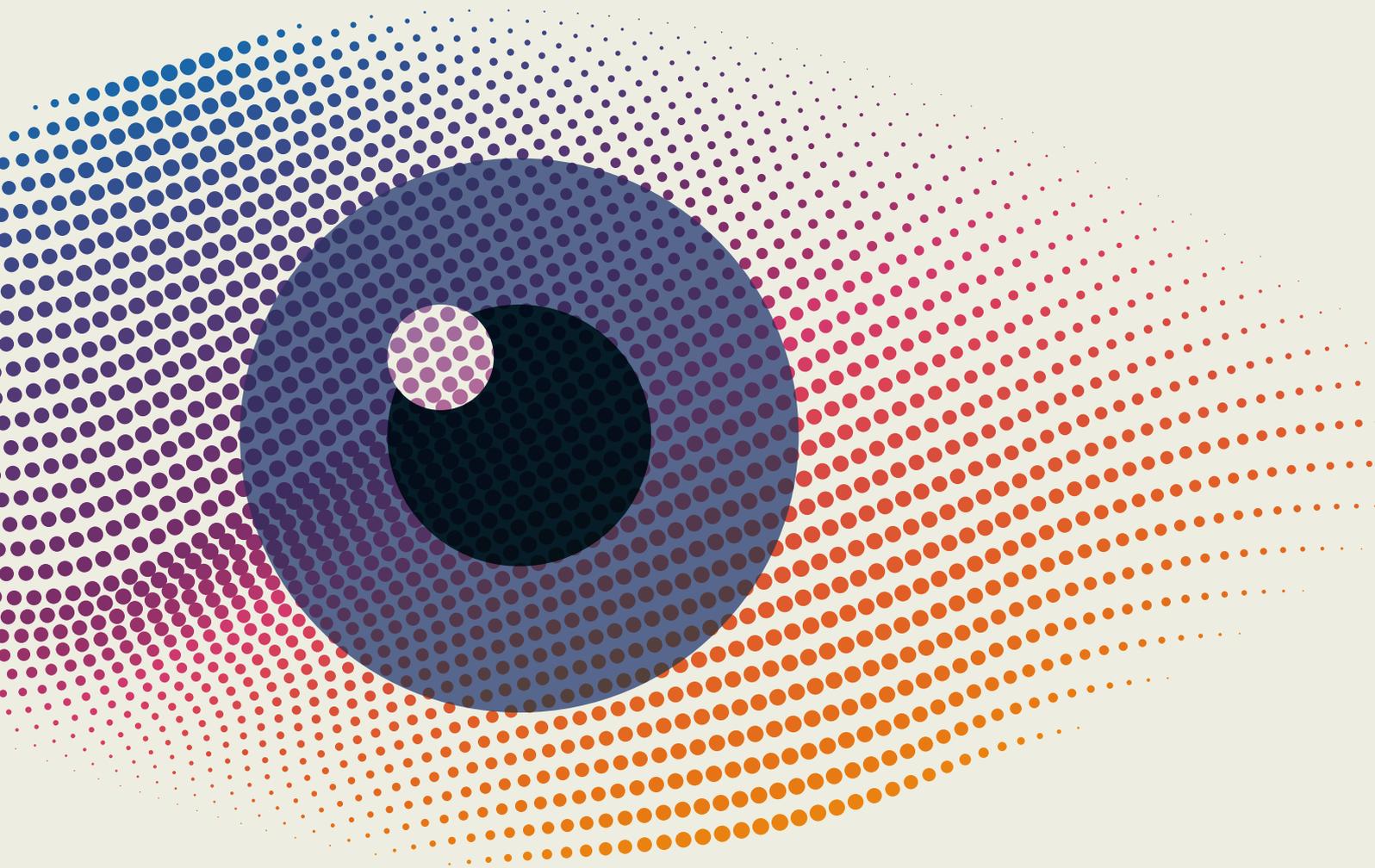


**31**

# **MACULOPATIE**

**PATOLOGIE CHE NON POSSONO  
ESSERE "TRASCURATE"**





I QUADERNI DI

quotidiano**sanità**.it

**31**

# **MACULOPATIE**

---

**PATOLOGIE CHE NON POSSONO  
ESSERE “TRASCURATE”**



**Quotidiano  
Sanità**  
*edizioni*

COLLANA

## I QUADERNI DI **quotidianosanità.it**

Supplemento a  
**quotidianosanità.it**  
Quotidiano online  
d'informazione sanitaria.

QS Edizioni srl  
Via Boncompagni, 16  
00187 - Roma  
Tel. (+39) 02.28.17.26.15  
info@qsedizioni.it  
iscrizione al ROC n. 23387  
iscrizione Tribunale di Roma  
n. 115/3013 del 22/05/2013

Direttore responsabile  
Cesare Fassari

Direttore editoriale  
Francesco Maria Avitto

Direttore generale  
Ernesto Rodriguez

I diritti di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento totale  
o parziale con qualsiasi mezzo sono  
riservati per tutti i Paesi.

Roma, dicembre 2020



**Quotidiano**  
**Sanità**  
*edizioni*

[www.qsedizioni.it](http://www.qsedizioni.it)  
[www.quotidianosanità.it](http://www.quotidianosanità.it)

---

## INDICE

**6    MACULOPATIE PATOLOGIE CHE NON POSSONO  
ESSERE “TRASCURATE”**

---

**12    UNA PATOLOGIA MULTIFATTORIALE E NON COMPLETAMENTE COMPRESA**  
**Giovanni Staurenghi** Direttore Uoc clinica oculistica Ospedale Sacco di Milano

---

**14    RETINOPATIA DIABETICA ED EDEMA MACULARE DIABETICO**  
**Federico Ricci** Responsabile del Centro diagnosi e cura Degenerazione Maculare Senile  
e Patologie Retiniche Cecitanti Uosd Patologie Croniche Degenerative Oftalmiche di Tor Vergata

---

**24    LE PROBLEMATICHE NELLA GESTIONE TERAPEUTICA DEL PAZIENTE  
CON MACULOPATIA IN EPOCA COVID-19**  
**Carla Danese** Dipartimento di Area Medica, Università degli studi di Udine  
**Paolo Lanzetta** Istituto Europeo di Microchirurgia Oculare IEMO, Udine

---

**32    BISOGNI TERAPEUTICI LEGATI ALLE PATOLOGIE DELLA RETINA**

---

**MACULOPATIE**  
**PATOLOGIE**  
**CHE NON POSSONO**  
**ESSERE "TRASCURATE"**



**Tante le criticità**, dal sistema di cure con accessi frammentati, diversi attori e differenti approcci, a una scarsa disponibilità di dati a livello epidemiologico ed economico, fino a ritardi tra prima diagnosi e inizio del trattamento farmacologico che possono portare a danni irreversibili alla vista dei pazienti con un deterioramento della autosufficienza e della qualità di vita.

Minore autosufficienza e un maggior isolamento con conseguenti problematiche di carattere clinico, economico e sociale.

**È questo lo status** di quanti perdono irreversibilmente la propria capacità visiva che si traduce in una riduzione del 60% della qualità di vita per le persone con cecità legale accertata.

Una vita quindi tutta in salita che si complica ancora di più quando si è anziani o affetti da patologia cronica: le principali cause di perdita irreversibile della capacità visiva sono infatti oltre alla cataratta e al glaucoma, la degenerazione maculare senile (DMS), patologia multifattoriale strettamente legata all'età e l'edema maculare diabetico (DME), una complicanza oculare legata al diabete. Queste ultime sono in costante crescita, da un lato per l'invecchiamento della popolazione dall'altro per la drammatica prevalenza del diabete in Italia e nel mondo. Anche se profondamente diverse, condividono alcune importanti sfide: dalla gestione terapeutica, al percorso organizzativo di presa in carico fino al burden economico. Aspetti che a tutt'oggi rischiano di generare non poche criticità se trascurati.

Sono infatti molteplici ed eterogenei i nodi al pettine: un sistema di cure che mostra accessi frammentati con diversi attori e differenti approcci alle patologie; una scarsa disponibilità di dati nazionali e locali a livello epidemiologico ed economico; ritardi tra

la prima diagnosi e l'inizio del trattamento farmacologico che possono portare a danni irreversibili alla vista dei pazienti con un conseguente deterioramento della autosufficienza e della loro Quality of Life.

E ancora, lunghe liste di attesa e difficoltà di accesso a visite oculistiche ed esami strumentali; difficoltà dei pazienti di aderire e rispettare schemi posologici difficili da seguire (alcune terapie possono richiedere trattamenti mensili) che mal si sposano con le esigenze di pazienti anziani e/o dei loro caregiver, ma anche con la capacità organizzativa delle unità di oculistica e delle strutture sanitarie più in generale.

Insomma, una matassa di criticità difficile da dipanare che l'emergenza sanitaria da Covid-19 ha reso ancora più ingarbugliata portando nei tre mesi successivi all'inizio della pandemia ad una riduzione del 25% degli interventi e delle visite oculistiche (circa 250 mila interventi e 3 milioni e mezzo di visite oculistiche cancellate o rimandate). E nei mesi successivi ad un ulteriore appesantimento del carico assistenziale e degli accessi.

Per fare il punto su queste patologie, informare stakeholder e cittadini e soprattutto capire come individuare soluzioni di governance che consentano di rispondere alle ne-

cessità diagnostico/terapeutico, Quotidiano Sanità, con il sostegno non condizionante di Allergan an AbbVie Company, ha organizzato un confronto tra esperti.

