

- Eye & contact lens: science & clinical practice 2013;39(4):283-89
5. Sharma A, Hindman HB. *Aging: a predisposition to dry eyes*. J Ophthalmol 2014;2014:781683
 6. Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffshon JS. *Effect of Liposomal Spray on the preocular tear film*. Cont Lens Anterior Eye 2010;33(2):83-7
 7. Vassallo P, Pansini M, et al. *Trattamento delle blefaro-congiuntiviti nei bambini con sindrome di down, mediante l'utilizzo di una lacrima spray a base di liposomi e vitamine A ed E*. Ottica Fisiopatologica 2012;XVII:37-44
 8. Kunzel P. *Die Behandlung des kontaktlinsenbedingten Trockenens Auges*. Die Kontaktlinsen 2010.
 9. Lohmann CP, Lindeschmid A, Maier M, Specht H. *New Topical Medication to Prevent Dry Eye Symptoms After epi-LASIK*. Cataract & Refractive Surgery 2008
 10. Rolando M. *Aggiornamento in tema of Dry Eye and disordini of the superficie ocular, the ruolo of the stress ossidativo*. Atti congressuali SOI 2013 sessione n. 05 simposio. Roma, 29 novembre 2013
 11. Vicario-de-the Torre M, Benitez-of the-Castillo JM, Vico E, et al. *Design and characterization of an ocular topical liposomal preparation to replenish the lipids of the tear film*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55(12):7839-47
 12. Dogru M, Gunay M, Celik G, et al. *Evaluation of the tear film instability in children with allergic diseases*. Cutan Ocul Toxicol 2015;19:1-4

REAL-LIFE NELLA GESTIONE DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ NEOVASCOLARE. RISULTATI DA UN SINGOLO CENTRO UTILIZZANDO LA PIATTAFORMA I-MACULAWEB

Massimo Nicolò^{1,2}, Virginia Colombo¹, Alessia Morlacchi¹, Francesca Cappelli¹, Maria Musolino¹, Michela Saccheggian¹, Donatella Musetti¹, Carlo Enrico Traverso¹

¹ Clinica Oculistica DINOGMI, Università di Genova - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

² Fondazione per la Macula onlus, Genova

ABSTRACT

Scopo dello studio: comparare gli outcome principali della terapia intravitreale a base di farmaci anti-VEGF, erogata dal Centro Retina Medica dell'Università di Genova, con gli outcome di real-life internazionali, con il supporto del database I-MaculaWeb.

Metodi: studio osservazionale dal database I-MaculaWeb. Sono stati inclusi pazienti di età ≥ 50 anni, con diagnosi di DMLE neovascolare, trattati con almeno una iniezione intravitreale di farmaci anti-VEGF, aventi un follow-up di 3 anni. Sono stati presi in considerazione pazienti che fossero forniti dei dati del visus e dello spessore maculare centrale alla baseline e a ogni visita annuale di follow-up. Gli outcome misurati sono stati il numero di iniezioni, il cambiamento dell'acuità visiva (AV) media, il cambiamento dello spessore maculare centrale (SMC) ed il tempo che intercorreva tra la diagnosi e la prima iniezione.

Risultati: sono stati selezionati 126 occhi di 109 pazienti. Il tempo medio intercorso tra la prima visita e l'inizio del trattamento era pari a 17 giorni (mediana = 11) con un singolo caso di iniezione dopo 180 giorni. La AVMC media era pari a $49,4 \pm 21,4$, $54,1 \pm 22,2$, $51,6 \pm 24,9$ e $48,3 \pm 25,7$ lettere, rispettivamente alla baseline ed all'anno 1, 2 e 3.

A 1 e 2 anni si verificava un aumento statisticamente significativo della AV ($p=0,0002$ per il primo anno e $p=0,045$ per il secondo), mentre a 3 anni tale significatività si perdeva ($p=0,8$). Il numero medio di iniezioni era pari a 5,2, 2,6 e 2,3 al 1°, 2° e 3° anno di follow-up rispettivamente. Nel primo anno, il 30% dei pazienti riceveva almeno 7 iniezioni e solo il 6,4% ne riceveva meno di 3. La percentuale di occhi con $AV \geq 70$ saliva dal 16,7% al 50,4% al terzo anno di follow-up. La percentuale di occhi con $AV \leq 35$ lettere scendeva dal 27,8% al 23,8%. Gli outcome visivi migliori al terzo anno si ottenevano in chi aveva una $AV \geq 70$ alla baseline. Durante tutto il periodo del follow-up, lo spessore maculare centrale risultava diminuito in modo statisticamente significativo, evidenziando l'efficacia della terapia nella riduzione del fluido intra- e sotto-retinico ($p < 0,0001$).

Conclusioni: i risultati dell'analisi rilevano outcome visivi comparabili

AUTORE CORRISPONDENTE

MASSIMO NICOLÒ
Centro Retina Medica,
Maculopatie e Uveiti
Piano Terra Stanza 2
Clinica Oculistica
DINOGMI - Università
di Genova
IRCCS Ospedale Policlinico
San Martino, Genova
Viale Benedetto XV, 5
tel. ambulatorio
+39 01035338302
massimo.nicolo@unige.it
massimonicolo@pec-legal.it

PAROLE CHIAVE

Vegf, Neovascolarizzazione
coroideale, Real-life,
Maculopatia

a quelli degli studi di real-life internazionali, pur con un numero contenuto di iniezioni e con un campione meno numeroso. Sono auspicabili ulteriori studi per approfondire le cause di perdita dei pazienti al follow-up, le cause di calo del visus dopo il primo anno di terapia, le correlazioni tra sottotipo di DMLE neovascolare e la prognosi visiva e per comprendere come estendere nel tempo il mantenimento della AV acquisita, la quale tende a decrescere nel corso del follow-up.

OBIETTIVI

La degenerazione maculare legata all'età neovascolare (DMLE-N) è una malattia legata all'invecchiamento che colpisce la macula, ossia la porzione più centrale della retina. È la principale causa di perdita grave della visione centrale dopo i 55 anni.

A causa dell'invecchiamento progressivo della popolazione si stima che entro il 2040 vi saranno 288 milioni di persone colpite nel mondo, con disturbi della vista variabili dal minimo deficit visivo monocolare alla cecità, con le disabilità e il peso sociale che ne conseguiranno¹.

Evoluzioni tecnologiche come la tecnica OCT e evoluzioni terapeutiche come l'introduzione dei farmaci antiangiogenici hanno contribuito notevolmente all'evolversi della conoscenza e della terapia in questo campo, tanto che attualmente è possibile prolungare l'autonomia del paziente e monitorarlo in maniera non invasiva.

La somministrazione di tali farmaci avviene per via intravitreale e deve essere ripetuta nel tempo sotto stretto monitoraggio oftalmologico. Ogni paziente deve quindi necessariamente essere sottoposto ad un gran numero di visite di follow-up e di iniezioni, con un bisogno sempre crescente di fondi economici, personale e spazi dedicati. Al fine di migliorare la gestione di grandi volumi di pazienti, ciascuno richiedente numerose visite e trattamenti, e permettere confronti critici tra gli outcome dei pazienti, negli ultimi anni sono nati

numerosi database collaborativi che raccolgono dati relativi alla gestione real-life di migliaia di pazienti. Da questi database è possibile ricavare importanti informazioni riguardanti l'efficacia, l'appropriatezza e la sicurezza delle terapie utilizzate, correlandole con il quadro clinico oftalmologico dei singoli pazienti.

Uno dei maggiori esempi di questi database si ha nel progetto Fight Retinal Blindness! Registry (FRB!). Il database FRB! raccoglie dal 2007 informazioni cliniche di pazienti affetti da DMLE neovascolare (DMLE-N) provenienti da Australia, Nuova Zelanda e Svizzera².

Al febbraio 2017, il database conteneva dati di circa 8000 occhi (7000 pazienti) affetti da DMLE-N, di cui circa 3000 ancora in follow-up: i centri clinici autorizzati, appositamente registrati, accedono al database ed inseriscono i dati relativi alle prime visite (tempo previsto: 30 secondi) o alle visite di controllo (tempo previsto: 15 secondi). Vi è la possibilità di effettuare analisi, estrarre e raccogliere dati anonimizzati.

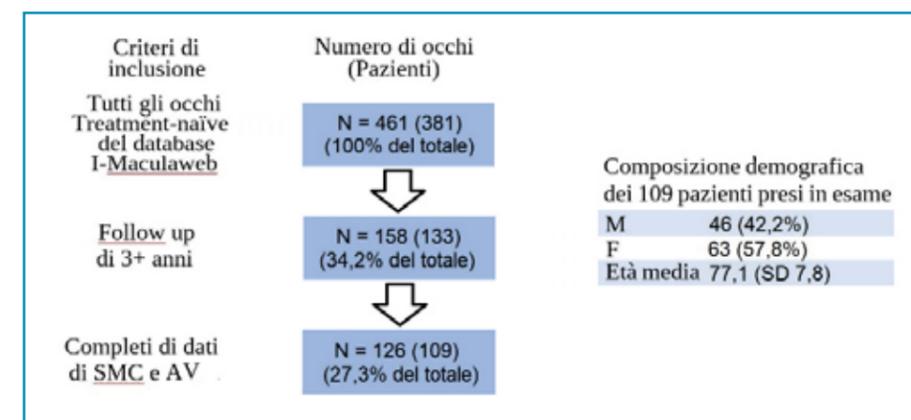
I dati raccolti dai ricercatori FRB! sono stati in questi anni utilizzati per studi real-life inerenti ai regimi di trattamento ottimali³⁻⁵, il tempo di inattivazione delle lesioni neovascolari della coroide⁶, i risultati dello switch della terapia anti-VEGF⁷ e gli outcome a lungo termine nella terapia con anti-VEGF⁸.

Il Centro Retina Medica della Clinica Oculistica dell'Università di Genova ha ideato ed utilizza quotidianamente da cinque anni il database I-MaculaWeb⁹, strumento di raccolta, gestione ed estrazione dei dati di real-life in materia di maculopatie.

