

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DELL'ACIDO IALURONICO ASSOCIATO A CITICOLINA E VITAMINA B12 SULLE ALTERAZIONI POST-CHIRURGICHE DELLA SUPERFICIE CORNEALE DOPO INTERVENTI DI CROSS-LINKING, PRK E FEMTOLASIK

Luca GUALDI, Massimo GUALDI, Federica GUALDI, Veronica CAPPELLO

D.O.M.A. Diagnostica Oculistica e Microchirurgia Ambulatoriale, Roma

129

ABSTRACT

Purpose: The purpose of the study is to evaluate the corneal re-epithelialization, the qualitative and quantitative alterations of the tear film, symptoms, and possible side effects after refractive surgery (PRK and FemtoLASIK) and cross-linking at 5, 12 and 30 days using post-operative ophthalmic solution containing hyaluronic acid 0.2%, citicoline and cyanocobalamin (vitamin B12) in comparison to ophthalmic solution containing hyaluronic acid 0.2% alone.

Materials and Methods: 40 eyes of 20 patients undergoing refractive surgery or cross-linking were included in the trial and divided into two groups. 6+6 eyes were subjected to corneal cross-linking + UVA irradiation at 10mW for 9 minutes, both with subsequent application of corneal therapeutic contact lens for 5 days; 8+8 eyes underwent PRK + excimer laser treatment; 6+6 eyes underwent FemtoLASIK + excimer laser treatment.

For both groups the usual topical antibiotic-steroid therapy was associated a multi-dose regulator of the ocular surface 4 times a day. group I was treated with an ophthalmic solution containing hyaluronic acid 0.2%, citicoline and

cyanocobalamin (Omk2; Omikron Italia); group II was treated with a tear substitute containing hyaluronic acid 0.2% only.

Subjective symptoms, NIKBUT, Schirmer test I, regularity of the corneal surface, bulbar hyperemia and tear osmolarity were evaluated.

Results: Both eye drops have demonstrated good tolerability and to accelerate the corneal re-epithelialization. In a discrete number of patients of group I, subjected to therapy with hyaluronic acid 0.2%, citicoline and cyanocobalamin (vitamin B12), a faster corneal re-epithelialization was observed compared to patients of group II, treated with only hyaluronic acid.

Conclusions: The multidose ophthalmic solution containing hyaluronic acid 0.2%, citicoline and cyanocobalamin (vitamin B12) has shown to have good tolerability and stabilizing properties on the corneal surface. In comparison to the eye-drops containing only hyaluronic acid 0.2%, it has demonstrated good effect on re-epithelialization, accelerating in some instances the timing of recovery of the corneal surface.

Ottica fisiopat 2014; XIX: 129-136

Ringraziamenti:
Omikron Italia

AUTORE CORRISPONDENTE

Luca Gualdi
D.O.M.A.
Via F. Civinini 111
00197 Roma
Tel. 06 8086403
333 3551717
Fax 06 8073765

PAROLE CHIAVE:

citicolina, cianocobalamina, riepitelizzazione corneale, acido ialuronico, PRK, FemtoLASIK, cross-linking.

KEY WORDS:

citicoline, cyanocobalamin, corneal re-epithelialization, hyaluronic acid, PRK, FemtoLASIK, cross-linking.

INTRODUZIONE E OBIETTIVO

Dopo un trattamento di chirurgia refrattiva (PRK e FemtoLASIK) e cross-linking vengono comunemente associati alla terapia antibiotico-steroidica dei sostituti lacrimali ad esempio a base di acido ialuronico per favorire la corretta riepitelizzazione corneale.

Recentemente si è resa disponibile una formulazione a base di acido ialuronico 0.2%, citicolina e cianocobalamina (Omk2; Omikron Italia) con proprietà sia lubrificanti che protettive.

L'acido ialuronico risulta utile nel migliorare la stabilità del film lacrimale, così da mantenere lubrificata, idratata e protetta la superficie oculare. Inoltre le soluzioni a base di acido ialuronico sono in grado di instaurare un microambiente favorevole ai processi di riparazione della superficie corneale^{1,2}.