A puntare i riflettori sulle maculopatie **Fulvio Moirano**, esperto della sanità Regionale, **Giovanni Monchiero**, esperto di Management in Sanità, **Teresa Petrangolini** rappresentante/portavoce del vissuto del paziente, **Federico Ricci**, responsabile del Centro diagnosi e cura Degenerazione maculare senile e patologie retiniche cecitanti Uosd Patologie Croniche Degenerative Oftalmiche di Tor Vergata, **Giovanni Staurenghi**, Direttore Uoc clinica oculistica Ospedale Sacco di Milano e **Federico Spandonaro** esperto di Economia Sanitaria della Facoltà di Economia di Tor Vergata e Presidente Crea Sanità.

Sarebbe indispensabile rafforzare il collegamento con il territorio anche istruendo i medici di famiglia sulle patologie, sul rischio di ipovisione e cecità, sull'importanza di screening precoci

Un incontro dal quale è emersa con chiarezza la necessità di mettere mano con decisione all'organizzazione del sistema di cure a partire da un restyling del controllo delle liste di attesa e dare così priorità alle prestazioni fondamentali per preservare la vista. Servirebbero poi linee guida ministeriali per uniformare comportamenti e percorsi di cura e bisognerebbe attrezzare gli ospedali con sale intravitreali per poter trattare con continuità i pazienti. E ancora, sarebbe indispensabile rafforzare il collegamento con il territorio anche istruendo i medici di famiglia sulle patologie, sul rischio di ipovisione e cecità, sull'importanza di screening precoci. Infine, conoscendo da un lato i danni irreversibili che può subire la vista a causa di tali patologie e dall'altro dei benefici che una precoce presa in carico potrebbe invece portare, le prestazioni correlate andrebbero incluse nella lista di quelle con carattere di urgenza.

## NUMERI E COSTI

Se la DMS è per definizione una patologia dell'invecchiamento, la DME è correlata al paziente diabetico, per entrambe l'età è un fattore di rischio e i pazienti affetti stanno aumentando sensibilmente a causa dell'invecchiamento della popolazione. Sono quindi patologie in crescita, sulla cui ampiezza in Italia non vi è però certezza. Un primo gap che andrebbe colmato quanto prima per poter disegnare un'offerta di salute vincente.

Secondo recenti stime, in Italia, la forbice dei dati epidemiologici della DMS è molto ampia, si va da una prevalenza minima di circa 130 mila persone colpite a un massimo di circa 480 mila. Per quanto riguarda il diabete, ne sono attualmente affette approssimativamente 4 milioni di persone. Il 6.8% sviluppano DME: si stima quindi vi siano circa 200 mila persone con DME a rischio di cecità se non individuati e trattati per tempo.

Elevati anche i costi diretti ed indiretti: la malattia, impattando significativamente sulla qualità della vita dei pazienti e sulle attività più comuni, porta infatti ad una minore occupazione; spese ed oneri per il trasporto verso visite/cure; spese direttamente a carico dell'ipovedente e dei familiari. Ed anche per il Ssn essa produce costi ospedalieri, sia in termini di complicanze sanitarie che di costi dei servizi oftalmici generali. Si stima un costo annuale per paziente con DME (costi diretti ed indiretti) pari a 9.300 euro. E per il 2030 le stime indicano un ammontare pari a 3 miliardi di euro rispetto ai 2,9 calcolati nel 2020.

---

La scarsa aderenza alle terapie croniche è un tema cruciale in quanto compromette gravemente l'efficacia del trattamento

---

### I TRATTAMENTI

I **trattamenti** standard prevedono l'uso di agenti che inibiscono la neoangiogenesi (inibitori del VEGF), somministrati per via intravitreale (Ivt) quali ranibizumab, aflibercept e bevacizumab (utilizzato in off-label sulla base della L.648/96) che hanno cambiato il destino dei pazienti. Tuttavia, i regimi di trattamento attuali presentano diverse limitazioni a partire dal somministrazione mensile o comunque molto frequente e ravvicinato: sono richieste infatti numerose visite per le terapie e gli esami diagnostici di follow up con un conseguente onere elevato, potenzialmente ingestibile, per i pazienti e gli operatori sanitari che possono condurre a mancati appuntamenti e iniezioni evitate e quindi ad esiti visivi non ottimali). La scarsa aderenza alle terapie croniche è un tema cruciale in quanto compromette gravemente l'efficacia del trattamento, caratterizzandosi come un elemento critico per la salute della popolazione, sia dal punto di vista della qualità di vita ma anche dell'economia sanitaria. Eppure infatti quello che accade nella pratica clinica è che i pazienti DME ricevono un numero inferiore di iniezioni di anti-VEGF rispetto agli studi clinici, con conseguente riduzione di efficacia.

---

### PER ANDARE VERSO UNA MIGLIORE GESTIONE DEL PAZIENTE, ALMENO PER LA DME, SONO DISPONIBILI DA QUALCHE ANNO NUOVE TECNOLOGIE

**Si tratta** di steroidi intravitreali corticosteroidi somministrati per via intravitreale in sistemi a lento rilascio che rappresentano oggi un'opzione terapeutica sicura e di provata efficacia nella gestione di questa patologia cronica. Tra questi sistemi, sono approvati e rimborsati per il trattamento della DME l'impianto intravitreale biodegradabile di desametasone, che assicura un rilascio controllato del farmaco fino a 6 mesi, e l'impianto di fluocinolone acetone, che rilascia 0.2 µg di principio attivo al giorno per circa 36 mesi.

Le maggiori criticità? La spesa per farmaci anti-VEGF, terapia farmacologica di riferimento; lunghe liste di attesa per l'accesso alle iniezioni intravitreali e tempistiche tra la visita e l'inizio del trattamento. E ancora, visite frequenti (diagnostica, terapia, monitoraggio) e un burden su un paziente già affetto da multimorbilità che possono portare a una variabile aderenza alla terapia con rischio di esiti clinici non ottimali.

### ESPERTI A CONFRONTO

**"In Italia** non ci sono numeri esatti sull'incidenza di queste patologie e la prevalenza è variabile – ha spiegato Federico Ricci – aumenta proporzionalmente dopo i 60 anni e del 25% dopo i 65. Nel 2018 sono stati trattati 180 mila pazienti, ma il numero di pazienti affetti da questa patologie potrebbe essere sottostimato in quanto in alcune Regioni molti pazienti per motivi organizzativi e culturali rimangono esclusi dalla terapia. Alcune terapie dovrebbero essere dispensate ogni mese, ma secondo i dati dell'Osmed la media si attesta a 3,5 trattamenti annui nel primo anno. Inoltre, i pazienti in terapia ultra decennale a causa dell'allungamento della vita aumentano sempre di più e questo pone un problema di crescita negli accessi con un rischio ulteriore di under treatment".

Insomma, segnalano gli esperti, occorre una rivisitazione dell'organizzazione. Tutto va quindi ripensato. E con il Covid, ha aggiunto Giovanni Staurenghi lo scenario è peggiorato e la ripresa dell'attività a causa delle norme imposte per prevenire eventuali contagi non facilita l'accesso alle cure ed il rispetto delle schedule di trattamento. "C'è un gap tra il momento della diagnosi e l'inizio della terapia – ha detto – con pazienti rinviati tra i vari ambulatori: prima di accedere ad un Centro di riferimento tra visite oculistiche ed esami diagnostici possono passare anche molti mesi. Si creano così ipovedenti. Consideriamo inoltre che un paziente che accede in PS per una retinopatia raramente effettua contemporaneamente

esami diagnostici e trattamento".

Per Staurenghi bisogna mettere mano al piano nazionale delle liste attese: "Il primo step è cambiare il controllo delle liste di attesa e dare priorità a quanto che serve a preservare la vista. Dare priorità all'esame del fondo dell'occhio per la prima visita non ha senso perché non si previene un problema di ipovisione. Sono altre le visite e i trattamenti da controllare e valutare: le lista di attesa della cataratta sono una cosa, il paziente che deve sottoporsi a questo tipo di intervento, anche se questo viene rinviato a causa di lunghe liste d'attesa non va incontro ad una perdita irreversibile della vista, ma se ho alterazioni della retina la rapidità di intervento è fondamentale perché si va incontro ad una perdita irreversibile della vista".

In sostanza suggeriscono Ricci e Staurenghi è necessario ed urgente organizzare una rete di Centri di Maculopatia che consentano visite, trattamenti e controlli rapidi o "si corre il rischio non solo di non dispensare cure nei tempi giusti, ma anche di perdere i pazienti in mantenimento vanificando le cure e producendo pessimi risultati". Così come diviene sempre più necessaria l'implementazione di reti assistenziali per la presa in carico dei pazienti, in cui trovino adeguata armonizzazione funzionale le diverse strutture territoriali e ospedaliere di primo e secondo livello e i centri di eccellenza, identificati sulla base del dimensionamento e della tipologia di dotazione tecnologica, delle competenze professionali, dei volumi di attività e della dislocazione geografica.

C'è un gap tra il momento della diagnosi e l'inizio della terapia, con pazienti rinviati tra i vari ambulatori: prima di accedere ad un Centro di riferimento tra visite oculistiche ed esami diagnostici possono passare anche molti mesi

### RIVISITARE L'ORGANIZZAZIONE TERRITORIALE

**Insomma, occorre** un'urgente rivisitazione dell'organizzazione come hanno sottolineato anche Fulvio Moirano e Giovanni Monchiero.