Scopo di questo studio osservazionale retrospettivo è la comparazione degli outcome principali della terapia con anti-VEGF raccolti tramite I-MaculaWeb con gli outcome estrapolati da database di real-life internazionali come Fight Retinal Blindness!¹⁰, concentrandoci soprattutto sull'acuità visiva, sullo spessore maculare centrale medio, sul numero di iniezioni a ogni anno e sul tempo intercorso tra la diagnosi e la prima iniezione.

Tab.

1 **Diagramma di flusso che mostra il numero di occhio (pazienti) e i criteri di inclusione per l'analisi**



METODI

Ai fini della nostra valutazione abbiamo preso in esame pazienti con diagnosi di DMLE-N, che avessero effettuato almeno una iniezione con farmaci anti-VEGF e con un follow-up di almeno 3 anni. Sono state valutate le visite di follow-up eseguite a 12, 24 e 36 mesi \pm 2 mesi. Ogni visita di follow-up doveva essere completa della misurazione dell'acuità visiva meglio corretta (AVMC) espressa come numero di lettere ETDRS e della misurazione dello spessore maculare centrale (SMC) espresso come la media degli spessori dei 7 campi ETDRS ottenuti dal protocollo di acquisizione 12-radial che esegue 12 scansioni lunghe 12 mm centrate sulla fovea. Tutti gli esami OCT sono stati eseguiti con l'OCT Topcon DRI 3D OCT 2000 fino a marzo 2016 e successivamente con il modello Topcon Triton swept-source. Gli outcome presi in considerazione sono stati:

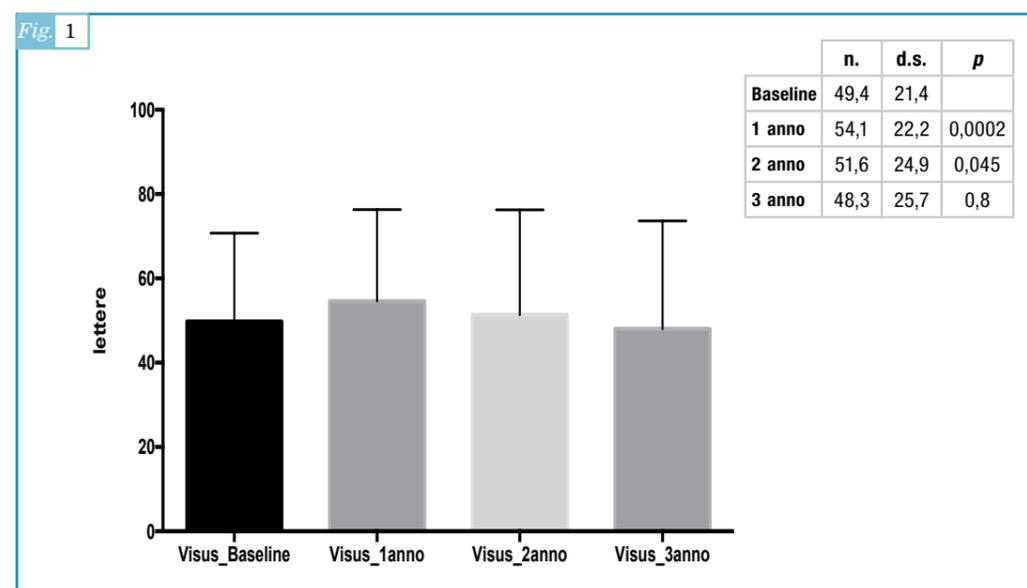
- Il cambiamento della AVMC nel tempo, complessivamente e stratificando i pazienti in base alla AVMC alla baseline (di seguito AVB) espressa in numero di lettere ETDRS lette. Gli occhi venivano suddivisi in tre gruppi, con AVB "molto buona", ≥ 70 lettere (20/40), con AVB "media", compresa tra 69 e 36 lettere, e con AVB "scarsa", ≤ 35 lettere (20/200)

- La proporzione di occhi che guadagnava o perdeva più di 15 lettere rispetto alla baseline, espressione dell'efficacia della terapia, il cui scopo è il mantenimento della capacità visiva del paziente tramite l'induzione del riassorbimento del fluido intra- e sotto-retinico
- Il numero medio di iniezioni somministrate durante ogni anno di follow-up
- Lo spessore maculare centrale medio ad ogni visita di follow-up, espressione del grado di edema intraretinico e/o della presenza di fluido sottoretinico
- Il tempo intercorso tra la data della diagnosi e la data della prima iniezione, misura della tempestività del trattamento.

RISULTATI

Centoventisei occhi di 109 pazienti, che costituivano il 27,3% dei pazienti con diagnosi di DMLE-N, rientravano nei criteri di inclusione e sono stati presi in esame (Tab. 1). L'età media della popolazione in esame era di 77,1 anni (SD 7,8) e il rapporto maschi:femmine era pari a 46:63. L'età media delle femmine e dei maschi del campione alla baseline era pari a 78,4 e 75,7 anni rispettivamente.

Fig. 1
Visus in lettere di 126 occhi di 109 pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età essudativa trattati con farmaci anti-vegf.



Outcome visivi

La AVMC media dei 126 occhi in studio variava considerevolmente tra la baseline e i vari anni di follow-up. Alla baseline il numero medio di lettere ETDRS lette era pari a 49,4 (SD 21,4). Al primo anno di follow-up la AVMC migliorava in modo statisticamente significativo ($p=0,0002$) e il cambio medio era pari a +4,7 lettere rispetto alla AVB. Al secondo anno di follow-up la AVMC migliorava in modo statisticamente significativo ($p=0,045$) e il cambio medio era pari a +2,2 lettere rispetto alla AVB. Al terzo anno di follow-up la AVMC peggiorava ($p=0,8$) e il cambio medio era pari a -1,1 lettere rispetto alla AVB (Fig. 1). Stratificando gli occhi (Tab. 2) sulla base della AV misurata alla baseline in lettere ETDRS, la popolazione risultava composta dal 16,7% di occhi ($n=21$) con AVB "molto buona" (≥ 70 lettere), dal 55,5% di occhi ($n=70$) con AVB "media" (tra 36 e 69 lettere) e dal 27,8% di pazienti ($n=35$) con AVB "scarsa" (≤ 35 lettere). La tabella 2 riporta la AV del campione intero di 126 occhi e la AVB dei tre sottogruppi alla baseline e al 1°, 2° e 3° anno di follow-up

e la variazione della AV tra la baseline e il 1°, 2° e 3° anno di follow-up.

Una AV "molto buona", pari in media a 74,6 (SD 4,7) lettere, si riscontrava nel 16,7% degli occhi alla baseline. In questo sottogruppo la AV, al primo anno, tendeva a decrescere, da 74,6 a 71,4 lettere al primo anno (-3,2 lettere rispetto alla AVB), tale trend si manteneva al secondo anno (68 lettere, -6,6 rispetto alla AVB) e al terzo anno (63,5, lettere, -7,9 rispetto alla AVB).

Una AV "media", pari in media a 56,9 (SD 7,8) lettere si riscontrava nel 55,5% degli occhi alla baseline. In questo sottogruppo la AV tendeva ad aumentare da 56,9 a 58,6 lettere al primo anno (+1,7 rispetto alla AVB) mentre tendeva a scendere a 55,2 (-1,7 rispetto alla AVB) lettere e 52,8 (-4,1 rispetto alla AVB) lettere, al 2° e 3° anno rispettivamente.

Una AV "scarsa", pari in media a 19,3 lettere (SD 10,1) si riscontrava nel 27,8% degli occhi alla baseline. In questo sottogruppo la AV, aumentava da 19,3 a 34,8 lettere al primo anno (+15,5 lettere rispetto alla AVB) al primo

Tab.

2 Stratificazione di 126 gli occhi sulla base della acuità visiva misurata alla baseline in lettere ETDRS

AVB	N° occhi (%)	AVB (SD)	AV 1° anno (SD)	ΔAV 1° a	AV 2° anno (SD)	ΔAV 2° a	AV 3° anno (SD)	ΔAV 3° a
≥ 70	21 (16,7%)	74,6 (4,7)	71,4 (7,8)	-3,2	68 (16,9)	-6,6	63,5 (19,7)	-11,1
69-36	70 (55,5%)	56,9 (7,8)	58,6 (18,7)	+1,7	55,2 (22,8)	-1,7	52,8 (23,5)	-4,1
≤ 35	35 (27,8%)	19,3 (10,1)	34,8 (21,4)	+15,5	34,5 (23,7)	+15,2	30 (23,3)	+10,7
Totale	126 (100%)	49,2 (21,3)	53,9 (22,2)	+4,8	51,4 (24,8)	+2,3	48,1 (25,5)	-1,0

anno; da 19,3 a 34,5 (+15,2 lettere rispetto alla AVB) al secondo anno e da 19,3 a 30 lettere (+10,7 lettere rispetto alla AVB) al terzo anno. Nel complesso, il maggior guadagno in termini di lettere è stato raggiunto dal sottogruppo con AVB "scarsa" ma gli occhi di questo gruppo non raggiungono mai i valori di AV dei gruppi con una visione migliore alla baseline. Il sottogruppo che più frequentemente otteneva e riusciva a mantenere un guadagno >15 lettere era quello con AVB "scarsa". Tuttavia, questo gruppo non riusciva a mantenere tale guadagno rispetto alla baseline oltre il primo anno: il numero di persone interessate dal guadagno erano, al primo anno, 18 su 35 (51,4% degli occhi di tale sottogruppo); al secondo anno erano 17 (48,6%), al terzo anno 13 (37,1%). Nel sottogruppo con AVB "media", solo 12 occhi su 70 (17,1% degli occhi di tale sottogruppo) guadagnano almeno 15 lettere al primo anno, al secondo anno il numero di occhi che migliora di almeno 15 lettere scende a 13 (18,6%) mentre al terzo anno sono solo 8 occhi

(11,4%) gli occhi che miglioravano di almeno 15 lettere. Il gruppo con AVB "molto buona" non otteneva mai un guadagno >15 lettere. La terapia iniettiva in questi occhi non portava in generale un guadagno di lettere, bensì un contenimento della loro diminuzione nel tempo, o nel caso migliore, la stabilizzazione della AV.