La citicolina conferisce un supporto strutturale nel ripristino dell'integrità delle membrane cellulari danneggiate, anche di quelle costituenti la superficie corneale^{3,4}.

La cianocobalamina (Vit B12) favorisce infine la crescita delle cellule dell'epitelio corneale^{5,6}.

L'obiettivo dello studio consiste nel valutare l'efficacia dell'aggiunta di citicolina e cianocobalamina (Vit B12) all'acido ialuronico dei convenzionali sostituti lacrimali a base di solo acido ialuronico. Sono stati studiati i tempi di riepitelizzazione, le alterazioni qualitative e quantitative del film lacrimale, la sintomatologia, e gli eventuali effetti collaterali dopo chirurgia refrattiva (PRK e FemtoLASIK) e cross-linking a 5, 12 e 30 giorni dopo l'utilizzo di soluzione oftalmica a base di acido ialuronico 0.2%, citicolina e cianocobalamina (Vit B12) in confronto al sostituto lacrimale a base di solo acido ialuronico 0.2%

METODOLOGIA

Sono stati presi in esame 40 occhi di 20 pazienti, con età media di 32 anni, sottoposti a chirurgia refrattiva o cross-linking, e suddivisi in due gruppi.

Nel gruppo I sono stati arruolati 6 uomini e 4 donne di età compresa tra 24 e 44 anni. Il gruppo II comprende 5 uomini e 5 donne di età compresa tra 24 e 40 anni.

6+6 occhi sono stati sottoposti a cross-linking corneale con irradiazione UVA per 9 minuti a 10mW (VEGA, SOOFT®), entrambi con successiva applicazione di lente a contatto terapeutica corneale (Quotidia, SOOFT®) per 5 giorni; 8+8 occhi sono stati sottoposti a tecnica PRK + laser ad eccimeri (VISX S4IR, Abbott®); 6+6 occhi sono stati invece sottoposti a tecnica FemtoLASIK (IntraLase 150 kHz, Abbott®) + laser ad eccimeri (VISX S4IR, Abbott®).

Sono stati esclusi dallo studio pazienti normalmente non candidati a questo tipo di chirurgia, pazienti con sindrome da secchezza oculare, sindrome di Sjögren, patologie autoimmuni, congiuntiviti croniche, pazienti in terapia con altri colliri, pazienti diabetici.

Ad entrambi i gruppi, oltre alla abituale terapia antibiotico-steroidica (Tobramicina + Desametasone) per uso topico, è stato associato un regolatore della superficie oculare multi-dose 4 volte al giorno. Al gruppo I è stata associata una soluzione oftalmica a base di acido ialuronico 0.2%, citicolina e cianocobalamina (Omk2; Omikron Italia); al gruppo II è stato somministrato il sostituto lacrimale a base di solo acido ialuronico 0.2%. Sono state valutate la sintomatologia soggettiva (OSDI), il break-up time con il NIKBUT (non invasive Keratograph break-up time) e l'iperemia bulbare (Redness Scan) con Keratograph 5M (OCULUS®), l'osmolarità lacrimale con TearLab, il Surface Regularity Index con OPD-Scan III (NIDEK®) e Schirmer test I.

OSDI (Ocular Surface Index)

L'OSDI è l'indice della sintomatologia riferita dal paziente dopo un questionario effettuato all'ultimo controllo (giorno 30)⁷.

Il sistema di punteggio deriva dalla somma delle risposte a 12 domande alle quali il paziente deve rispondere con:

MAI (punteggio=0)

ALCUNE VOLTE (punteggio=1)

METÀ DEL TEMPO (punteggio=2)

IL PIÙ DELLE VOLTE (punteggio=3)

SEMPRE (punteggio=4).