“Le Maculopatie – ha detto Moirano – sono un tema che non è stato preso in considerazione con la stessa intensità di altre patologie a carico dell'anziano. È stato infatti sviluppato solo negli ultimi 10 anni con il caso Avastin Lucentis che ha concentrato l'attenzione solo sul costo. Sono invece tante le criticità che andrebbero affrontate: non c'è solo la tempestività della presa in carico, ma anche la necessità di una attenta valutazione dei carichi di lavoro e della quantità di ore dei servizi, aspetti che sono legati a doppio filo al tema degli organici, spesso sottodimensionati. C'è poi un altro nodo da sciogliere, ossia quello delle Reti: sono poco considerate. Eppure hanno un impatto rilevante sia in termini di salute che economici. Servirebbero inoltre farmaci con un ridotto numero di iniezioni per arrivare nel tempo a facilitare nella popolazione, in particolare quella anziana una continuità dei trattamenti”. Bisogna poi rivedere l'organizzazione dei percorsi assistenziali. “Oggi il territorio nella sua attuale strutturazione non è in grado attuare quella integrazione richiesta, non solo all'interno del Pdta diabetologico, ma anche in un'ottica di presa in carico globale unitaria delle persone con più patologie croniche, che spesso si trovano a dover seguire più Pdta”

Per Monchiero sono stati fatti molti progressi nella cura delle malattie, ma pochissimi nell'organizzazione del territorio e nella presa in carico: “Su questo tema non c'è nessuna visione, per questo credo che sia

giunto il momento di fare un sostanzioso intervento normativo sul territorio. Perché i cosiddetti modelli regionali territoriali, se escludiamo Veneto ed Emilia Romagna, si sono sviluppati pochissimo”. Occorre quindi intervenire in modo organico sul territorio “depositario della funzione di tutela che deve essere affidata al pubblico”.

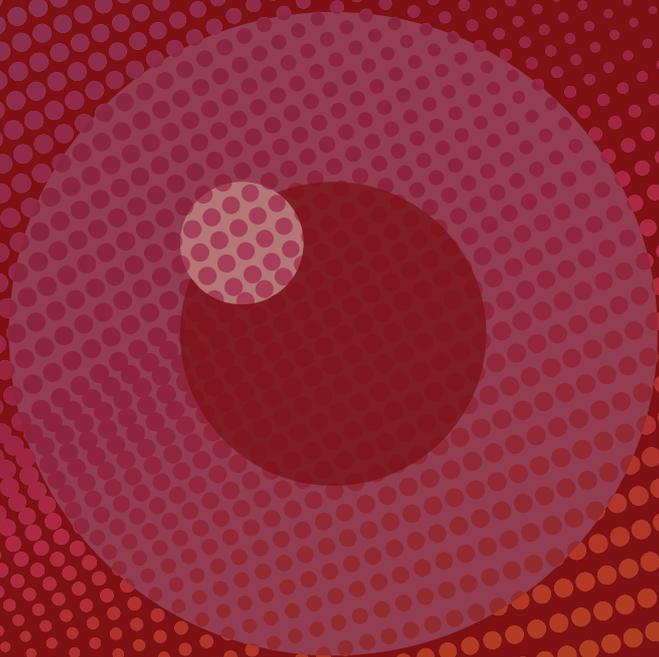
“I Medici di medicina generale – ha aggiunto – potrebbero essere gestiti bene dai Distretti o rinnovando le convenzioni o inserendoli a pieno titolo nei percorsi di presa in carico. Consideriamo poi che il privato sta mettendo in piedi la concorrenza, bisogna quindi gestire tutti i percorsi dei pazienti riportandoli nel pubblico al quale deve essere affidata saldamente la gestione. Ci si è poi concentrati sui costi non considerando mai quelli a discapito del sistema previdenziale e quelli, ben più alti, della cecità e ipovisione”.

In ogni caso l'ultima parola spetta ai pazienti che rivendicano una presa in carico globale. “C'è una forte determinazione tra i pazienti ad avere percorsi di cura ed equità di accesso adeguati – ha sottolineato Teresa Petrangolini – non c'è più un utente passivo con piccole associazioni territoriali. Il problema enorme è quello del percorso di cura da affrontare: le storie dei pazienti tra i sintomi e l'arrivo nei centri raccontano di tempi persi con pazienti rimpallati da uno specialista all'altro per arrivare tardi ai centri di riferimento. Ci sono pazienti che hanno il rapporto solo con il loro oculista non percependo l'esistenza di una rete. E chi non ha il caregiver è molto penalizzato. Tutti aspetti che non vengono presi in considerazione. Serve quindi una presa in carico globale. Ci sono anche problemi ad ottenere l'invalidità”.

Sono stati fatti molti progressi nella cura delle malattie, ma pochissimi nell'organizzazione del territorio e nella presa in carico

---

**UNA PATOLOGIA  
MULTIFATTORIALE  
E NON COMPLETAMENTE  
COMPRESA**



**Giovanni Staurenghi**  
Direttore Uoc clinica  
oculistica Ospedale Sacco  
di Milano

**La degenerazione maculare** senile è la principale causa di grave perdita della vista nelle persone di età pari o superiore a 65 anni nei paesi sviluppati. Negli Stati Uniti, circa il 6% degli individui di età compresa tra 65 e 74 anni e il 20% di quelli di età superiore ai 75 anni sono affetti da DMS. La patogenesi della degenerazione maculare senile è multifattoriale e non completamente compresa. È caratterizzata dalla comparsa di depositi sottoretinici focali chiamati “drusen” e da ispessimento e frammentazione diffusi della membrana di Bruch, accompagnati da una graduale degenerazione dei fotorecettori e delle cellule dell’epitelio pigmentato retinico, con conseguente progressiva scomparsa dei tessuti e quindi deterioramento dell’acuità visiva. L’evoluzione porta alla così detta “atrofia geografica” o “degenerazione maculare senile secca” che attualmente non ha terapia ma sono in corso studi clinici. Accanto a questa forma possiamo avere la “forma neovascolare” o “umida” in cui nuovi vasi crescono sotto la retina o all’interno della stessa. Poiché immaturi questi vasi sono maggiormente permeabili con formazione di edema intra e sottoretinico e la formazione, nelle fasi avanzate di cicatrici con conseguente riduzione permanente dell’acuità visiva.

Determina il 90% della grave perdita della vista. Studi epidemiologici suggeriscono che

l’AMD “umida” colpisce circa 11 milioni di individui negli Stati Uniti (Usa), con una prevalenza globale di 170 milioni. Si prevede che questi numeri aumenteranno a 22 milioni entro il 2050 negli Stati Uniti e la prevalenza globale a 288 milioni entro il 2040.

Per questa forma esistono terapie che vengono somministrate attraverso iniezioni all’interno dell’occhio ed in particolare nel vitreo (iniezioni intravitreali). Questi trattamenti possono essere utilizzati anche per gli edemi maculari secondari ad altre patologie come la retinopatia diabetica e le occlusioni vascolari.

La terapia è tanto più efficace tanto più è tempestiva riducendo così il deterioramento della retina.

Tuttavia il controllo ed il trattamento potrebbero essere su base mensile comportando un impegno anche dei parenti.

L’elevato numero di pazienti e le difficoltà organizzative di molti centri rendono sempre più difficile la corretta gestione delle terapie. L’utilizzo delle sale operatorie invece di ambienti dedicati come sale chirurgiche limitano il numero degli accessi giornalieri oltre a costi nettamente più elevati di gestione.

La ricerca è concentrata a trovare sempre nuovi farmaci o dispositivi che permettano un effetto più duraturo.

---

**RETINOPATIA  
DIABETICA  
ED EDEMA MACULARE  
DIABETICO**



**Prof. Federico Ricci**

Responsabile del Centro diagnosi e cura  
 Degenerazione Maculare Senile  
 e Patologie Retiniche Cecitanti  
 Uosd Patologie Croniche Degenerative Oftalmiche  
 di Tor Vergata

**La Retinopatia Diabetica (RD)** è una malattia caratterizzata dalla progressiva disfunzione del sistema vascolare retinico causata dalla **iperglicemia cronica** che si sviluppa in quasi tutti i pazienti con diabete. È la più comune complicanza microvascolare del diabete e rappresenta la **principale causa di cecità** nei paesi industrializzati **in età lavorativa**.

La retinopatia diabetica è una **“microangiopatia”** e condivide somiglianze con le alterazioni microvascolari che si verificano in altri distretti vascolari come reni, nervi periferici, piede e linfonodi.

A causa dell'aumento della prevalenza del diabete in tutto il mondo si prevede che anche la prevalenza della retinopatia diabetica in generale e delle forme di retinopatia pericolose per la funzione visiva (VTDR)<sup>1</sup> aumenterà notevolmente. Infatti se nel 2015 si stimava una prevalenza a livello globale

del 6% della popolazione pari a circa 415 milioni di pazienti diabetici le proiezioni al 2040 stimano la prevalenza della malattia diabetica al 9% con circa 642 milioni di persone affette. Non tutti i pazienti affetti da malattia diabetica presentano una retinopatia diabetica e non tutti i pazienti che hanno una retinopatia diabetica presentano deficit visivi. Si stima infatti che circa un terzo dei pazienti diabetici sia affetto dalla retinopatia e fra questi un terzo siano colpiti da una retinopatia pericolosa per la funzione visiva, caratterizzata in prevalenza (circa l'80%) da edema maculare. Ciò significa che 1 paziente diabetico su 10 presenta una forma di retinopatia che necessita di un intervento clinico-diagnostico o terapeutico (fig. 1)

Tali dati hanno ovviamente variano nel mondo in relazione alle diverse etnie, stili di vita, abitudini alimentari, patrimonio genetico etc.