Esposizione al trattamento

Al primo anno di follow-up (Fig. 2), la mediana delle iniezioni somministrate era pari a 5 (media 5,2, SD 2,1). Centodiciotto occhi (93,6% del campione) eseguivano almeno 3 iniezioni. Settantadue occhi (57,1%) almeno 5 iniezioni, 38 occhi (30,1%) almeno 7 e solo un occhio ne richiedeva 10. Al secondo anno di follow-up (Fig. 3), la mediana delle iniezioni somministrate era pari a 3 (media 2,6, SD 2,5). La percentuale di occhi che richiedevano almeno 3 iniezioni si dimezzava (64 occhi, 50,8%). Centocinque occhi (83,3% del campione) richiedevano meno di 6 iniezioni in tutto il secondo anno e nessun occhio riceveva più di 8 iniezioni.

Fig. 2

Distribuzione di frequenza del trattamento nel 1° anno in 126 occhi di 109 pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età essudativa trattati con farmaci anti-vegf.

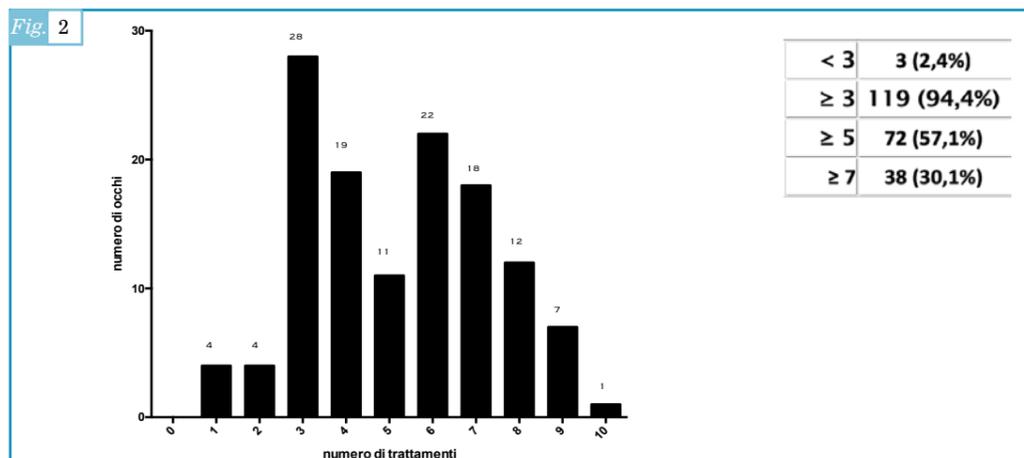


Fig. 3

Distribuzione di frequenza del trattamento nel 2° anno in 126 occhi di 109 pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età essudativa trattati con farmaci anti-vegf.

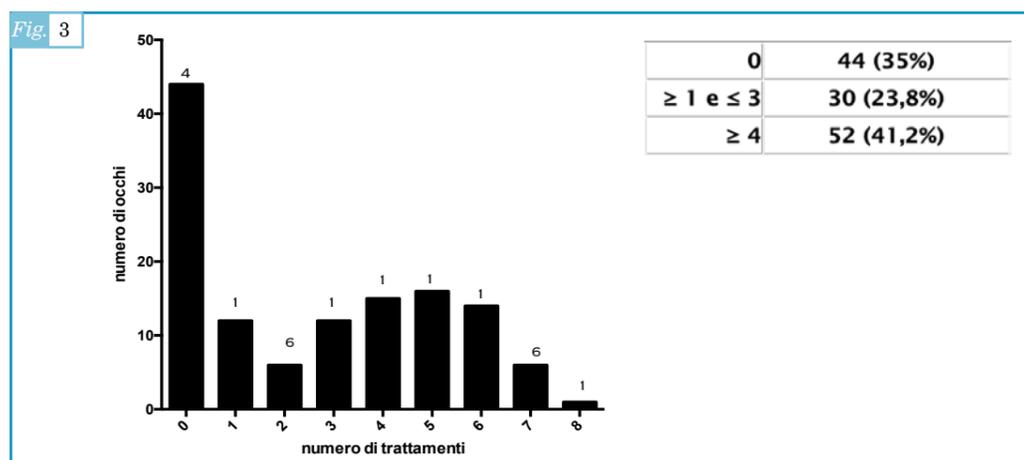


Fig. 4

Distribuzione di frequenza del trattamento nel 3° anno in 126 occhi di 109 pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età essudativa trattati con farmaci anti-vegf.

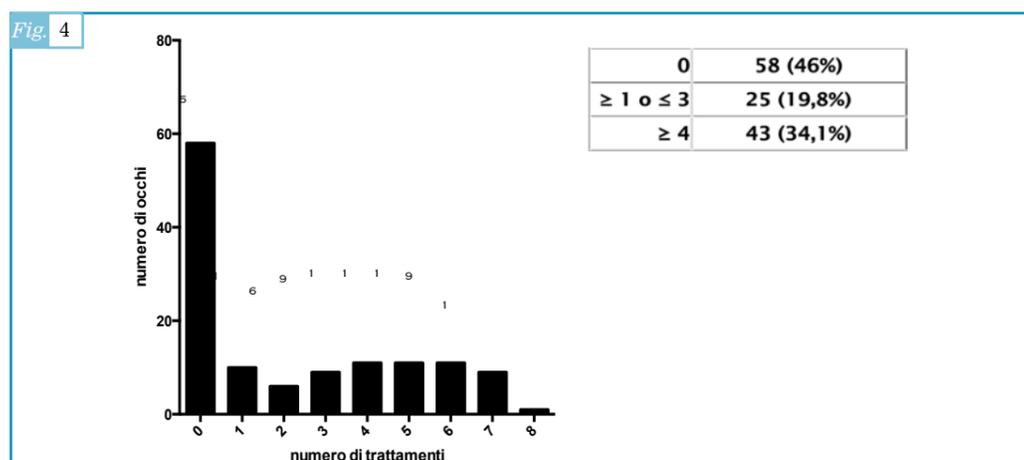


Fig. 5

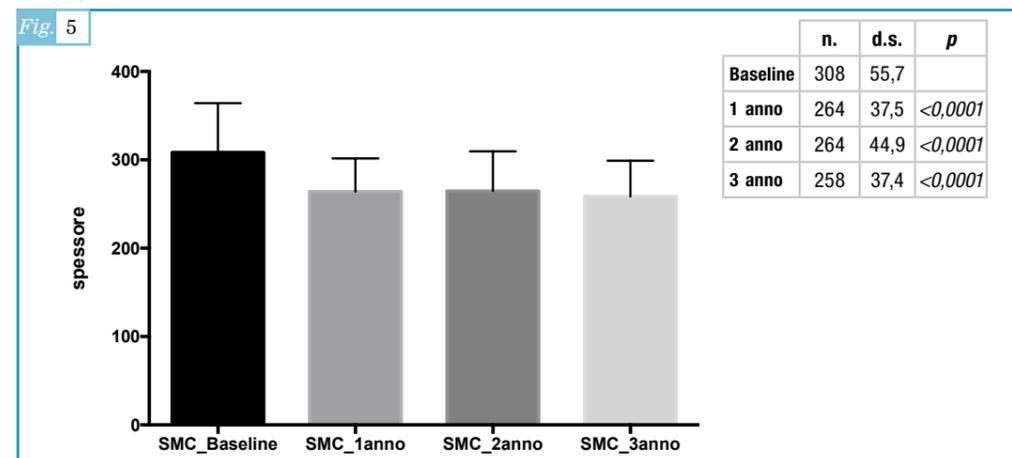


Fig. 5

Spessore maculare centrale di 126 occhi di 109 pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età essudativa trattati con farmaci anti-vegf.

Aumentava invece di quasi 8 volte il numero di occhi che ricevevano meno di 3 iniezioni (da 8 al primo anno a 62 occhi al secondo anno, ovvero dal 6,4% al 49,2%), mentre 44 (35%) occhi non necessitavano/non ricevevano iniezioni durante il secondo anno. Al terzo anno di follow-up (Fig. 4), la mediana delle iniezioni somministrate era pari a 1 (media 2,3, SD 2,7). La percentuale di occhi che richiedevano almeno 3 iniezioni scendeva a 52 occhi, il 41,3%. La quantità di occhi che riceveva meno di 6 iniezioni al terzo anno rimaneva invariata rispetto al secondo anno: l'83,3%, pari a 105 occhi. Cambiava però la composizione interna di questo sottogruppo: gli occhi richiedenti 3-5 iniezioni diminuivano fortemente (dal 34,1% al secondo anno, al 24,6% al terzo anno), mentre la percentuale di occhi richiedenti meno di 3 iniezioni saliva ulteriormente rispetto all'anno precedente (dal 49,2% al 58,7%). Come per l'anno precedente 58 (46%) occhi non aveva ricevuto/non aveva necessitato di iniezioni nel corso del terzo anno di follow-up.

Spessore maculare centrale medio

Lo spessore maculare centrale (SMC) medio dei 126 occhi trattati, pari a 308 μm alla baseline, si riduceva con l'inizio della terapia iniettiva e si manteneva ridotto per tutto il follow-up, dimostrando una significativa correlazione

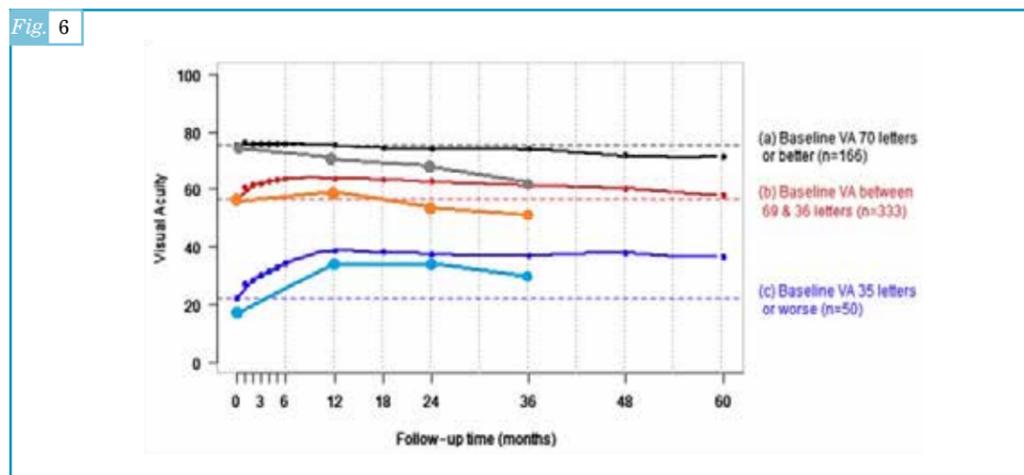
con la terapia iniettiva ($p < 0,0001$ in tutti gli anni) (Fig. 5).