Tabella 1

Questionario per il paziente

- 1) Durante la scorsa settimana ha mai avvertito occhi sensibili alla luce?
- 2) Durante la scorsa settimana ha mai avvertito sensazione di sabbia negli occhi?
- 3) Durante la scorsa settimana ha mai avvertito dolore o irritazione agli occhi?
- 4) Durante la scorsa settimana ha mai avvertito visione annebbiata?
- 5) Durante la scorsa settimana ha mai avvertito visione insufficiente?
- 6) Durante la scorsa settimana ha avuto problemi nella lettura?
- 7) Durante la scorsa settimana ha avuto problemi alla guida notturna?
- 8) Durante la scorsa settimana ha avuto problemi lavorando al computer?
- 9) Durante la scorsa settimana ha avuto problemi guardando la tv?
- 10) Durante la scorsa settimana ha avvertito fastidio agli occhi in condizioni di vento?
- 11) Durante la scorsa settimana ha avvertito fastidio agli occhi frequentando luoghi molto secchi?
- 12) Durante la scorsa settimana ha avvertito fastidio agli occhi frequentando luoghi con aria condizionata?

Tabella 2

Valori di punteggio OSDI

Superficie oculare normale	= 0-12
Condizione di lieve occhio secco	= 13-22
Condizione moderata di occhio secco	= 23-32
Condizione severa di occhio secco	= 33-100

Ad ogni risposta viene assegnato un punteggio da 0 a 4 (Tab. 1).

La somma del punteggio viene calcolata sulla base della seguente formula:

$OSDI = \frac{\text{(somma dei punteggi di tutte le risposte date)} \times (100)}{\text{(numero delle risposte date)} \times (4)}$

Il punteggio OSDI varia da 0 a 100 dove il valore maggiore corrisponde al maggior grado di discomfort (Tab. 2).

NIK BUT (non-invasive Keratograph break-up time)

Esamina in maniera oggettiva, non invasiva, il tempo di rottura del film lacrimale con una tecnica basata su raggi infrarossi e disco di placido, quindi senza l'utilizzo di fluoresceina⁸. Per la misurazione oggettiva è stato utilizzato lo strumento OCULUS®

Keratograph 5M prima dell'intervento e dopo 30 giorni dall'intervento.

Valutazione del NIK BUT:

Normale = > 10 sec.

Borderline = da 5 a 10 sec.

Scarso = < a 5 sec.

R-SCAN (Redness Scan)

Il Redness Scan è la valutazione oggettiva del grado di iperemia bulbare. Questa è stata misurata attraverso il Keratograph 5M prima dell'intervento e dopo 30 giorni dall'intervento (Fig. 1). A seconda del grado di iperemia viene assegnato un punteggio da 1 a 4:

Normale: 0-1

Iperemia lieve: 1-2

Iperemia moderata: 2-3

Iperemia severa: 3-4

fig. 1

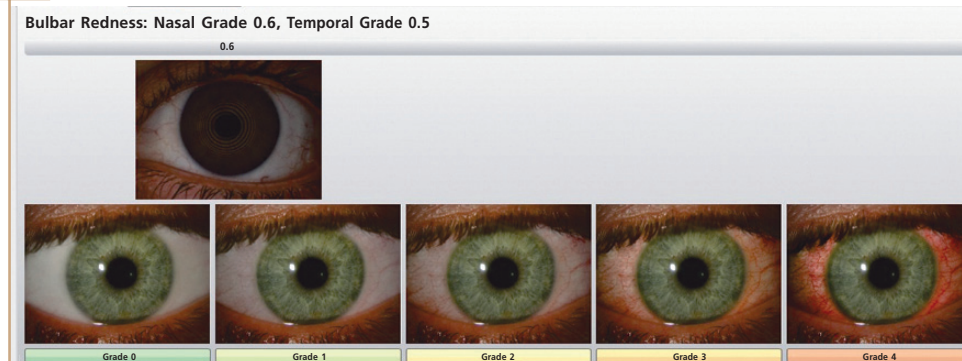


Tabella 3

Valori di indice quantitativo di regolarità della superficie corneale

Normale regolarità di superficie	= < 0.30
Minima irregolarità di superficie	= 0.30-0.50
Lieve irregolarità di superficie	= 0.50-0.80
Moderata irregolarità di superficie	= 0.80-1.5
Marcata irregolarità di superficie	= > 1.5

fig. 1

Esempio di collocazione di un occhio con iperemia bulbare classificata al Redness-Scan (OCULUS® Keratograf 5M) di 0,6 in un paziente sottoposto a PRK a 30 giorni dall'intervento e in terapia con collirio del gruppo I.