Questo dato epidemiologico è molto im-

<sup>1</sup> VTDR: Vision Threatening Diabetic Retinopathy

Figura 1

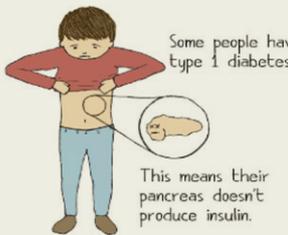


Figura 2

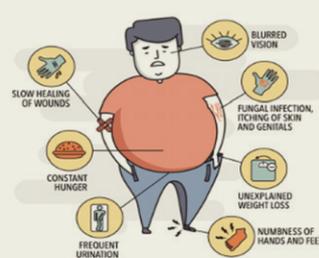
**TEMPISTICHE DI SCREENING**

I pazienti affetti da diabete di "Tipo 1" dovrebbero sottoporsi a screening annuali per DR a partire da 5 anni dopo l'insorgenza della loro malattia.

I pazienti con diabete di »Tipo 2« dovrebbero sottoporsi a un esame tempestivo al momento della diagnosi e successivamente almeno con cadenza annuale.



Some people have type 1 diabetes. This means their pancreas doesn't produce insulin.



BLURRED VISION  
FUNGAL INFECTION, ITCHING OF SKIN AND GENITALS  
UNEXPLAINED WEIGHT LOSS  
NUMBNESS OF HANDS AND FEET  
SLOW HEALING OF WOUNDS  
CONSTANT HUNGER  
FREQUENT URINATION

**TIPO UNO:** visita oculistica dopo 5 anni dalla diagnosi e poi almeno "annuale"

**TIPO DUE:** visita "immediatamente" dopo la diagnosi e poi almeno "annuale"

Figura 3

**GRAVIDANZA**

Le donne che sviluppano il "diabete gestazionale" (DG) non richiedono un esame oculistico durante la gravidanza e non sembrano avere un aumentato rischio di sviluppare DR durante la gravidanza.

Le pazienti diabetiche (DM) che rimangono in cinta devono essere esaminate nelle prime fasi della gravidanza che rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza / progressione della DR.



GD DM

I FIGLI DI DONNE CON DG HANNO UN MAGGIOR RISCHIO DI SVILUPPARE IL DM

**30%**  
SVILUPPERANNO UN DIABETE DI TIPO 2

portante e suggerisce l'esigenza di screening accurati nella popolazione diabetica al fine di intercettare e mettere "sotto osservazione" i pazienti prima che le complicanze della retinopatia possano portare a danni irreparabili della funzione visiva. Si stima che attualmente solo il 60% dei pazienti diabetici sia sottoposto a screening sistematici

per la retinopatia diabetica e le sue complicanze. Questa percentuale non entusiasmante varia inoltre in relazione alla efficienza dei sistemi sanitari nazionali e, come avviene nel nostro paese, regionali. Dal punto di vista pratico la raccomandazione che possiamo dare ai nostri lettori è che lo screening oculistico della retinopatia dia-

betica va effettuato immediatamente alla diagnosi della malattia diabetica di tipo 2. Per quanto riguarda i pazienti con diabete di tipo 1 normalmente passano almeno 5 anni per lo sviluppo della retinopatia, quindi l'indicazione allo screening non è pressante (Fig.2).

Un altro elemento importante è rappresentato dal diabete in gravidanza. Le donne che sviluppano il "diabete gestazionale" (DG) non richiedono un esame oculistico durante la gravidanza e non sembrano avere un

aumentato rischio di sviluppare DR durante la gravidanza.

Le pazienti diabetiche (DM) che rimangono in cinta devono essere esaminate nelle prime fasi della gravidanza che rappresenta un "fattore di rischio" per l'insorgenza e per la progressione della retinopatia diabetica e delle sue complicanze.

Peraltro i figli di donne che hanno manifestato un diabete gestazionale hanno un aumentato rischio di sviluppare nel tempo un diabete di tipo 2. (Fig.3)

## FATTORI DI RISCHIO PER LA RETINOPATIA DIABETICA

**Come abbiamo accennato** chiunque abbia il diabete può sviluppare retinopatia diabetica e circa un paziente su dieci ha questa complicanza in forma pericolosa per la funzione visiva.

Ci sono dei fattori di rischio noti che aumentano la probabilità dello sviluppo della retinopatia, alcuni "non modificabili" quali

la *durata del diabete* (maggiore la durata del diabete, maggiore è il rischio) l'*etnia* (*Afro-americani, Ispanici, Nativi americani o Asiatici del sud*) la *Pubertà*, altri modificabili quali lo scarso controllo della glicemia, valori della pressione sanguigna elevati, l'ipercolesterolemia, il fumo di sigaretta (fig. 3).

Figura 4

### RIDUZIONE DEL RISCHIO DI INSORGENZA O PROGRESSIONE DI RETINOPATIA DIABETICA

Il mantenimento di livelli normali di glucosio e di lipidi ed il controllo della pressione sanguigna riducono il rischio di sviluppo e / o progressione della retinopatia, pertanto i pazienti devono essere informati dell'importanza di mantenere buoni livelli di emoglobina glicosilata, colesterolo e trigliceridi sierici e pressione sanguigna.



CONTROLLO GLICEMICO

**HbA<sub>1c</sub>**: 7% o inferiore (6.5%)



CONTROLLO LIPIDI

**Colesterolo Totale** ≤ 200 mg/dL  
**Colesterolo LDL** < 100 mg/dL  
**Colesterolo HDL** ≥ 60 mg/dL  
**Trigliceridi (TG)** ≤ 150 mg/dl

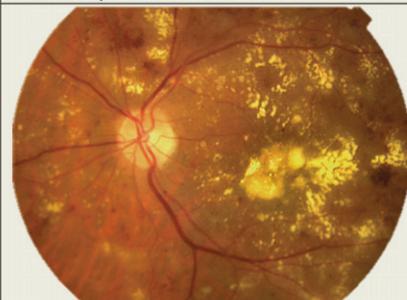


PRESSIONE SANGUIGNA

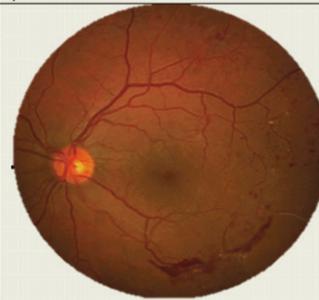
120/80 mmHg

### RETINOPATIA NON PROLIFERANTE E RETINOPATIA PROLIFERANTE

Retinopatia diabetica non proliferante. Prevalgono i fenomeni essudativi (edema maculare)



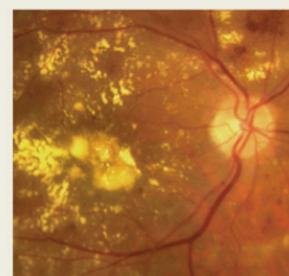
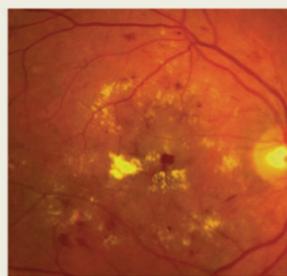
Retinopatia diabetica proliferante. Prevalgono i fenomeni ischemici ed emorragici e la proliferazione di neovasi



### EDEMA MACULARE DIABETICO (DME<sup>1</sup>)

L'edema maculare è definito come ispessimento della retina entro 2 diametri papillari dal centro della macula, derivato dalla rottura della barriera emato-retinica interna con conseguente diffusione e accumulo di componenti plasmatici nella retina circostante (essudati duri).

Contribuisce alla perdita progressiva della vista "alterando la relazione funzionale fra le cellule retiniche" e promuovendo una risposta riparativa infiammatoria.



Ci sono poi delle condizioni di rischio in qualche modo "programmabili" rappresentate dalla gravidanza e dalla chirurgia della cataratta.

È chiaro quindi che il controllo glicemico, dei livelli di lipidi plasmatici e della pressione arteriosa rappresentano il primo baluardo terapeutico delle complicanze oculari del diabete. Questa non è una affermazione di maniera ma è supportata da evidenze molto precise.