Partendo da un SMC alla baseline pari a 308 μm (SD 55,7), esso diminuiva al 1° anno e si manteneva stabile al 2° anno di follow-up, assestandosi sullo spessore di 264 μm (SD 37,5 al 1° anno e 44,9 al 2° anno). Al termine del 3° anno lo spessore si riduceva ulteriormente, fino a 258 μm (SD 37,4).

L'analisi della correlazione tra lo spessore maculare centrale e la AVMC consente di comprendere se la variazione della AV nel tempo sia dovuta all'atrofia retinica e/o alla presenza di fluido sotto o intraretinico. Al primo anno di follow-up gli occhi del nostro campione ottenevano una significativa riduzione dello SMC e un significativo aumento della AV, ma, mentre lo SMC si manteneva ridotto in tutti gli anni successivi, la AV decresceva fino a scendere, al terzo anno, al di sotto del valore di baseline.

Abbiamo analizzato lo SMC alla baseline e a 3 anni per gli occhi con AVB "molto buona" e "scarsa". I 35 occhi con AVB ≤ 35 e SMC alla baseline pari a 338 μm , al 3° anno avevano SMC pari a 267 μm e AV pari a 30 lettere. I 21 occhi con AVB ≥ 70 e SMC alla baseline 278 μm , al 3° anno avevano SMC pari a 254 μm e AV pari a 63,5 lettere. Nonostante una differenza di visus di quasi 34 lettere, gli spessori a 3 anni nei due sotto gruppi erano

Fig. 6
Trend dell'acuità visiva della popolazione del database FRB! (linee curve nera, rossa e blu) seguita per 5 anni e della popolazione del database Imacula (linee spezzate grigia, arancio e azzurra) divise in base alla AVB dei partecipanti. Grafico modificato rispetto alla fonte.
Fonte: Gillies et al., 2015



simili e non abbiamo osservato differenze statisticamente significative.

Tempo intercorso tra la diagnosi e la prima iniezione

Abbiamo suddiviso il tempo intercorso tra la data della diagnosi di DMLE-N e la prima iniezione in scaglioni di tempo: 0-20 giorni, 21-40 giorni, 41-60 giorni, 61-80 giorni, > 80 giorni.

Dei 126 occhi facenti parte della popolazione, 53 occhi (42%) ricevevano la prima iniezione entro 20 giorni dalla diagnosi, 60 occhi (47,6%) ricevevano la prima iniezione dopo 21-40 giorni, 8 occhi (6,4%) ricevevano la prima iniezione dopo 41-60 giorni, 2 (1,6%) la ricevevano tra 61 e 80 giorni e 2 (1,6%) tra 81 e 100 giorni dalla diagnosi. Un singolo paziente (0,8%) aveva ricevuto l'iniezione tra 181 e 200 giorni (182° giorno) dopo la diagnosi per ragioni non note. Il numero medio di giorni che intercorrevano tra la prima visita e l'inizio del trattamento era pari a 17 giorni, con una mediana di 11 giorni. Nei maschi tale valore era leggermente inferiore (15 giorni), nelle femmine superiore (18 giorni). Per quanto riguarda l'analisi della latenza tra la diagnosi e la prima iniezione, dobbiamo considerare la presenza di due tipi diversi di Cliniche, dette 1-stop e 2-stop. Nelle cliniche di tipo 1-stop la visita e l'iniezione avvengono

nello stesso giorno. Nelle cliniche di tipo 2-stop, come il Centro Retina Medica, le visite e le iniezioni richiedono due appuntamenti separati che quasi sempre si estendono su più giorni, ad una distanza di tempo basata sulle disponibilità del Centro e del paziente. Una minore tempestività esita solitamente in una progressione del danno, in quanto il fluido in eccesso comprime, deforma e deteriora gli strati retinici nella loro struttura.

DISCUSSIONE

Per valutare la qualità dell'operato del Centro Retina Medica della Clinica Oculistica dell'Università di Genova, abbiamo tentato un confronto tra i nostri outcome e gli outcome degli studi internazionali di real-life, come lo studio osservazionale di Gillies et al del 2015¹⁰ basato su una popolazione di 1212 occhi provenienti da Australia, Svizzera e Nuova Zelanda facenti parte del database Fight Retinal Blindness!, la metanalisi di 42 studi di real-life di Kim et al del 2016 comprendente più di 24.000 occhi provenienti da Europa, USA e Australia¹¹ e lo studio multicentrico del Gruppo UK AMD EMR del 2014¹². Gli outcome visivi che abbiamo riscontrato nel nostro studio sono sovrapponibili a quelli degli studi di real-life sopra citati. Il grafico in figura 6 rappresenta l'andamento dell'acuità visiva nel

Fig. 7

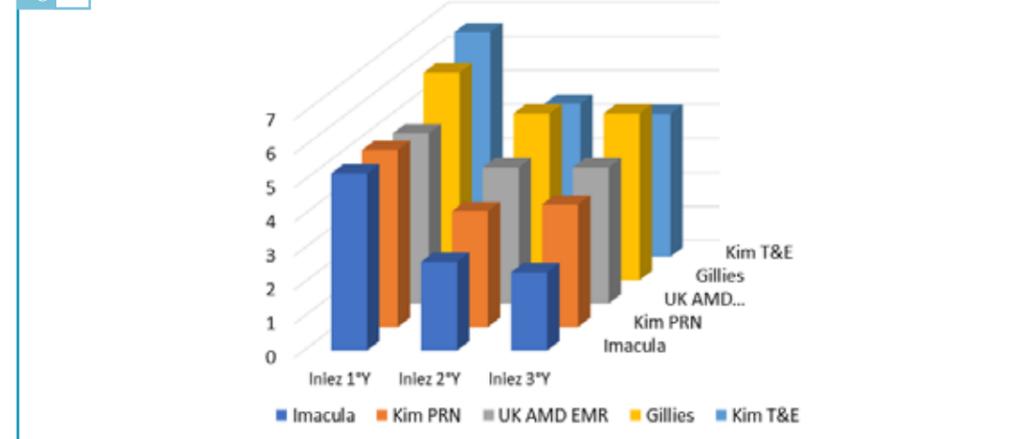


Fig. 7
Comparazione del numero di iniezioni in diversi studi di real-life.

corso del follow-up per il campione dello studio FRB! con ≥ 5 anni di follow-up, paragonato con il nostro studio (3 anni follow-up).

A prima vista si può notare che, nonostante la AVB dei tre sottogruppi sia simile tra i due campioni, l'acuità visiva della popolazione FRB! si mantiene più alta più a lungo. Questo può essere dovuto a diversi fattori tra cui l'adozione di un regime Treat and Extend (T&E), che si esprime in un numero di iniezioni alto. Tale protocollo di trattamento ha evidenziato in diversi studi di portare i maggiori benefici a breve e medio termine. L'adozione di un regime T&E presuppone la necessità di somministrare il trattamento nella stessa data della visita (cosa che nel nostro Centro comporterebbe l'istituzione di una sala operatoria dedicata, in cui effettuare anche le visite e a cui afferirebbero giornalmente molti pazienti) e la possibilità di iniettare il farmaco anche in assenza di fluido visibile all'OCT. Per quanto riguarda questo dettaglio, è importante l'influenza dei Sistemi Sanitari Nazionali degli Stati fonte dei dati (in Australia l'erogazione delle iniezioni avviene in regime privato fee-for-service e il rimborso delle iniezioni intravitreali è più consistente che in altri Stati). In Stati in cui non vi è un incentivo o vi è un disincentivo a trattare il paziente frequentemente, si riscontrano solitamente numeri inferiori di iniezioni e viene adottato più

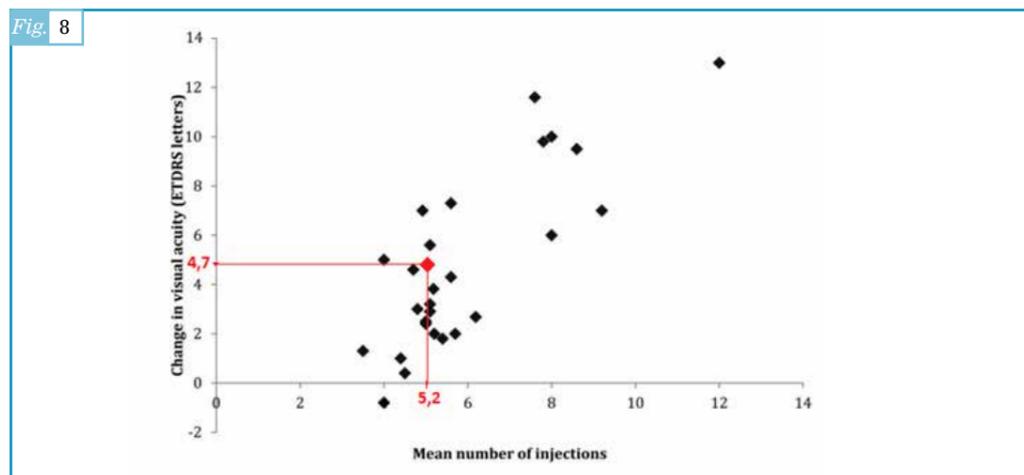
frequentemente un regime PRN (Regno Unito e Italia, dove l'iniezione viene rimborsata solo in presenza di fluido maculare).

Lo studio FRB! al primo anno somministrava mediamente 6,1 (SD 2,9) iniezioni, ma il 47% (quasi la metà) del campione riceveva iniezioni ogni 4 o 5 settimane, ovvero circa un'iniezione al mese, per poi somministrare, dal secondo al settimo anno, una mediana di iniezioni molto superiore a quella dei nostri occhi, e costante: 5 iniezioni al secondo anno (4,9, SD 3,1), 5 al terzo (4,9, SD 3,5), 6 al quarto (5,4, SD 3,3), 5 al quinto (4,9, SD 3,3), 5 al sesto (5,1, SD 3,5) e 5 al settimo.