OSMOLARITÀ LACRIMALE

L'osmolarità del film lacrimale è stata misurata attraverso TearLab test preoperatoriamente e dopo 30 giorni dall'intervento.

Valutazione dell'osmolarità⁹:

Normale:	< 310 mOsm/L,
Borderline:	310-320 mOsm/L,
Moderato:	320-330 mOsm/L,
Severo:	> 330 mOsm/L

SRI (Surface Regularity Index)

Indice quantitativo di regolarità della superficie corneale misurato attraverso la differenza nei poteri diottrici corneali ad ogni anello delle immagini topografiche. Valori molto bassi correlano con un'elevata regolarità della superficie (Tab. 3). L'indice di regolarità corneale è stato misurato mediante topo-aberrometro OPD-scan III nel pre-operatorio e nel post-operatorio al giorno 5, 12 e 30 per valutare la regolarità della

superficie corneale durante i processi di riepitelizzazione.

SCHIRMER TEST I

Valuta la secrezione basale di film lacrimale⁹. È stata somministrata una goccia di anestetico topico e posizionata una striscia di carta bibula nel sacco congiuntivale in entrambi gli occhi contemporaneamente. Il paziente è rimasto ad occhi chiusi per 5 minuti. È stata quindi rimossa la striscia di carta bibula e misurato il grado di impregnazione di questa da parte del film lacrimale. Il test è stato effettuato prima dell'intervento e dopo 30 giorni.

Valutazione dello Schirmer Test I:

Normali	= ≥ 15 mm
Minimi segni di secchezza oculare	= 9-14 mm
Moderati	= 4-8 mm
Severi	= < 4 mm

fig. 2

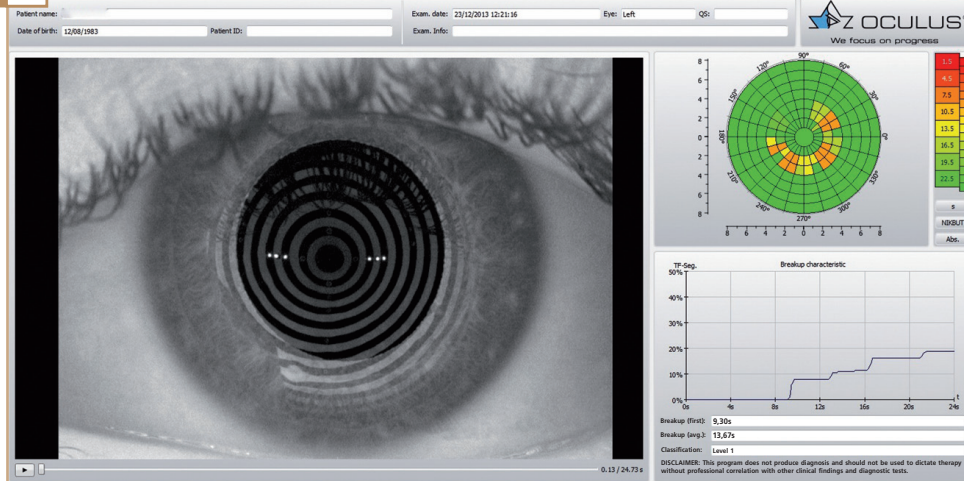
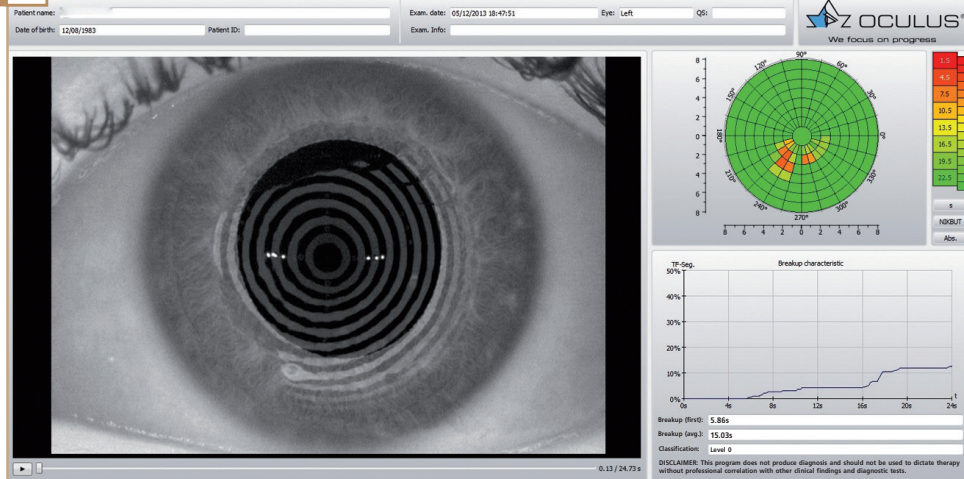