Si stima infatti che la riduzione dell'1% della emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>) equivalga ad una riduzione del rischio di insorgen-

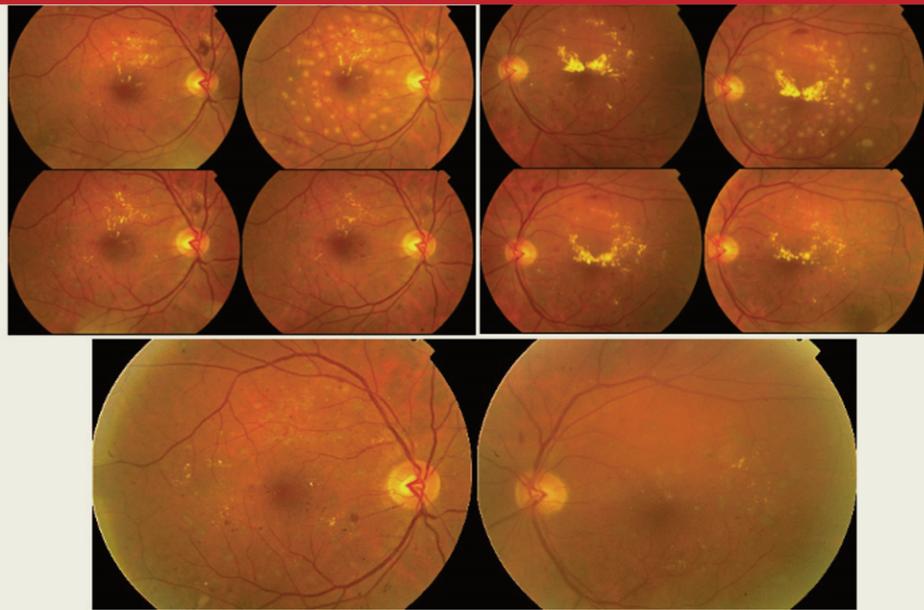
za di retinopatia del 40%, di progressione in una forma grave di retinopatia del 25%, della necessità di terapia laser del 25% ed infine di cecità del 15%.

Lo stesso vale per l'ipertensione arteriosa. La riduzione di 10 mmHg di pressione sistolica equivale approssimativamente ad una riduzione del rischio di progressione della retinopatia del 35%, di necessità di essere sottoposti a terapia laser del 35% ed infine di cecità del 50%.

Peraltro non basta curare alla perfezione la malattia diabetica e le sue comorbidità sistemiche per evitare la retinopatia e per tan-

Esempio di fotocoagulazione laser retinica con buon esito anatomico e funzionale (scomparsa della componente essudativa maculare dopo la terapia)

#### FOTOCOAGULAZIONE LASER RETINICA



to nel corso degli anni sono stati messe a punto diverse strategie terapeutiche volte a limitare, ed in alcuni casi a far regredire, i danni che la malattia diabetica apporta alla funzione visiva.

Attualmente gli strumenti a disposizione degli oculisti in questo ambito sono essenzialmente tre: la terapia laser, la terapia farmacologica intravitreale (con inibitori del VEGF e steroidi ritardo) e la chirurgia vitreoretinica.

Per comprendere tali strategie terapeutiche bisogna fare un passo indietro alla classificazione clinica della retinopatia diabetica. La patologia si presenta in due varianti non necessariamente l'una evoluzione dell'altra. Esse sono la *retinopatia diabetica non proliferante*, caratteristica dei pazienti con Diabete tipo II, spesso complicata da edema maculare, e la *retinopatia diabetica proliferante* che colpisce prevalentemente i pazienti portatori di Diabete di Tipo 1 ed è caratterizzata dalla presenza di neovasi (vasi anomali neoformati) che possono indurre

sanguinamenti nel vitreo e distacco retinico trattativo. La retinopatia proliferante si manifesta anche nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 come progressione della forma non proliferante.

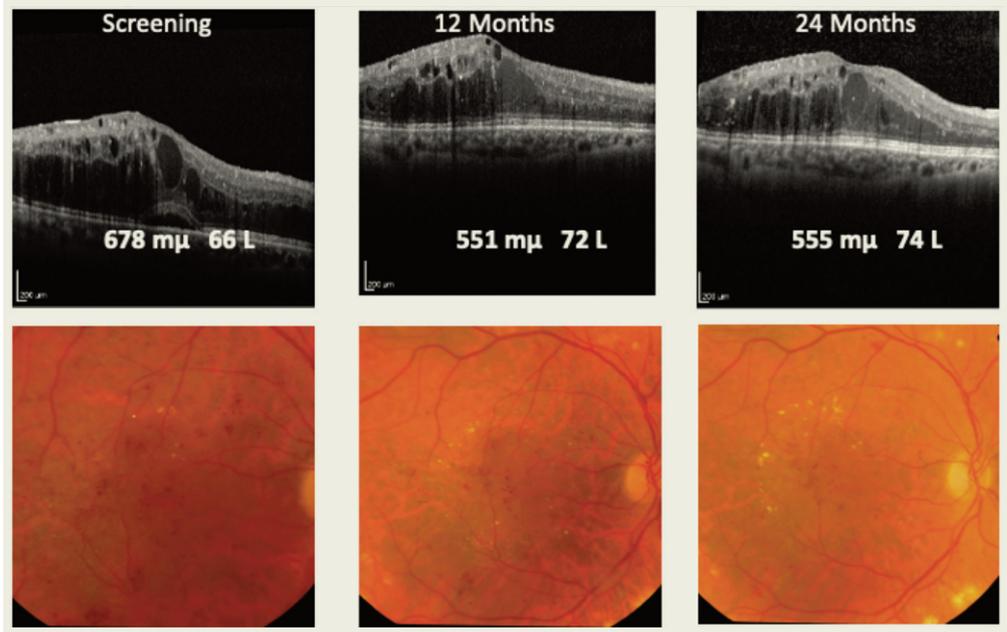
La forma non proliferante è caratterizzata da fenomeni essudativi che portano alla formazione di edema maculare diabetico (EMD), che rappresenta la causa di riduzione della acutezza visiva in questi pazienti. L'edema maculare consiste nell'accumulo di fluido e depositi lipoproteici all'interno della retina. Tale essudazione è dovuta alla perdita della impermeabilità dei vasi provocata dall'iperglicemia prolungata, cui segue il rilascio di una sostanza vasoattiva detta VEGF e da citochine infiammatorie.

La terapia dell'edema maculare diabetico si è basata per decenni sull'uso del laser, che ha rappresentato il comparatore per tutte le terapie innovative che sono state via via introdotte.

Attualmente l'uso del laser è limitato esclusivamente a particolari casi di edema in cui

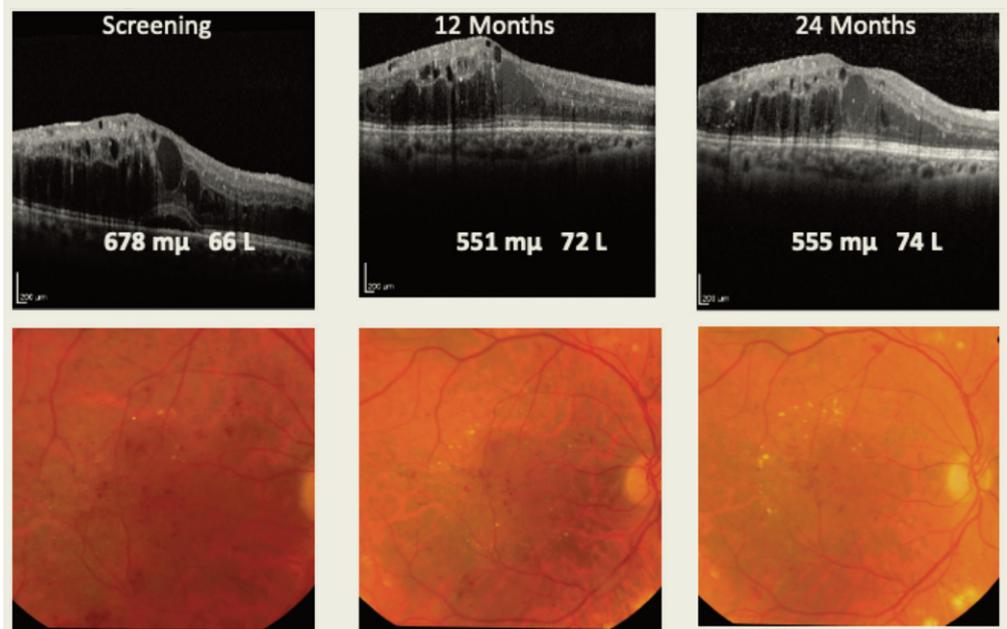
Dopo 24 mesi di terapia il Paziente mostra un edema maculare persistente all'OCT (figure in bianco e nero in alto) ed un incremento degli essudati duri (foto a colori)

#### ESEMPIO DI PAZIENTE NON RESPONDER ALLA TERAPIA CON INIBITORI DEL VEGF



A 24 mesi si evidenzia un completo riassorbimento del fluido retinico all'OCT (figure in bianco e nero in alto) ed una progressiva riduzione degli essudati duri (foto a colori)

#### ESEMPIO DI PAZIENTE "RESPONDER" ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA



è possibile evidenziare con precisione limitate aree con alterazioni vascolari responsabili dei fenomeni essudativi che non interessano il cenro della macula. Il laser viene comunque utilizzato come “terapia di recupero” in caso di fallimento parziale o totale della terapia farmacologica.

La terapia laser maculare infatti, in mani esperte, permette il conseguimento di buoni risultati in caso di edema maculare “focale”. Il principale inconveniente della terapia laser è che può non essere efficace in un gran numero di pazienti. Nella maggior parte dei casi trattati il beneficio consiste

nell’arresto della progressione della perdita visiva (in circa il 50% dei casi) e solo in una piccola percentuale di casi (10-20 %) si ha un consistente miglioramento della acuità visiva.

Per tale motivo attualmente la terapia laser è stata quasi completamente soppiantata dalle terapie farmacologiche ed usata come complemento di queste in caso di scarsa risposta.

Il laser rimane peraltro la terapia “fondamentale” della retinopatia diabetica proliferante.