Il braccio T&E dello studio di Kim et al somministrava mediamente 6,6 iniezioni al primo anno, 4,5 iniezioni al secondo anno e 4,2 iniezioni al terzo anno, mentre, come prevedibile, il braccio PRN somministrava un numero inferiore di iniezioni: 5,2 al primo anno, 3,4 al secondo, 3,6 al terzo mediamente. Si evidenziava una riduzione significativa tra gli anni 1 e 2 per entrambi i protocolli ($p=0,011$ per il T&E e $p=0,046$ per il PRN che utilizzava meno iniezioni al primo anno), ma non tra gli anni 2 e 3 ($p=0,667$ e $p=0,514$ rispettivamente). Lo studio del gruppo UK AMD EMR, il cui campione era soggetto perlopiù a un protocollo PRN, presentava una mediana di 5 iniezioni al primo anno, 4 iniezioni al secondo

Fig. 8

Grafico che mette in relazione il guadagno di lettere al primo anno rispetto alla baseline con il numero di iniezioni somministrate. I rombi neri rappresentano i singoli studi analizzati nella metanalisi di Kim et al, il rombo rosso rappresenta la posizione del nostro studio rispetto ad essi. La posizione corrisponde ad un numero medio di iniezioni pari a 5,2 al primo anno e un cambio medio di acuità visiva al primo anno pari a 4,7 lettere. Grafico modificato rispetto alla fonte. Fonte = Kim et al., 2016



e 4 al terzo. Come meglio evidenziato nel grafico nella figura 7, i nostri occhi hanno ricevuto una quantità minore di iniezioni che può aver inficiato i risultati. Il grafico in figura 7 illustra le differenze nel numero di iniezioni a 1, 2 e 3 anni nei vari studi sopra citati. Si nota subito la differenza tra il numero di iniezioni somministrate dal nostro studio I-macula (blu, in prima fila) e dagli altri studi PRN (seconda e terza fila) rispetto agli studi T&E (ultime due file). La differenza nell'outcome visivo può essere quindi giustificata con il differente numero di iniezioni, come d'altronde risultava già evidente dal confronto degli studi di real-life con gli studi clinici controllati MARINA¹³ e ANCHOR¹⁴: nella real-life gli occhi ricevono meno iniezioni e meno visite ed ottengono guadagni minori al 1° anno di follow-up.

Tuttavia per il numero di iniezioni che abbiamo somministrato nel primo anno, abbiamo ottenuto un miglioramento della AV più che discreto: può essere complice l'alta percentuale di occhi medio- e ipovedenti del nostro campione rispetto agli altri studi, ma la maggior parte degli studi che somministravano un numero di iniezioni uguale al nostro nel primo anno, ottenevano guadagni minori del nostro (Fig. 8). Anche lo studio di Kim et al evidenzia differenze geografiche negli outcome visivi all'interno della metanalisi:

osserva che il maggior aumento di AV nel primo anno, ed il miglior grado di mantenimento della AV acquisita al primo anno, avviene nelle regioni geografiche in cui si somministra il maggior numero di iniezioni (Australia=+7,8 lettere con 7,7 iniezioni, Nord America=+6,0 con 6,1 iniezioni, UK=+2,5 con 5,6 iniezioni, Europa continentale=+3,1 con 4,3 iniezioni). Se così fosse, si potrebbe dire che il numero di iniezioni sia un indicatore della prognosi a breve-medio termine insieme alla AVB. Una spiegazione alternativa al maggior successo dello studio di Gillies et al in termini di AV potrebbe essere la composizione demografica del campione, i sottotipi prevalenti e la differente AVB, fattore decisivo per un buon successo della terapia.

Risulta evidente che il campione I-macula ha un'età media alla baseline inferiore, ma ancor maggiore differenza si ha nell'acuità visiva alla baseline: il campione I-macula complessivo ha una AVB media di 49,4 lettere, più di 5 lettere inferiore agli altri studi con cui ci confrontiamo. Questa differenza è corroborata dalla presenza consistente di occhi ipovedenti (AVB \leq 35) alla baseline rispetto agli altri studi, soprattutto rispetto allo studio di Gillies et al (16% vs 23% di occhi con AVB \geq 70 e 27,8% vs 17% di occhi con AVB \leq 35). Ricordando che la AVB è un elemento chiave della potenzialità di recupero

del paziente, possiamo ipotizzare che la composizione demografica del campione abbia influito sui nostri outcome. Il disegno del nostro studio non ci consente di sapere quanti degli occhi del campione abbiano sviluppato un'atrofia dell'epitelio pigmentato retinico evidente all'OCT, ma lo spessore maculare centrale potrebbe essere un buon indicatore. Alcuni studi (CATT, SEVEN-UP) hanno analizzato l'incidenza di atrofia negli occhi in terapia considerando "anormalmente basso" un valore di SMC \leq 120 μ m ed hanno riscontrato una forte correlazione tra terapia iniettiva protratta e DMLE atrofica. Nessuno degli occhi del nostro campione aveva, al terzo anno, uno SMC <180 μ m. Può essere che il basso numero di iniezioni abbia salvaguardato anche gli occhi più a rischio di atrofia, ma può anche essere che il valore dello SMC sia stato diversamente misurato nel nostro studio rispetto agli altri o possa avere influito. Il database I-MaculaWeb registra i valori di spessore maculare di nove campi della macula e restituisce come valore di SMC la media dei valori, mentre il valore di 120 μ m, realmente basso per essere lo spessore medio di tutti i campi della macula, è stato ottenuto considerando il solo campo centrale, ovvero la foveola. Questo risultato è tuttavia coerente, perché per avere un calo del visus è sufficiente avere rarefazione degli strati retinici esterni, come lo strato dei fotorecettori. Tale strato può degenerare senza alterare in modo significativo lo spessore maculare. Lo spessore maculare centrale si mantiene ridotto in tutti e tre gli anni di follow-up con $p < 0,0001$, ovvero con una correlazione statisticamente significativa con la terapia iniettiva. Il visus invece, nonostante il controllo dello spessore maculare, diminuisce nel corso dei mesi.

Evidentemente vi è una degenerazione degli strati retinici che non va a modificare significativamente lo spessore maculare. Altri parametri considerati dagli studi presi in considerazione che sarebbe interessante prendere in esame ma che non è stato possibile per via del disegno del nostro studio sono:

- le cause di abbandono al follow-up, evento molto frequente negli studi di real-life, non analizzate dal nostro Centro per la natura retrospettiva dello studio e l'impossibilità nella real-life di interrogare ogni paziente sulle cause dell'abbandono
- la differenza della frequenza dei sottogruppi di DMLE-N nel campione, per quanto interessante viste le numerose argomentazioni circa la risposta al trattamento di ognuno di essi, non può essere analizzata in questa sede poiché i dati sul sottotipo sono molto disomogenei tra i vari studi.
- la segnalazione degli eventi avversi è essa stessa lacunosa nella real-life, dal momento che nel corso di uno studio si considerano eventi avversi tutti gli avvenimenti negativi che intercorrono nel periodo del follow-up, pertanto a volte non vengono segnalati perché il paziente non li correla con l'iniezione e non li riferisce, o perché il medico non li correla con l'iniezione, oppure li considera significativi in base a parametri di qualità e quantità variabili da studio a studio e da specialista a specialista, o li classifica in modo differente da altri medici, rendendo in ogni caso il dato non confrontabile.

CONCLUSIONI

A conclusione del nostro lavoro possiamo notare come un primo e fondamentale punto di contatto tra gli studi presi in esame è la concordanza sull'efficacia, soprattutto

negli occhi con AVB buona, della terapia iniettiva intravitreale nella prevenzione e nel rallentamento della perdita di visione, normale conseguenza della DMLE neovascolare non trattata.

Un secondo punto di contatto è il fatto che, in tutti questi studi, il grado di miglioramento della AV risultava massimo nel primo anno di trattamento e tendeva a decrescere nel corso degli anni successivi, a prescindere dal numero di iniezioni ricevute negli anni precedenti.

Un terzo punto di contatto è la distanza tra gli outcome ottenuti in studi di real-life e quelli ottenuti in contesti controllati come gli studi di fase III, rispondenti a precisi protocolli, e con popolazione altamente selezionata, quali ad esempio ANCHOR¹³ e MARINA¹⁴.

I nostri pazienti ottenevano, con un numero ridotto di iniezioni, un buon grado di protezione contro la perdita visiva grave rispetto agli studi internazionali di real-life, pur non potendo competere, a livello di risultati, con i trial clinici di fase III o con i risultati delle cliniche internazionali.

Dai dati in nostro possesso risulta evidente che lo stanziamento di maggiori risorse economiche, professionali, di maggiori spazi dedicati al trattamento di questa patologia all'interno delle Cliniche e degli Ospedali e la possibilità di iniettare il paziente già in sede di visita porterebbe a una riduzione dei tempi di attesa, del numero degli accessi per singolo paziente, in una riduzione del tempo medio di attesa tra prima diagnosi e primo trattamento iniettivo e quindi complessivamente in una ottimizzazione del servizio e degli outcome visivi che come abbiamo visto essere correlati al numero di iniezioni e alla tempestività dell'intervento.

Inoltre riteniamo che sarebbero necessarie

più campagne di prevenzione primaria e secondaria (informative e di screening). È possibile, infatti, che i pazienti con occhio controlaterale sano non si accorgano del deficit nella visione binoculare e tendano a trascurarlo più a lungo, giungendo a diagnosi con una AVB ormai molto deteriorata che ne pregiudica, come visto in tutti gli studi presi in considerazione, la prognosi a lungo termine. È anche possibile che i pazienti siano poco informati sul problema e tendano a sottovalutarlo o, al contrario, che sappiano di dover incorrere in cure invasive e prolungate e che questo scoraggi dall'effettuare visite. Infine riteniamo che serva una terminologia standard da adottare in tutti i Centri per comparare gli outcome tra studi di real-life. Il Consorzio Internazionale per le Misurazioni degli Outcome Sanitari (ICHOM) ha creato un set di misure di outcome standardizzate sulla base del consenso di esperti internazionali della DMLE. Adottandolo, si potrebbe aumentare la significatività e la qualità dei dati raccolti e la comparabilità con quelli delle altre cliniche. A questo scopo, un supporto come I-MaculaWeb, facilmente utilizzabile, raggiungibile e condivisibile, potrebbe essere un valido aiuto. Limite di questo studio è l'assenza di protocolli, essendo i dati presi in esame tratti dalla real-life, che sanciscano quali pazienti siano idonei allo studio e quali no, come avverrebbe in uno studio di fase 3. La decisione viene messa totalmente nelle mani del clinico e del paziente. Nel nostro caso il clinico è uno, di un solo Centro, quindi lo studio può riflettere il suo modus operandi personale e quello della popolazione specifica in oggetto. Nello studio FRB!, gli oftalmologi coinvolti nella decisione erano 27, provenienti da nazioni diverse aventi protocolli e sistemi

sanitari diversi (Australia, Nuova Zelanda, Svizzera).