fig. 2-3

Esempio di differenza nel NIKBUT (OCULUS® Keratograf 5M) tra il pre-operatorio e il post-operatorio a 30 gg. in un paziente del gruppo I sottoposto ad intervento di cross-linking con disepitelizzazione corneale.

fig. 3



RISULTATI

La media dei punteggi OSDI è stata di 5,2 (range 1-11) nei pazienti del gruppo I e nei pazienti del gruppo II di 4,7 (range 1-8).

Il NIKBUT ha rivelato nel gruppo I un tempo di rottura medio di 12,58 secondi prima dell'intervento e 11,34 secondi nel post-operatorio (variazione media -1,24 secondi) e nel gruppo II rispettivamente 12,12 secondi e 11,35 secondi (variazione media -0,77). Tali variabili indicano medesima regressa stabilizzazione del film lacrimale (Fig. 2-3).

La media dei valori di iperemia bulbare

nel gruppo I è stata di 0,24 prima dell'intervento e 0,27 dopo l'intervento (variazione media +0,3) mentre nel gruppo II rispettivamente 0,23 e 0,24 (variazione media +0,1) (Fig. 4-5).

L'osmolarità media del gruppo I era di 297,4 mOsm nel pre-operatorio e 305,3 mOsm nel post-operatorio (variazione media +7,9) e rispettivamente di 298,2 mOsm e 305,6 mOsm nel gruppo II (variazione media +7,4).

L'SRI media del gruppo I era di 0,196 prima dell'intervento, 1,7335 a 5 giorni dall'intervento (variazione dal tempo 0: +1,5375), 0,8455 a 12 giorni (variazione dal tempo 1: -0,888) e 0,1585 dopo

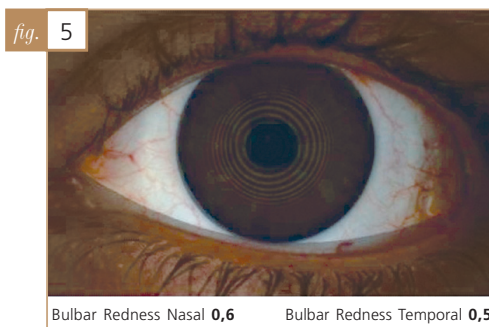
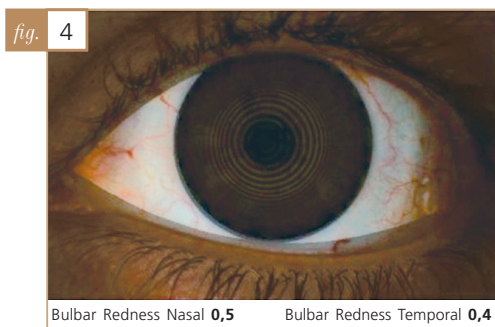


fig. 4-5
Esempi di differenza nel Redness-scan (OCULUS® Keratograf 5M) come indice di iperemia bulbare, tra il pre-operatorio e il post-operatorio a 30 gg. in un paziente del gruppo I sottoposto ad intervento di FemtoLASIK.

un mese di terapia post-operatoria (variazione dal tempo 2: -0,687; variazione media totale -0,0375). Il gruppo II presentava un SRI medio di 0,192 prima dell'intervento, 1,7865 a 5 giorni (variazione dal tempo 0: +1,5945), 0,877 a 12 giorni (variazione dal tempo 1: -0,9095) e 0,169 a 30 giorni (variazione dal tempo 2: -0,708; variazione media totale -0,023) (Fig. 6-7-8).