## LA TERAPIA INTRAVITREALE CON GLI INIBITORI DEL VEGF

**Numerosi studi clinici** controllati hanno dimostrato in modo non controvertibile che l’iniezione intravitreale di inibitori del VEGF è in grado di ottenere risultati terapeutici anatomici e funzionali migliori della terapia laser nell’edema maculare diabetico.

Gli studi registrativi RISE e RIDE negli Stati Uniti e RESTORE in Europa hanno permesso di registrare il Ranibizumab (Lucentis) per questa indicazione terapeutica. Analoghi studi (VISTA e VIVID) hanno dimostrato qualche anno dopo la medesima superiorità terapeutica di Aflibercept (Eylea) nei confronti del laser per l’edema maculare diabetico. Uno studio indipendente successivo (Protocol T) svolto dal DRCR-Net negli Stati Uniti ha dimostrato che un altro inibitore del VEGF non registrato (off-label) per tale indicazione, il Bevacizumab (Avastin) è efficace e sicuro nell’edema maculare diabetico.

Il Protocol T studio comparativo pianificato per valutare quale dei tre inibitori del VEGF fosse il più efficace fra Aflibercept, Ranibizumab e Bevacizumab, oltre a dimostrare la superiorità dell’Aflibercept ha an-

che confermato che per tutti e tre i farmaci erano richieste nei due anni coperti dallo studio un notevole numero di terapie intravitreali: 9 nel primo anno e circa 4 nel secondo. Lo studio ha inoltre dimostrato che in una percentuale variabile fra il 37 ed il 56% dei pazienti, in relazione al farmaco usato, era stata necessaria una terapia laser di recupero per gestire nel modo migliore l’edema maculare. Lo studio quindi oltre a dimostrare l’efficacia degli inibitori del VEGF nel DME ne ha mostrato anche i limiti consistenti nell’elevato numero di iniezioni da somministrare e dalla presenza di una consistente percentuale di pazienti non totalmente rispondenti agli anti VEGF.

Ma il vero tallone di Achille della terapia con inibitori del VEGF è correlato al fatto che è quasi impossibile nella comune pratica clinica somministrare un numero di dosi pari a quelle utilizzate negli studi clinici controllati (da 13 a 24 in due anni in relazione al farmaco ed alle strategie di somministrazione) con conseguente riduzione dell’efficacia della terapia rispetto a quella dimostrata nei diversi trials.

Una alternativa pragmatica alla terapia con gli inibitori del VEGF è rappresentata dagli steroidi ritardo. Attualmente sono in commercio due preparati steroidei a lento rilascio registrati per la cura dell'edema maculare diabetico: il desametasone (Ozurdex) ed il Fluocinolone Acetonide (Iluvien). Il razionale dell'impiego di tali farmaci è basato sulle evidenze che nella patogenesi dell'edema maculare diabetico vi sia una rilevante componente infiammatoria.

L'Ozurdex è stato registrato per il DME in seguito allo studio registrativo MEAD che ne ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza. Lo studio ha dimostrato che ripetendo la terapia con cadenza semestrale la percentuale di pazienti con DME che mostravano un consistente incremento della acutezza visiva era il doppio rispetto al gruppo di controllo. Tali risultati venivano ottenuti mediamente con 5 impianti di Ozurdex in tre anni.

Il principale limite della terapia risiede nel fatto che una notevole percentuale di pazienti trattati con lo steroide hanno sviluppato cataratta (circa 60%) di pertinenza chirurgica. I risultati migliori dal punto di vista funzionale sono stati ottenuti nei pazienti pseudofachici (già operati di cataratta in precedenza). Un altro inconveniente del farmaco è stato che una modesta percentuale di pazienti ha sviluppato un aumento patologico ma transitorio della pressione oculare, che è rientrato in seguito a terapia medica in prevalenza (20%) e chirurgica in casi isolati.

Per tali motivi Ozurdex è indicato nei pazienti portatori di una riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME) in pazienti pseudofachici e in pazienti che hanno manifestato una risposta insufficiente o siano inadatti alla terapia con inibitori del VEGF che rimane la prima scelta. Il farmaco è inoltre controindicato in pazienti con glaucoma non controllato.

Il principale vantaggio della terapia con Ozurdex è rappresentato dalla capacità di ridurre in modo consistente il *burden* della terapia normalmente correlato all'uso degli inibitori del VEGF. Infatti il numero di accessi ai reparti di cura per i pazienti in terapia con Ozurdex è di circa 2-3 l'anno, mentre con gli inibitori del VEGF ne sono richiesti almeno 7 o più.

La riduzione degli accessi in ospedale per la somministrazione della terapia rappresentata in questo particolare momento storico dominato dalla contrazione delle prestazioni specialistiche dovuta alla pandemia da COVID un plus non indifferente. La cadenza quadrimestrale / semestrale della terapia con desametasone ritardo riduce notevolmente lo stress in questa particolare fascia di pazienti caratterizzati da estrema fragilità e dalle notevoli comorbidità di carattere sistemico si associano alla malattia diabetica. La terapia con steroidi ritardo è inoltre particolarmente indicata nei pazienti con elevato rischio di ripetizione di eventi tromboembolici arteriosi (Ictus ed infarto miocardico) che sono stati esclusi dai trials registrativi con gli inibitori del VEGF per motivi precauzionali.

Un altro elemento a favore della terapia con steroidi ritardo è rappresentato dal fatto che non ci sono differenze fra i risultati ottenuti nei trials rispetto a quelli ottenibili nella comune pratica clinica, in quanto la frequenza di somministrazione non rappresenta un elemento determinante come invece accade nella terapia con gli inibitori del VEGF.

Una ulteriore possibilità terapeutica per il DME nell'ambito degli steroidi è rappresentata dal Fluocinolone Acetonide (Iluvien). Tale farmaco è stato registrato in seguito ai risultati dello studio FAME che ne ha dimostrato le possibilità terapeutiche e gli effetti collaterali. Iluvien è un farmaco che viene iniettato con cadenza triennale in caso di edema maculare diabetico refratta-

---

I risultati migliori dal punto di vista funzionale sono stati ottenuti nei pazienti pseudofachici

rio alle altre terapie. Essendo il farmaco estremamente catarattogeno può essere somministrato, come da indicazioni, esclusivamente a pazienti pseudofachici. L'uso di Iluvien ha inoltre indotto in una elevata percentuale di casi un ipertono che ha richiesto terapia chirurgica per cui è controindicato nei pazienti con glaucoma. Essendo una preparazione farmacologica ad elevata tecnologia ( si tratta di un microscopico cilindro metallico che rilascia piccolissime quantità di farmaco costantemente nel tempo) presenta un costo estremamente sostenuto. Tali caratteristiche ne fanno un farmaco poco maneggevole ma che presenta una indubbia utilità nella gestione di casi refrattari alle terapie convenzionali. In conclusione la terapia dell'edema maculare diabetico ha visto negli ultimi anni progressi notevolissimi. Siamo infatti passati dalla limitazione della progressione del danno retinico ottenibile con la terapia laser al

miglioramento della funzione visiva che rappresenta un obiettivo alla portata della maggior parte dei pazienti in terapia con gli inibitori del VEGF. Tali farmaci hanno inoltre dimostrato una notevole efficacia anche nel controllo della progressione della retinopatia diabetica stessa ed hanno rivoluzionato l'approccio terapeutico tradizionale a tale patologia. L'efficacia di tali farmaci è peraltro indissolubilmente correlato alla elevata frequenza di somministrazioni intravitreali necessarie per garantire dell'effetto terapeutico nel tempo. L'uso di steroidi ritarda rappresenta pertanto, soprattutto in questa fase pandemica, una preziosa alternativa terapeutica che permette un buon controllo dell'edema maculare diabetico diminuendo il numero di accessi nei reparti di cura con grande vantaggio dei pazienti, dei caregivers, delle strutture e degli operatori sanitari impegnati nella cura delle maculopatie.

---

**LE PROBLEMATICHE  
NELLA GESTIONE  
TERAPEUTICA  
DEL PAZIENTE  
CON MACULOPATIA  
IN EPOCA COVID-19**

A stylized graphic of a human eye, rendered in shades of orange and red, positioned in the lower-left quadrant of the page. The eye is shown in profile, with the iris and pupil clearly defined. The background of the entire page is a solid dark red color.

**Carla Danese**  
Dipartimento di Area  
Medica, Università degli  
studi di Udine

**Paolo Lanzetta**  
Istituto Europeo  
di Microchirurgia Oculare  
IEMO, Udine

### **DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ IN FORMA NEOVASCOLARE**

La degenerazione maculare legata all'età nella forma neovascolare (nAMD) è la principale causa di cecità legale non reversibile nella popolazione con più di 50 anni. Ha un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti affetti. Il calo dell'acuità visiva, accompagnato da metamorfopsie e scotoma centrale, porta infatti ad un peggioramento della qualità di vita di entità paragonabile a quello che si verifica a seguito di invalidanti patologie oncologiche e neurologiche.