Altri limiti sono la tendenza, da parte di ogni Centro, ad utilizzare standard di diagnosi differenti (non sempre nella real-life si seguono criteri diagnostici rigidi ed i risultati possono risultare difficili da comparare) e il fatto che il paziente non riceva sempre lo stesso farmaco (cambiare a volte la cadenza della somministrazione e la tipologia del farmaco non permette di capire se il nostro risultato sia perfettamente comparabile a quelli che studiano l'effetto di un singolo principio attivo). I punti di forza del nostro lavoro consistono nell'aver sempre utilizzato per la misurazione della AVB tavole ETDRS e nella durata del follow-up dei pazienti: 3 anni. Una quantità di tempo accettabile per fare previsioni sul medio-lungo termine. Questi follow-up non sono difficilmente raggiungibili negli studi di fase III poiché mantenere in atto uno studio è dispendioso e, più esso è lungo, più è probabile perdere parte dei pazienti durante il follow-up sia per abbandono sia per perdita dei requisiti di partecipazione allo studio. Riteniamo auspicabili ulteriori studi per approfondire le cause di abbandono al follow-up con lo scopo di minimizzarle; per trovare un approccio che consenta agli occhi con AVB buona di mantenere più a lungo la capacità visiva (dal momento che nonostante le iniezioni la AV tende a calare, una volta acquisito il guadagno iniziale, a prescindere dal numero di iniezioni somministrate); per esaminare se le correlazioni identificate tra sottotipo e prognosi visiva siano significative nella real-life.

BIBLIOGRAFIA

1. Wong CW, Yanagi Y, Lee WK et al. *Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis*. Prog Retin Eye Res 2016;53:107-139
2. Gillies MC, Walton R, Liang J et al. *Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: the Fight Retinal Blindness! Project*. Retina 2014;34:188-95
3. Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D et al. *Two-Year Outcomes of "Treat and Extend" Intravitreal Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. Ophthalmology 2015;122:1212-19
4. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V et al. *Two Year Outcomes of "Treat And Extend" Intravitreal Therapy Using Aflibercept Preferentially for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. Retina 2015;38(1):20-28
5. Essex RW, Nguyen V, Walton R et al. *Treatment Patterns and Visual Outcomes during the Maintenance Phase of Treat-and-Extend Therapy for Age-Related Macular Degeneration*. Ophthalmology 2016;123:2393-2400
6. Gillies MC, Campain A, Walton R et al. *Time to initial clinician-reported inactivation of neovascular age-related macular degeneration treated primarily with ranibizumab*. Ophthalmology 2015;122:589-94
7. Barthelmes D, Campain A, Nguyen P et al. *Effects of switching from ranibizumab to aflibercept in eyes with exudative age-related macular degeneration*. Br J Ophthalmol 2016;100:1640-45
8. Gillies MCA, Simpson J, Hunyor A et al. *Outcome and management differences between New South Wales and Victoria for treatment of age-related macular degeneration with anti-VEGF injections*. Clin Exp Ophthalmol 2015;43:108-109
9. Bonetto M, Nicolò M, Gazzarata R, Fraccaro P, Rosa R, Musetti D, Musolino M, Traverso CE, I-Giacomini M. *MaculaWeb: A Tool to Support Data Reuse in Ophthalmology*. IEEE J Transl Eng Health Med 2015 Dec 28;4:3800110

10. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D et al. *Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration - Data from an Observational Study*. *Ophthalmology* 2015;122:1837-45
11. Kim LN, Mehta H, Barthelmes D. *Meta analysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration*. *Retina* 2016;36(8):1418-31
12. Group, Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users. *The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity*. *Ophthalmology* 2014;121(5):1092-101
13. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. *Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. *N Eng J Med* 2006;355:1419-31
14. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. *Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. *N Eng J Med* 2006;355:1432:44

L'IMPORTANZA DELLA FORMULAZIONE NELLA SCELTA DI UN'ASSOCIAZIONE CORTICOSTEROIDE/ANTIBIOTICO PER USO OFTALMICO

Gabriella Massolini, Giorgio Marrubini

Department of Drug Sciences of the University of Pavia - Pavia

ABSTRACT

Obiettivo: verificare se in sei preparati ad uso oftalmico (Betabioptal® sospensione, Betabioptal® gel e Betabioptal® soluzione, Tobradex® sospensione e Cloradex® sospensione mutidose e monodose) contenenti una associazione corticosteroide/antibiotico, il tipo di formulazione (collirio in soluzione omogenea, in sospensione o gel oftalmico) condiziona la variabilità della concentrazione di principio attivo nella singola instillazione.

Procedure: applicazione di un protocollo standardizzato di agitazione del contenitore per verificare l'effetto della preparazione del medicinale sulla concentrazione nominale di principio attivo somministrata.

Risultati: le formulazioni soluzione e gel hanno mostrato un'ottima omogeneità di dose per singola goccia, con un tasso di recupero del corticosteroide in ogni singola goccia corrispondente al 100% del valore nominale, indipendentemente dalla procedura di agitazione adottata.

Al contrario, il tasso di recupero di tutte le quattro sospensioni analizzate è risultato molto variabile rispetto al valore nominale atteso e dipendente dalla procedura di agitazione del contenitore. Per tutte le sospensioni il tasso di recupero in assenza di agitazione, è del 10-20% inferiore rispetto al valore nominale atteso.

Conclusioni: la concentrazione di corticosteroidi nelle gocce ottenute da colliri in sospensione, è inferiore e meno uniforme rispetto a quella osservata nella gocce di formulazioni in gel e in soluzione omogenea.

INTRODUZIONE E OBIETTIVO

I corticosteroidi per via topica sono attualmente le molecole di scelta per il trattamento di patologie oftalmiche di varia natura con elevata componente infiammatoria quali le uveiti, episcleriti e scleriti ma anche per le congiuntiviti allergiche, le infiammazioni post-operatorie¹.

In Italia, sono attualmente commercializzate numerose specialità medicinali a base di corticosteroidi da soli o in associazione con antibiotici.

Le diverse formulazioni galeniche di questi principi attivi comprendono gel oftalmici, colliri in soluzione o in sospensioni.

**AUTORE
CORRISPONDENTE**
GABRIELLA MASSOLINI
Department of Drug
Sciences
University of Pavia
g.massolini@unipv.it

PAROLE CHIAVE
Colliri, Sospensioni,
Antinfiammatori, Antibiotici,
Formulazione

Nell'esperienza prescrittiva quotidiana il medico è portato a scegliere tra un gel e colliri fluidi (soluzioni e sospensioni) in funzione della patologia da trattare, ma considera generalmente indifferenti le forme galeniche in soluzione omogenea o in sospensione. La scelta da parte del medico della formulazione dunque è dettata dalle proprietà farmacologiche degli ingredienti della specialità medicinale: ciò equivale a dire che, in ultima analisi, il farmaco è prescritto pensando a quale corticosteroide e quale antibiotico siano più appropriati per la terapia del caso clinico in osservazione. Il ricorso alla sospensione può essere finalizzato a sfruttare le caratteristiche farmacocinetiche di una particolare molecola, legate ad esempio alla sua lipofilia; infatti principi attivi lipofili, quali ad esempio gli antinfiammatori steroidei con azione glucocorticoidale, possiedono caratteristiche chimico fisiche che favoriscono la penetrazione attraverso la cornea e l'assorbimento nelle strutture interne dell'occhio². Dal punto di vista tecnologico, la scelta di una formulazione a base di gel oftalmico assolve all'esigenza di maggior permanenza sulla superficie oculare del principio attivo, implicando un minor numero di applicazioni ed eventualmente di minor concentrazione del principio attivo stesso. Nel caso di soluzioni e sospensioni non esiste un razionale clinico terapeutico nel privilegiare una o l'altra in quanto le principali caratteristiche reologiche dei diversi prodotti realizzati in acqua, quali ad esempio la fluidità, sono del tutto sovrapponibili. La preferenza formulativa tra la realizzazione di un collirio in soluzione o in sospensione è invece determinata dalla solubilità in acqua dei principi attivi. Le sospensioni peraltro sono una scelta obbligata nella formulazione di prodotti contenenti principi attivi lipofili o poco solubili in acqua. Le sospensioni, infatti, sono costituite da una dispersione di un solido, generalmente ridotto in polvere finissima, in un liquido. Pertanto mentre nella soluzione il soluto è unito chimicamente al solvente, nella sospensione le

particelle restano disperse e non interagiscono chimicamente con la fase liquida. A differenza dei colliri in soluzione, che di solito sono preparati omogenei trasparenti, le sospensioni sono forme farmaceutiche torbide e opalescenti a causa della dispersione luminosa (effetto Tyndall) generata dalle particelle insolubili che costituiscono la formulazione. Le particelle di principio attivo nei colliri in sospensione inoltre hanno la tendenza a sedimentare sul fondo del contenitore creando in tal modo nel prodotto zone ad alta concentrazione di principio attivo e zone più diluite. Per tale ragione, nei colliri in sospensione si aggiungono agenti addensanti e surfactanti che hanno il compito di mantenere stabile la composizione del prodotto, ma ciò non risolve completamente il problema della disomogeneità intrinseca delle sospensioni e dunque è comunque fondamentale che il paziente agiti accuratamente il contenitore al fine di ottenere una distribuzione uniforme delle particelle di principio attivo in sospensione in ciascuna goccia di collirio prima dell'instillazione. È evidente che qualsiasi preparazione di un prodotto medicinale prima dell'uso, inclusa la banale agitazione meccanica di un flaconcino, può essere fonte di errori e perciò nella progettazione di una specialità medicinale occorre adottare il principio secondo cui non vi è alcuna certezza che il paziente effettui una meticolosa preparazione del farmaco prima del suo uso. Per questo motivo in ambito produttivo prevale la tendenza a formulare i prodotti oftalmici in soluzione omogenea piuttosto che in sospensione, in modo da garantire la stabilità del prodotto, e dunque la misura precisa della dose somministrata, senza dover fare affidamento sull'attenzione del paziente nell'agitare il contenitore della sospensione. Presso il Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Pavia abbiamo ritenuto interessante verificare se il fattore "formulazione galenica" (sospensione, soluzione e gel) poteva condizionare la variabilità della concentrazione di principio attivo nella singola instillazione.