Lo Schirmer Test ha rivelato nel gruppo I valori medi di 14,45 mm prima dell'intervento e 11,6 mm nel post-operatorio (variazione media -2,85) e nel gruppo II rispettivamente 14,3 mm e 10,85 mm (variazione media -3,45).

CONCLUSIONI

Entrambi i colliri hanno dimostrato buona tollerabilità ed efficacia nella sintomatologia post-operatoria soggettiva.

Nel gruppo I, sottoposto a terapia con acido ialuronico 0.2%, citicolina e cianocobalamina (Vit B12), in 4 casi su 20 si ottiene una regolarizzazione dell'indice di superficie corneale (SRI) migliorata ed in tempi più brevi rispetto al gruppo II trattato con solo acido ialuronico.

La stabilità del film lacrimale risulta lievemente ridotta in entrambi i gruppi a seguito dell'intervento chirurgico. Al 5° giorno post-operatorio, una volta rimossa la lente a contatto terapeutica, in entrambi i gruppi l'epitelio corneale

si è presentato destrutturato con ampia variazione interindividuale. Un graduale miglioramento si è osservato durante il follow-up fino ad una completa *restitutio ad integrum* a 30 giorni dall'intervento (Fig. 9-10-11).

Nessuna significativa differenza di variazione del valore pre e post-operatorio (dopo 30 giorni) di iperemia bulbare è stata notata tra i due gruppi indicando un'ottima tollerabilità ad entrambi i colliri.

Le proprietà riepitelizzanti e cicatrizzanti variano di paziente in paziente e di occhio in occhio; i nostri risultati seppur con un campione che risulta limitato sembrano indicare che la formulazione a base di acido ialuronico 0.2%, citicolina e cianocobalamina (Vit B12) abbia buone proprietà stabilizzanti la superficie corneale e possa favorire i processi fisiologici di riepitelizzazione dopo chirurgia della superficie corneale. Si attendono ulteriori studi su un numero maggiore di pazienti per confermare i risultati avuti finora.

RIASSUNTO

Obiettivi: valutare l'efficacia nei tempi di riepitelizzazione, le alterazioni qualitative e quantitative del film lacrimale, la sintomatologia, e gli eventuali effetti collaterali dopo chirurgia refrattiva (PRK e femto-LASIK) e cross-linking a 5, 12 e 30 giorni dopo l'utilizzo di soluzione oftalmica a base di acido ialuronico

