limitare le somministrazioni, aumentare l'efficienza dei centri iniettivi permettendo di trattare a ciascun centro molti più pazienti in tempi appropriati, promuovere e sperimentare nuovi approcci terapeutici che permettano di definire con sempre maggiore esattezza e precisione il particolare piano di terapia per il singolo paziente affetto da maculopatia (14).

REFERENCES

1. Petri AS, Boysen K, Cehofski LJ, et al. Intravitreal injections with vascular endothelial growth factor inhibitors: a practical approach. *Ophthalmol Ther* 2020; 9: 191–203. 2020/02/09. DOI: 10.1007/s40123-020-00230-4.
2. Sedeh FB, Scott DAR, Subhi Y, et al. Prevalence of neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy in Denmark. *Dan Med J* 2017; 64: A5422. 2017/11/09.
3. Società Oftalmologica Italiana. Notiziario SOI Edizione Speciale 99 Congresso Nazionale <https://www.soiweb.com/sfogliabili/notiziario-speciale99/index.html#p=3> (2019, accessed 3 March 2021).
4. Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 2004; 24: 699–705. 2004/10/20. DOI: 10.1097/00006982-200410000-00003.
5. Freiberg FJ, Brynskov T, Munk MR, et al. LOW ENDOPHTHALMITIS RATES AFTER INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INJECTIONS IN AN OPERATION ROOM: a retrospective multicenter study. *Retina* 2017;37: 2341–2346. 2017/01/19. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001488.
6. Intravitreal Injections during the COVID-19 Outbreak in Northern Italy: An Innovative Approach for a High Quality and Safe Treatment. Giuseppe Scarpa, Francesca Urban, Margherita Scarpa, Stefano Formentini, Andrea Beccastrini. First Published February 8, 2022 Research Article. <https://doi.org/10.1177/11206721221078554>
7. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*. 2012 Feb;153(2):209–213. e2.

8. Holz FG. Treatment patterns in prior ranibizumab-treated patients with neovascular age-related macular degeneration: real-world outcomes from the LUMINOUS study. Presented at EURETINA; 2017.
9. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al.; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014 Sep; 98(9):1144–67.
10. Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, Guymer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration—a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmol*. 2016 Mar;16(1):31.
11. Evans RN, Reeves BC, Maguire MG, Martin DF, Muldrew A, Peto T, et al. Associations of variation in retinal thickness with visual acuity and anatomic outcomes in eyes with neovascular age-related macular degeneration lesions treated with anti-vascular endothelial growth factor agents. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Oct;138(10):1043–51.
12. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, SchmidtErfurth U, Brown DM, et al.; HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):72– 84
13. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, WeissgerberG, Gedif K, et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolocizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;S0161-6420(20)30570–4
14. Yannuzzi NA, Freund KB. Brolocizumab: evidence to date in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2019 Jul;13:1323–9.