Per questo scopo sono state analizzate alcune specialità a base dell'associazione corticosteroidi/antibiotici in commercio che rappresentano le tre tipologie di formulazioni galeniche oggi disponibili in farmacia. La quantità del principio attivo presente nelle singole gocce erogate dal contenitore è stata misurata e confrontata con il valore nominale indicato dal produttore, utilizzando un protocollo standardizzato di agitazione del contenitore pensato per verificare l'effetto di questo fattore sulla concentrazione nominale di principio attivo.

METODOLOGIA

Al fine di valutare l'influenza delle forme galeniche sulla concentrazione di principio attivo nella goccia erogata per instillazione del collirio abbiamo scelto di esaminare preparazioni oftalmiche di corticosteroidi associate ad antibiotici in forma di sospensione (multidose e monodose), gel e soluzione. Si è effettuato lo studio sulle seguenti sei preparazioni oftalmiche di corticosteroidi: tre sospensioni e un gel confezionati in multidose, una sospensione confezionata in monodose, una soluzione confezionata in multidose senza conservante, contenenti un corticosteroide con simile attività antinfiammatoria a lunga durata di azione (betametasone, betametasone-21-fosfato sodico o desametasone):

1. Betabioptal® sospensione (Betametasone 0.2 g/100 mL in flacone multidose 5 ml)
2. Tobradex® sospensione (Desametasone 0.1 g/100 mL in flacone multidose 5 ml)
3. Cloradex® sospensione (Desametasone 0.2 g/100 mL in flacone multidose 5 ml)
4. Cloradex® sospensione (Desametasone 0.2 g/100 mL in flacone monodose 0.4 ml)
5. Betabioptal® gel (Betametasone sodio 21-fosfato 0.13 g/100 mL pari a 0.1 g/100 mL di Betametasone, in flacone multidose da 5 ml)
6. Betabioptal® soluzione (Betametasone sodio 21-fosfato 0.26 g/100 mL pari a 0.2 g/100 mL

di Betametasone, in flacone multidose ABAK da 5 ml senza conservante)

Abbiamo valutato la concentrazione del corticosteroide in una goccia delle specialità sopraelencate di sospensione, gel o soluzione, analizzando la quantità di principio attivo mediante HPLC-UV.

Lo studio è stato eseguito utilizzando 2 lotti differenti per ogni specialità farmaceutica e per ogni tipo di confezionamento al fine di verificare ed escludere un eventuale effetto lotto. I flaconi di tutte le specialità farmaceutiche coinvolte nello studio sono stati conservati in posizione verticale, al riparo dalla luce diretta e alla temperatura di conservazione indicata sul foglietto illustrativo; nelle 48 ore antecedenti l'inizio dello studio i flaconi non sono stati spostati, né agitati.

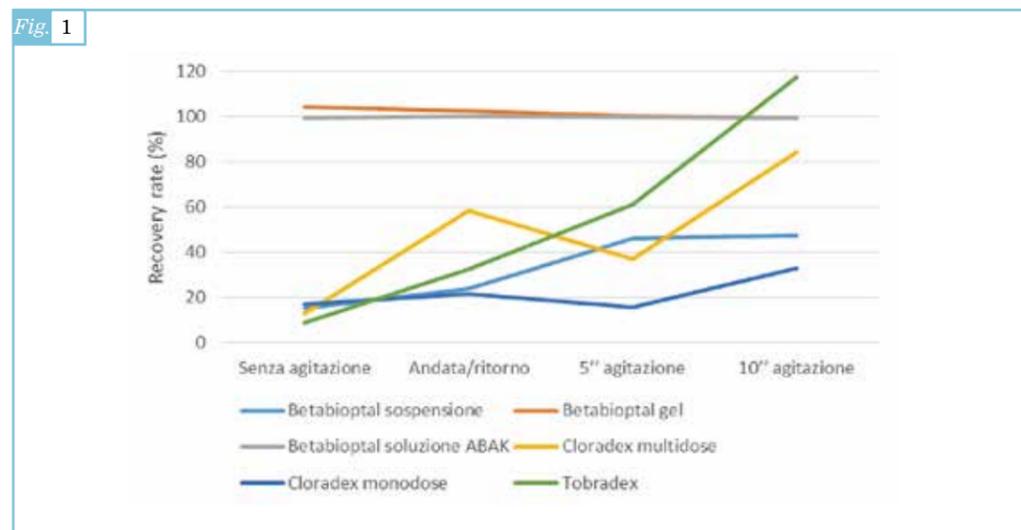
Al fine di valutare l'effetto dell'agitazione del contenitore sulla concentrazione di principio attivo nella singola goccia, le analisi sono state effettuate su campioni di gocce prelevate dai contenitori sottoposti ad uno dei seguenti procedimenti di agitazione:

- Nessuna agitazione del contenitore
- Un'agitazione andata/ritorno - dopo avere effettuato una singola agitazione manuale (andata/ritorno).
- Agitazione protratta per 5 secondi - dopo agitazione manuale per 5 secondi (2 movimenti/sec)
- Agitazione protratta per 10 secondi - dopo agitazione manuale per 10 secondi (2 movimenti/sec).

Sono state sottoposte all'analisi HPLC 4 gocce erogate e pesate singolarmente senza agitazione tra i prelievi, ma capovolgendo una sola volta il flacone.

I risultati delle analisi sono stati riferiti al valore teorico delle specialità farmaceutiche, ossia: 0.200g/100mL di betametasone, nella specialità medicinale Betabioptal® sospensione; 0.1315 g/100mL di betametasone sodio 21 fosfato, equivalenti a 0.100g/100mL di betametasone, nella specialità medicinali Betabioptal® gel

Fig. 1
Tasso di recupero del corticosteroide rilevato rispetto al valore nominale previsto in funzione del tipo di agitazione del contenitore.



multidose; 0.263g/100 mL betametasono sodio fosfato pari a 0.2g/100mL di betametasono nella specialità Betabioptal® soluzione; 0.200g/100mL di desametasono nelle specialità Cloradex® multidose e monodose; 0.100g/100mL di desametasono nella specialità Tobradex®. Questo ha permesso di calcolare il tasso di recupero per ogni formulazione ovvero il rapporto tra la concentrazione di corticosteroidi ottenuta dalle analisi cromatografiche e la concentrazione teorica di corticosteroide moltiplicata per 100.

RISULTATI

Sono state eseguite complessivamente 32 determinazioni per ciascuna specialità medicinale, corrispondenti a 4 gocce per ciascuno dei 2 lotti per ognuna delle 4 modalità di agitazione previste. Nella figura 1 sono riepilogati gli andamenti dei valori medi dei tassi di recupero del principio attivo in funzione delle 4 modalità di agitazione. I risultati mostrano un'ottima omogeneità di dose per singola goccia delle formulazioni soluzione e gel della specialità medicinale Betabioptal, con un tasso di recupero del corticosteroide in ogni singola goccia corrispondente al 100% del valore nominale,

indipendentemente dalla procedura di agitazione adottata. Al contrario, il tasso di recupero delle quattro sospensioni analizzate (Betabioptal, Tobradex e Cloradex, sia in monodose che multidose) è risultato estremamente variabile rispetto al valore nominale atteso e, come previsto, dipendente in misura rilevante dalla procedura di agitazione del contenitore. Per tutte le sospensioni valutate il tasso di recupero in assenza di agitazione, e dunque la dose somministrata, è risultata costantemente e notevolmente inferiore al valore nominale atteso, con valori compresi tra il 10% ed il 20%. Questi valori del tasso di recupero per tutte le sospensioni aumentano progressivamente all'aumentare del numero di agitazioni, ma anche dopo 10 secondi di agitazione non si raggiunge il tasso nominale atteso. La concentrazione di corticosteroidi nelle gocce delle sospensioni è quindi meno omogenea rispetto alla formulazione in gel e soluzione.

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio concordano con altre segnalazioni³⁻⁵ e dimostrano che le sospensioni di corticosteroidi sono caratterizzate da

una concentrazione di corticosteroide molto variabile per ogni goccia instillata. L'uniformità della concentrazione di principio attivo in ogni goccia di sospensione non sembra peraltro avvicinarsi ai valori nominali neppure applicando agitazione manuale protratta per 10 secondi prima del prelievo di farmaco (Fig. 1). Il problema dell'omogeneità della dose sembra, a nostro parere, legato prevalentemente alla forma galenica utilizzata, mentre si ritengono ininfluenti a tale proposito altri fattori quali il tipo di corticosteroide (desametasono o betametasono) o l'antibiotico associato (tobramicina o cloramfenicolo).

Alla luce di questi risultati acquisisce un'importanza fondamentale l'attenzione del paziente alla regolare agitazione del contenitore di una sospensione prima di ciascuna instillazione, infatti più il contenitore viene agitato più la goccia di sospensione tende a contenere la dose attesa nominale prevista dal produttore. In assenza di agitazione sufficiente, la sospensione risente del fenomeno della sedimentazione del principio attivo sul fondo del flacone che può determinare all'inizio della terapia una concentrazione minore di corticosteroide per ogni goccia instillata che tenderà però ad aumentare in funzione del tempo di utilizzo fino a superare il 100% della concentrazione necessaria alla fine del trattamento, quando il contenitore sarà quasi vuoto. Non si può pertanto escludere che questa variabilità caratteristica delle sospensioni possa determinare un'eventuale minore efficacia ad inizio trattamento (quando, in assenza di agitazione il tasso di principio attivo nelle gocce sarà molto inferiore al teorico previsto) ed un aumentato rischio di effetti indesiderati alla fine del trattamento (quando in assenza di agitazione il tasso di principio attivo nelle gocce sarà superiore al teorico previsto)³.