fig. 6

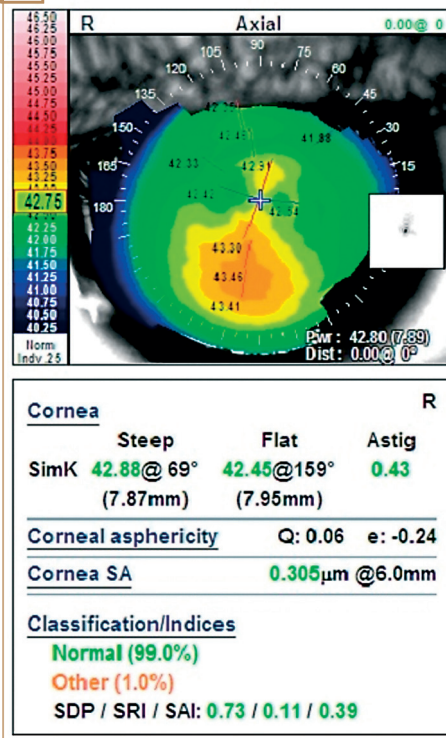


fig. 7

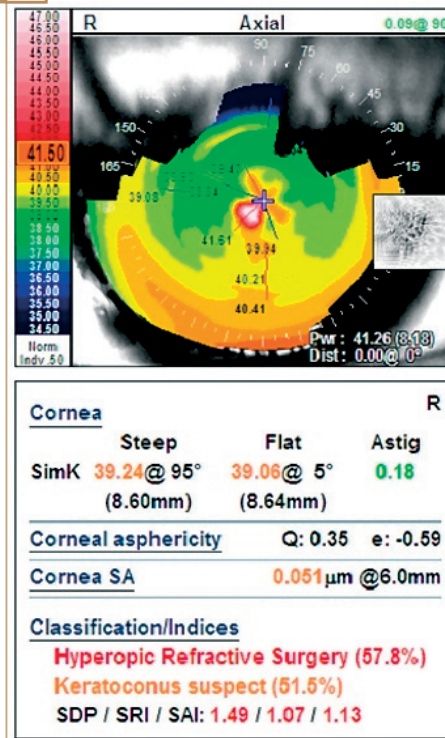
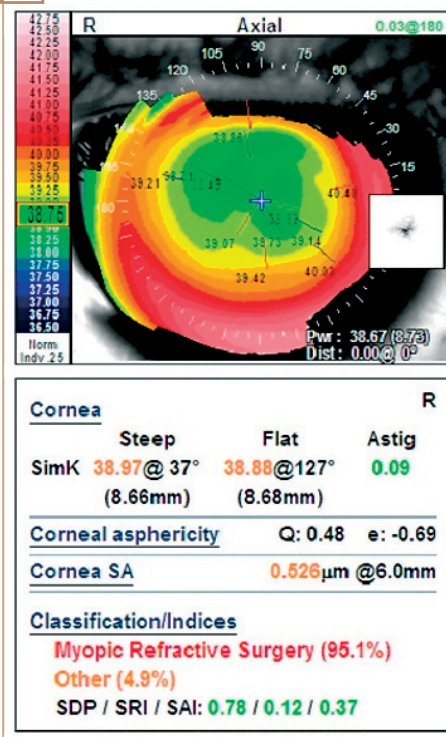


fig. 6-7-8

Esempi di differenze nel SRI (OPD-SCAN III/Nidek®) tra il pre-operatorio e il post-operatorio a 5 e a 30 gg. In un paziente del gruppo I sottoposto ad intervento di PRK. L'indice di regolarità della superficie corneale (SRI=Surface Regularity Index) è completamente ritornato ai valori basali pre-operatori dopo 1 mese di terapia come indice di un completo recupero morfo-funzionale.

fig. 8



Materiali e metodi: sono stati studiati 40 occhi di 20 pazienti, sottoposti a chirurgia refrattiva o cross-linking, e suddivisi in due gruppi. 6+6 occhi sono stati sottoposti a cross-linking corneale + irradiazione UVA per 9 minuti a 10mW, entrambi con successiva applicazione di LAC terapeutica corneale per 5 giorni; 8+8 occhi sono stati sottoposti a tecnica PRK + laser ad eccimeri; 6+6 occhi sono stati invece sottoposti a tecnica FemtoLASIK + laser ad eccimeri. Ad entrambi i gruppi, oltre alla abituale terapia antibiotico-steroidica per uso topico, è stato associato un regolatore della superficie oculare multi-dose 4 volte al dì. Al gruppo I è stata associata una soluzione oftalmica a base di acido ialuronico 0.2%, citicolina e cianocobalamina (Omk2; Omikron Italia); al gruppo II un sostituto lacrimale a base di solo acido ialuronico 0.2%. Sono state valutate la sintomatologia soggettiva, il film lacrimale attraverso

0.2%, citicolina e cianocobalamina (Vit B12) in confronto all'acido ialuronico 0.2%.