Fino a pochi anni fa, le terapie utilizzate erano la fotocoagulazione laser e la terapia fotodinamica. La svolta nella terapia della nAMD è stata determinata dall'introduzione del trattamento con iniezioni intravitreali di anti VEGF (vascular endothelial growth factor). I farmaci utilizzati sono bevacizumab (off-label), ranibizumab e aflibercept. Possono essere utilizzati diversi schemi di trattamento: regime fisso, pro re nata, treat and extend. Indipendentemente dal regime di trattamento, è sempre opportuno eseguire una fase di induzione, che consta di iniezioni mensili di anti VEGF fino al raggiungimento del massimo risultato anatomico (spessore retinico centrale, assenza di fluido intraretinico o sottoretinico) e/o funzionale (acuità visiva). La tempistica dei trattamenti successivi dipende dal regime che si sceglie di seguire e dai risultati anatomici e funzionali ottenuti. Il regime fisso prevede tre iniezioni mensili, seguite da successivi trattamenti a cadenza mensile, bimestrale, o trimestrale a seconda del farmaco utilizzato, per una durata totale di uno o due anni. Il regime pro re nata, invece, si avvale dell'utilizzo di tre iniezioni mensili per la fase di induzione, seguite da visite di monitoraggio mensili, durante le quali valutare l'eventuale necessità di effettuare nuove iniezioni. Tale trattamento permette di gestire in maniera individualizzata i pazienti affetti da nAMD ottenendo risultati validi

in termini anatomici e funzionali e al contempo ottimizzando il numero di iniezioni a cui sottoporre ogni paziente. Infine, il regime treat and extend permette di prolungare progressivamente l'intervallo di tempo tra i trattamenti, fino al raggiungimento di un intervallo massimo di 12-16 settimane a seconda del farmaco utilizzato, qualora non siano evidenti segni di riattivazione della malattia. In caso contrario, l'intervallo tra i trattamenti viene ridotto. Tale regime di trattamento, se ben applicato, riduce il numero di visite di monitoraggio e ottimizza il numero di iniezioni intravitreali.

Gli studi registrativi hanno dimostrato che i migliori risultati dal punto di vista anatomico e funzionale si ottengono mediante uno schema di trattamento fisso con iniezioni mensili. Il trattamento fisso a cadenza trimestrale, invece, non appare adeguato a controllare la malattia nella maggior parte dei casi. Il regime di trattamento pro re nata, se correttamente applicato, consente di ottenere risultati paragonabili a quelli raggiungibili con lo schema fisso mensile o bimensile. Le prime tre iniezioni, infatti, consentono di ottenere un buon risultato anatomico e funzionale, mentre le frequenti visite di monitoraggio permettono l'immediato riconoscimento di eventuali recidive. Purtroppo l'esperienza clinica ha dimostrato che con questo tipo di regime venga spesso somministrato un numero insufficiente di trattamenti. Validi risultati possono anche essere ottenuti mediante il regime treat and extend, che permette, una volta ottenuta la massima acuità visiva possibile, di allungare gli intervalli tra controlli e trattamenti successivi qualora il paziente manifesti segni di stabilità al momento del monitoraggio. Lo schema treat and extend rappresenta un buon compromesso tra un regime individualizzato pro re nata e uno schema di trattamento ad intervallo fisso. I risultati degli studi registrativi sono paragonabili a quelli ottenuti con l'esperienza

La tempistica dei trattamenti successivi dipende dal regime che si sceglie di seguire e dai risultati anatomici e funzionali ottenuti

clinica. La corretta gestione del paziente con nAMD necessita anche di una adeguata valutazione del quadro clinico, avvalendosi sia dell'esame di misurazione dell'acuità visiva sia dell'indagine con tomografia a coerenza ottica (OCT) e della loro corretta interpretazione per guidare i trattamenti soprattutto nel caso dei regimi pro re nata e treat and extend. Inoltre l'angiografia con fluoresceina e verde d'infrafrancina hanno un ruolo ancora rilevante in momenti specifici del percorso diagnostico terapeutico.

### EDEMA MACULARE DIABETICO

L'edema maculare diabetico (EMD) è la più comune retinopatia determinante calo visivo nei pazienti diabetici. La prognosi visiva di questi pazienti è cambiata con il tempo, grazie all'introduzione di nuove strategie terapeutiche. In passato, la terapia dell'EMD si basava esclusivamente sui trattamenti con laser focale/a griglia, e aveva come obiettivo primario la prevenzione di un ulteriore calo visivo. L'introduzione dei farmaci anti VEGF, somministrati per via intravitreale, ha costituito un punto di svolta anche in questa patologia, permettendo non solo il mantenimento dell'acuità visiva del paziente, ma anche il suo miglioramento. I trial clinici hanno dimostrato che il trattamento con iniezioni intravitreali di anti VEGF porta a risultati migliori, in termini di acuità visiva, rispetto alla terapia con laser: essi sono dunque diventati il gold standard terapeutico per pazienti affetti da EMD. I farmaci anti VEGF attualmente utilizzati per la terapia dell'EMD sono ranibizumab, aflibercept, bevacizumab (off-label, autorizzato solo in caso di acuità visiva pari a 20/40 o migliore). Paragonando l'efficacia dei tre farmaci utilizzati secondo uno schema pro re nata, un trial clinico randomizzato ha di-

mostrato che non vi sono differenze qualora l'acuità visiva sia pari o migliore a 20/40. Quando, invece, tale valore è pari o inferiore a 20/50, durante il primo anno di trattamento aflibercept produce migliori risultati rispetto agli altri due farmaci. Durante il secondo anno, invece, aflibercept e ranibizumab producono risultati paragonabili, mentre bevacizumab porta a un miglioramento di minore entità. I regimi di trattamento potenzialmente applicabili sono gli stessi già discussi per la nAMD, così come le problematiche relative alla loro applicabilità nella pratica clinica quotidiana. Anche in questo caso, così come per la nAMD, gli studi clinici hanno mostrato una superiorità dei regimi di trattamento fissi, nell'ambito dei quali non è stata dimostrata differenza tra uno schema iniettivo mensile e uno bimensile. Per quanto riguarda, invece, gli altri regimi di trattamento, gli studi clinici che hanno portato all'approvazione di tali farmaci hanno mostrato la non inferiorità di un regime treat and extend rispetto ad un regime di trattamento pro re nata. A tal proposito, gli esiti degli studi effettuati sulla reale pratica clinica sono tuttavia discordanti, verosimilmente a causa dell'utilizzo di diversi criteri in base a cui proseguire il trattamento. Le iniezioni di anti VEGF rappresentano la prima linea di trattamento, tuttavia, in casi resistenti a tale terapia, bisogna prendere in considerazione anche le iniezioni intravitreali di steroidi: triamcinolone acetone, desametasone, fluocinolone acetone. I principali effetti avversi sono progressione di cataratta e aumento del tono oculare. I vantaggi, nel caso di impianti di desametasone e fluocinolone, sono costituiti dalla necessità di un numero inferiore di iniezioni, poiché il farmaco viene rilasciato per un intervallo di tempo prolungato: fino a 36 mesi per il secondo. I trattamenti laser, precedentemente menzionati, non sono stati del tutto abbandonati, grazie anche all'introduzione di nuo-

L'introduzione dei farmaci anti VEGF, somministrati per via intravitreale, ha costituito un punto di svolta anche in questa patologia

Gli studi clinici sono concordi nello stabilire l'adeguatezza del regime di trattamento pro re nata: dopo la prima iniezione, il paziente dovrà essere sottoposto a visite di controllo, complete di valutazione dell'acuità visiva, OCT e angiografia con fluoresceina

ve tecnologie come il laser micropulsato sottosoglia. Possono essere utilizzati in casi selezionati, specialmente in associazione con trattamenti intravitreali di anti VEGF.

Un gruppo di pazienti da considerare singolarmente è rappresentato da coloro che sono affetti da EMD, mai sottoposti ad alcun trattamento, con un'acuità visiva pari a 20/25 o superiore. In tal caso, può essere ragionevole procedere a stretta osservazione, trattando prontamente con iniezioni intravitreali di anti VEGF in caso di calo dell'acuità visiva.

Così come per i pazienti affetti da nAMD, un ruolo fondamentale è svolto dalle visite oculistiche di controllo, che prevedono la misurazione dell'acuità visiva e l'esecuzione dell'esame OCT. Quest'ultimo permette di misurare correttamente lo spessore retinico centrale e di visualizzare con precisione l'edema maculare diabetico, così da poter valutare la risposta al trattamento e l'eventuale presenza di alcune caratteristiche tomografiche importanti dal punto di vista prognostico.

della CNV miopica. Il primo farmaco ad essere approvato è stato ranibizumab; aflibercept ha invece ottenuto l'approvazione successivamente. Sono stati condotti studi clinici anche sull'utilizzo di bevacizumab off-label. Gli studi clinici sono concordi nello stabilire l'adeguatezza del regime di trattamento pro re nata: dopo la prima iniezione, il paziente dovrà essere sottoposto a visite di controllo, complete di valutazione dell'acuità visiva, OCT e angiografia con fluoresceina. Grazie all'utilizzo congiunto di tali esami, infatti, è possibile effettuare una valutazione accurata dell'attività della malattia, stabilendo l'efficacia del trattamento iniettivo e decidendo in merito alla necessità di ulteriori iniezioni intravitreali. È importante prestare attenzione alla sintomatologia riferita dal paziente, specie alle metamorfopsie. Qualora sia necessario un ulteriore trattamento con anti VEGF intravitreali, appare indicato prescrivere una singola iniezione, seguita da visite di controllo periodiche.