CONCLUSIONI

Questo studio dimostra che le specialità medicinali topiche a base di corticosteroidi

in associazione con antibiotici, preparate in forma farmaceutica di soluzione o gel (nella fattispecie Betabioptal soluzione in contenitore multidose Abak e Betabioptal gel) garantiscono una dose costante di principio attivo in ciascuna goccia instillata, indipendentemente dalle modalità di agitazione del contenitore prima dell'erogazione della goccia da instillare. Al contrario, analoghe specialità in forma farmaceutica di sospensioni non garantiscono la medesima omogeneità di dose di principio attivo nelle gocce e richiedono una protratta agitazione del contenitore, per ottenere una quantità di principio attivo che si possa almeno avvicinare al valore teorico previsto dal foglietto illustrativo. Nel caso in cui il medico prescriva una forma farmaceutica in sospensione è dunque importante istruire e sensibilizzare il paziente sulla necessità di agitare con cura il contenitore prima di ciascuna instillazione. Nell'incertezza sul livello di aderenza del paziente a tali raccomandazioni, sarebbe preferibile ricorrere a forme farmaceutiche di colliri in soluzione omogenea e gel che non richiedano l'agitazione del contenitore prima dell'uso.

BIBLIOGRAFIA

1. Kulkarni P. Steroids in ocular therapy. In: Zimmermann TJ et al. Editors. Textbook of Ocular Pharmacology 1997;61-74
2. Jaanus S, Cheetham J, Leshner G. Antiinflammatory drugs. In: Blaho K, Fiscella R, Holdeman N, Terry J, editors. Clinical ocular pharmacology fourth edition. 2002;265-303
3. Diestelhorst M, Kwon K, Süverkrüp R. Dose uniformity of ophthalmic suspensions. J Cataract Refract Surg 1998;24:672-773
4. Noury H, Viard C, Cambourieu C, Warnet JM et al. Quel choix pour un collyre de corticoïdes : solution ou suspension ? Journal Français d'Ophtalmologie 2011;34:691-96
5. Stringer W, Bryant R. Dose uniformity of topical corticosteroid preparations: difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% versus branded and generic prednisolone acetate ophthalmic suspension 1%. Clinical Ophthalmology 2010;4:1119-24

**POCHE GOCCE PER UN SOLLIEVO
IMMEDIATO**

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

o qualche ora di troppo al pc, allo smartphone o con le lenti a contatto per ritrovarsi con gli occhi rossi, gonfi, secchi o, al contrario, soggetti a lacrimazione eccessiva. In assenza di patologie particolari che richiedano una specifica terapia oftalmica, l'utilizzo di pratiche gocce oculari può rappresentare la soluzione immediata per i piccoli e grandi problemi che affliggono uno degli organi più delicati e importanti del nostro corpo. L'innovativo prodotto Visustrin Gocce Oculari risolve rapidamente questi e altri disturbi comuni grazie all'efficacia dei suoi principi attivi. L'estratto secco di Perilla allo 0,1% e la medesima concentrazione del Sodio ialuronato contenuti nel dispositivo medico di classe II, venduto esclusivamente in farmacia in confezione da dieci pratiche fiale monodose, inibiscono invece l'azione dei radicali liberi e hanno proprietà lubrificanti e umettanti.



La sinergia delle due sostanze - la Perilla con il suo elevato contenuto di polifenoli e il Sodio ialuronato, polimero polisaccaride a notevole biocompatibilità - unita alla particolare composizione quali-quantitativa, senza OGM né ingredienti di origine animale, è in grado di determinare un'azione antiossidante, rinfrescante e diluente. Grazie alle particolari caratteristiche dei componenti la formula del nuovo prodotto Visustrin si presenta a elevato comfort e generalmente ben tollerata: le gocce risultano di sicuro utilizzo anche contestualmente all'uso di lenti a contatto, riducendone il fastidio con una rapida azione antiossidante



che allevia arrossamento, secchezza e affaticamento. Specificamente indicato in caso di secchezza oculare, affaticamento, stress visivo e fastidio da LAC (lenti a contatto), Visustrin Gocce Oculari è una soluzione oculare dalle proprietà decongestionanti pensata per una terapia topica in grado di allontanare in tempi brevi i sintomi legati a fattori atmosferici (sole, vento, smog) o ambientali (fumo, schermi luminosi, lampade abbronzanti), al contatto con corpi estranei (polvere, sostanze irritanti, oggetti) e alle allergie stagionali.

Visustrin Gocce Oculari è un valido supporto per contrastare gli effetti di un uso eccessivo di computer e smartphone o dell'esposizione prolungata alla luce solare e artificiale, ma anche per alleviare i postumi da chirurgia refrattiva e per tamponare i fastidi derivanti da sindrome dell'occhio secco: una patologia oculare che, oltre i 50 anni di età, colpisce una quota sensibile di popolazione (5-35%) con un'incidenza maggiore nel genere femminile a causa delle oscillazioni ormonali tipiche della menopausa. Visustrin Gocce Oculari non richiede prescrizione medica e il sollievo

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



Visustrin® Collirio e Visustrin® Gocce Oculari sono prodotti di Pietrasanta Pharma S.p.A.
Via di Caprino 7
55012 Capannori LU
www.pietrasantapharma.it
info@pietrasantapharma.it

REVO FC - L'OCT MULTIFUNZIONE

Polyoftalmica presenta REVO FC il nuovo OCT/Retinografo combinato di Optopol.

REVO FC è il nuovo rivoluzionario strumento di Optopol Technology. OCT strutturale, AngioOCT, Biometro ottico, Retinografo e Topografo corneale. La grande esperienza di Optopol nella produzione di OCT ha permesso di offrire al mercato uno strumento di nuova generazione che moltiplica gli ambiti di applicazione anche ad altri esami oltre che OCT. Avere un retinografo integrato

all'OCT permette all'operatore di correlare istantaneamente il danno tomografico con una visione e analisi del fondo dell'occhio, per una diagnosi più precisa in vista di un'eventuale futura operazione. La biometria ottica OCT è l'ultima innovazione del campo, che rivoluziona la precisione delle misure biometriche; infatti l'OCT vede la depressione foveale e tutte le strutture

del bulbo oculare potendo fare misurazioni senza margine di errore. **REVO FC**, come tutta la gamma **REVO** di Optopol, è uno strumento totalmente automatizzato, l'operatore deve semplicemente premere il pulsante "start" per iniziare l'acquisizione. Lo strumento automaticamente eseguirà le scansioni OCT e l'esame del fundus in pochi secondi.



Lo strumento, di ultimissima generazione, permette scansioni in miosi di retina e disco ottico insieme ed in qualsiasi condizione ambientale, permettendo analisi di fovea e glaucoma su di un'unica scansione. L'acquisizione del segmento anteriore, anche questa in automatico, è effettuata senza nessuna lente accessoria per l'analisi pachimetrica, mentre per l'angolo

irido-corneale può effettuarsi su tutti e due gli angoli contemporaneamente in un'unica scansione. Come per tutta la gamma **REVO**, sono disponibili anche per il **REVO FC** i moduli Angiografia OCT, Biometria ottica OCT e Topografia corneale OCT. Optopol è l'unico produttore di OCT al mondo che attualmente permette ad un OCT una tale versatilità di utilizzo.

Per avere informazioni dettagliate o concordare una visione dello strumento si può contattare uno specialista di prodotto Polyoftalmica al n. 0521 64 21 26 oppure sul sito www.polyoftalmica.it





544	562 μm
606	276 ce
3089	3167 ce
324	316 μm^2
148	148 μm^2
46	47%
944	1439 μm^2
74	83 μm^2
40	46%

SPM-700

Proudly Made in Japan

SPM700

LA CONTA DELLE
CELLULE ENDOTELIALI
IN UN CLICK

SHIN-NIPPON
by **Rexxam**

- Misura completamente automatica
- Esame su apice corneale o scelta di 16 punti periferici
- Computer integrato con monitor touchscreen
- Mentoniera elettrica

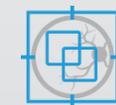


REVO FC
OCT | Fundus Camera

BY

OPTOPOL
technology

L'UNICO OCT MULTIFUNZIONE AL MONDO



i-TRACKING



BIOMETRY OCT



STRUCTURE & FUNCTION



HEMISPHERE GANGLION ANALYSIS



FULL AUTO



ANTERIOR WIDE



OCT CORNEAL TOPOGRAPHY



ANGIO OCT



FUNDUS CAMERA



GLAUCOMA ANALYSIS GCL & RNFL

optive®
ADVANCE

LA FORMULAZIONE
PIÙ COMPLETA

NELLA TECNOLOGIA¹
PIÙ AVANZATA

Rilascio di una
singola goccia²

Nessuna
contaminazione:
senza Purite²

HA + CMC
per un comfort
prolungato³⁻⁵

Eritrolo + Levocarnitina
per una vera
osmoprotezione⁶

PER I PAZIENTI
CON OCCHIO SECCO²

Bibliografia

1. Allergan Data on File - MDPF Container Closure System. 2. Optive Advance, Istruzioni per l'uso. 3. Aragona P, et al. Long term treatment with sodium hyaluronate containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. Br J Ophthalmol 2002;86(2):181-84. 4. Data on file Allergan, Inc. Protocol 10078X-001. 5. Garret et al. Carboxymethylcellulose Binds to Human Corneal Epithelial Cells and Is a Modulator of Corneal Epithelial Wound Healing. Investigative Ophthalmology & Visual Science, April 2007, Vol. 48, No.4. 6. Baudouin C, et al. Role of Hyperosmolarity in the Pathogenesis and Management of Dry Eye Disease: Proceedings of the OCEAN Group Meeting, THE OCULAR SURFACE / OCTOBER 2013, VOL. 11 NO. 4 / www.theocularsurface.com

Gli studi in questione si riferiscono ad Optive Fusion, avente la medesima composizione di Optive Advance, ad eccezione della presenza del conservante "Purite"

 **Allergan**
an AbbVie company

IT-OPT-2050024

Materiale ad uso esclusivo del medico. Optive Advance è un dispositivo medico CE.