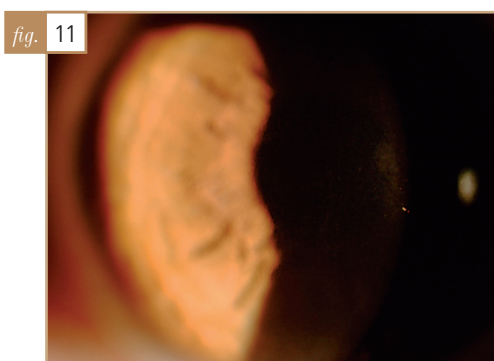
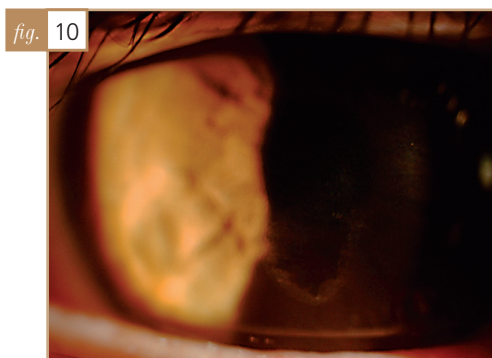
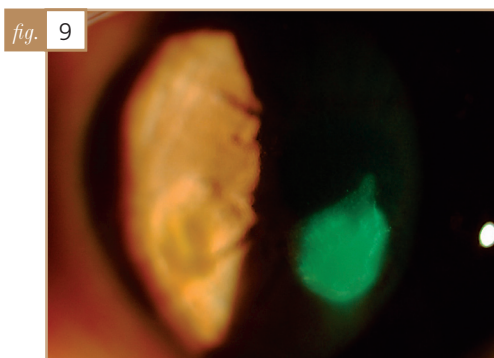


fig. 9-10-11

Graduale
riepitelizzazione
osservata alla
lampada a
fessura con
colorazione
fluoresceinica
dopo 3, 5
e 12 gg
dall'intervento
in un paziente
del Gruppo I
sottoposto a
PRK.

NIK BUT e Schirmer test I, la regolarità della superficie corneale, l'iperemia bulbare e l'osmolarità lacrimale.

Risultati: entrambi i colliri hanno dimostrato buona tollerabilità soggettiva e di accelerare i tempi di riepitelizzazione. Il gruppo I sottoposto a terapia sostitutiva con acido ialuronico 0.2%, citicolina e cianocobalamina (Vit B12) in alcuni casi è risultato più efficace nei tempi di riepitelizzazione rispetto al gruppo trattato con solo acido ialuronico. Conclusioni: la soluzione oftalmica multidoso contenente acido ialuronico 0.2%, citicolina e cianocobalamina (Vit B12) ha dimostrato di avere tollerabilità e proprietà stabilizzanti la superficie corneale non inferiore a quella del collirio a base di solo acido ialuronico 0.2% e buone proprietà riepitelizzanti, accelerando in alcuni casi i tempi di riepitelizzazione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Zheng X, Goto T, Shiraishi A, Ohashi Y. *In vitro* efficacy of ocular surface lubricants against dehydration. *Cornea* **32**(9): 1260-1264, 2013 Sep
- 2) Tani E, Katakami C, Negi A. *Effects of various eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits.* *Jpn J Ophthalmol* **46**(5): 488-495, 2002 Sep-Oct
- 3) Hurtado O, Lizasoain I, Moro MÁ. *Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicolina.* *Stroke* **42**(1 Suppl): S33-35, 2011 Jan
- 4) Roberti G, Tanga L, Parisi V. *A preliminary study of the neuroprotective role of citicolina eye drops in glaucomatous optic neuropathy.* *Indian Journal of Ophthalmology* **62**(5): 549-553, 2014
- 5) Ono S, Hirano H, Obara K. *In vitro* study of the vitamin B12-binding capacity in eye tissues. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **19**(6): 501-504, 1973 Dec
- 6) Silbor R, Fujioka S, Moldow CF, Cox R. *Altered regulation of deoxyribonucleotide synthesis in B12 or folate deficiency.* *Clin Res* **18**: 416, 1970
- 7) Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. *Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index.* *Arch Ophthalmol* **118**(5): 615-621, 2000 May
- 8) Licznarski TJ, Marek J, Jakubaszko J, Kasprzak HT *Evaluation of tear film stability by means of laser interferometry.* *Klin Oczna* **03**(2-3): 125-128, 2001
- 9) Miglior M. *Oftalmologia clinica.* Monduzzi Editore, Bologna 2006: 166