### NEOVASCULARIZZAZIONE COROIDEALE MIOPICA

La neovascolarizzazione coroideale (CNV) miopica è una delle principali complicanze della miopia patologica. Se non trattata, porta invariabilmente a rilevante perdita della visione centrale. In passato, è stata trattata con molteplici metodiche con risultati non soddisfacenti; ricordiamo la fotocoagulazione laser termica e la terapia fotodinamica. Anche in questo caso, così come enunciato in precedenza, l'introduzione del trattamento con farmaci anti VEGF per via intravitreale ha rappresentato un punto di svolta. Tale terapia, infatti, è ora riconosciuta come gold standard nel trattamento

### PROBLEMATICHE NELLA GESTIONE TERAPEUTICA DELLE MACULOPATIE

**Da quanto descritto** si evince la complessità nella gestione del trattamento dei pazienti affetti da varie forme di maculopatia, dal punto di vista della diagnosi strumentale, del monitoraggio e della somministrazione della terapia intravitreale che deve avvenire in spazi adeguati e dedicati.

In particolare, rispetto a questo ultimo punto, essendo la procedura di iniezione intravitreale codificata come ambulatoriale semplice, essa deve essere eseguita in un ambulatorio chirurgico rispondente alle caratteristiche delineate dalle normative delle singole regioni. Al momento attuale il regime di fornitura dei farmaci per iniezione in-

travitreale è identificato come OSP che individua farmaci somministrabili in ambiente ospedaliero o ad esso assimilabile. Va da sé che essendo la procedura di tipo ambulatoriale, gli ambulatori chirurgici autorizzati sia di tipo ospedaliero che di tipo territoriale siano luoghi adeguati alla esecuzione delle terapie intravitreali.

Queste ultime vengono eseguite in anestesia topica e disinfezione della cute perioculare e del sacco congiuntivale con iodio povidone al 5% per la profilassi delle infezioni operatorie.

È dunque evidente come la gestione dei pazienti affetti da maculopatia, necessita di una professionalità adeguatamente formata e di un efficiente percorso diagnostico terapeutico. La pandemia da Covid-19 ha imposto la riorganizzazione dei servizi di terapia intravitreale allo scopo di non interrompere i cicli di trattamento e allo stesso tempo di garantire la sicurezza dei pazienti nel rispetto delle misure di contenimento dell'infezione. Per la natura cronica e progressiva delle patologie in esame, infatti, non è possibile sospendere il monitoraggio e la somministrazione dei trattamenti intravitreali ai pazienti affetti, pena la perdita irreversibile dell'acuità visiva, specialmente durante i primi due anni di trattamento. È necessario inoltre cercare di trattare con priorità alcune categorie di pazienti, come ad esempio casi di nuova diagnosi con importante calo visivo e pazienti monocoli funzionali o anatomici. Al tempo stesso, tuttavia, è fondamentale tenere in considerazione che i pazienti con più di 65 anni e i pazienti con multiple comorbidità, tra le quali il diabete, sono a maggior rischio di sviluppare gravi manifestazioni da Covid-19. I pazienti affetti da nAMD e da EMD rientrano quindi senza alcun dubbio tra le categorie più vulnerabili. I pazienti affetti da CNV miopica hanno generalmente un'età media più bassa e possono presentare un numero minore di comorbidità, anche se,

come è ovvio, ogni caso va valutato singolarmente.

A seconda delle strategie seguite per la procedura di iniezione intravitreale, sono stati redatti diversi protocolli per trattare i pazienti in sicurezza.

È importante sottolineare come le diverse forme di maculopatia si associno ad un rischio diverso di perdita visiva irreversibile. La pandemia da Covid-19 ha portato dunque a dare priorità ad alcuni pazienti in base alla patologia da cui essi sono affetti. In alcuni stati, come ad esempio il Regno Unito, i pazienti affetti da nAMD hanno continuato a ricevere le iniezioni intravitreali con le corrette tempistiche; si è deciso tuttavia di soprassedere sulle visite ambulatoriali di controllo. I trattamenti dei pazienti affetti da EMD, invece, sono stati posticipati per 6 mesi, in caso di primo trattamento, o di 4 mesi, in caso di trattamento già avviato in precedenza. Fanno eccezione pazienti monocoli e ad alto rischio di perdita visiva o progressione della retinopatia diabetica. Non è consigliabile, tuttavia, posticipare i trattamenti per un tempo superiore ai 6 mesi.

In luoghi dove l'incidenza di Covid-19 è particolarmente alta, si è deciso di dare priorità ai trattamenti di pazienti considerati ad elevato rischio di calo visivo, posticipando invece la somministrazione delle altre terapie intravitreali. È sicuramente fondamentale, in questo contesto, un'adeguata comunicazione con il paziente. Un altro utile modello prevede l'assegnazione a ogni paziente di un livello di priorità, così da riorganizzare la somministrazione delle terapie nel modo più efficace possibile. Secondo tale schema, una priorità alta viene assegnata a pazienti monocoli, il cui trattamento non può essere ritardato per più di 3-7 giorni. Pazienti affetti da nAMD e CNV miopica, invece, hanno una priorità moderata: il trattamento può subire un ritardo di 10-15 giorni. È invece bassa la priorità

---

Per la natura cronica e progressiva delle patologie in esame, infatti, non è possibile sospendere il monitoraggio e la somministrazione dei trattamenti intravitreali ai pazienti affetti, pena la perdita irreversibile dell'acuità visiva, specialmente durante i primi due anni di trattamento

Le terapie intravitreali sono da considerare procedure non differibili e dunque da privilegiare e garantire anche durante un periodo pandemico

dei pazienti affetti da EMD, per i quali si può posticipare il trattamento fino a 30-40 giorni; appare inoltre opportuno prendere in considerazione di trattare tali pazienti con iniezioni intravitreali di steroidi, in virtù della maggiore durata d'azione. Ciò a patto che i pazienti non manifestino ipertensione oculare a seguito dell'utilizzo degli impianti di steroidi. In linea di massima, come già accennato, le terapie intravitreali sono da considerare procedure non differibili e dunque da privilegiare e garantire anche durante un periodo pandemico, certamente applicando scrupolosamente le misure preventive di igienizzazione, distanziamento e gli adeguati dispositivi di protezione individuale.

È innanzitutto fondamentale che i medici e il personale sanitario coinvolti nel percorso diagnostico terapeutico vengano periodicamente sottoposti a tampone nasofaringeo, e utilizzino i dispositivi di protezione individuale. È necessario interrogare i pazienti che accedano alle cure in merito a eventuali sintomi suggestivi di infezione da Covid-19 e contatti con persone affette, e rilevare la loro temperatura corporea. Appare inoltre opportuno che il personale di accoglimento fornisca ai pazienti una mascherina chirurgica e l'occorrente per l'igiene delle mani. I pazienti devono rispettare il distanziamento durante l'attesa che deve essere il più possibile limitata. L'attività ambulatoriale deve essere ampiamente riorganizzata, aumentando l'intervallo di tempo tra una valutazione e la successiva.

È necessario inoltre tenere in considerazione che molti pazienti, in virtù dell'età avanzata e/o della scarsa acuità visiva, non sono autonomi nei movimenti e necessitano di un accompagnatore. Poiché, tuttavia, un'ulteriore criticità è la necessità di ridurre al minimo il numero di persone in sala d'attesa, deve essere permesso l'accesso al centro a un singolo accompagnatore per pa-

ziente, solo qualora indispensabile. Gli ambulatori in cui vengono eseguite le visite devono essere sottoposti a regolare ricambio d'aria e attenta disinfezione tra un paziente e l'altro. Le stesse visite devono essere condotte nel minor tempo possibile. In virtù della ridotta distanza tra paziente e medico durante la visita alla lampada a fessura, alla stessa deve essere applicato uno schermo protettivo. Le norme inerenti il distanziamento dei pazienti devono essere rispettate anche nell'ambulatorio chirurgico ove vengono somministrate le terapie: le procedure di sterilizzazione devono essere rigidamente osservate ed è necessario che sia presente solo un paziente alla volta.

Complessivamente, nell'ottica di ridurre gli accessi dei pazienti, per quanto possibile, le visite di monitoraggio vanno ridotte, garantendo invece l'accesso alle terapie intravitreali. A tal fine possono essere adottati alcuni accorgimenti. È opportuno evitare di cambiare schema di trattamento, qualora il regime in atto stia conducendo a buoni risultati anatomici e/o funzionali. Lo schema iniettivo fisso, inoltre, è una scelta che permette di trattare adeguatamente i pazienti sottoponendoli, al contempo, al minor numero possibile di valutazioni di monitoraggio. Se possibile dunque è utile convertire gli schemi pro re nata e treat and extend a schemi fissi di trattamento. In caso di maculopatia di nuova diagnosi, è indicato prescrivere un numero congruo di iniezioni intravitreali adeguatamente intervallate, soprassedendo sui controlli intermedi.

In questo particolare contesto, è inoltre opportuno educare adeguatamente i pazienti all'automonitoraggio domiciliare. A titolo esemplificativo, le metamorfopsie e lo scotoma centrale, tipici della nAMD e della CNV miopica, possono essere valutati dal paziente stesso utilizzando un semplice strumento come il reticolo di Amsler. Si stanno rendendo disponibili inoltre tecnologie

specificamente dedicate al monitoraggio in modalità remota. Tra questi un sistema automatizzato e informatizzato di valutazione delle metamorfopsie e un OCT da utilizzarsi al domicilio del paziente.

Una breve considerazione a parte riguarda le possibili caratteristiche e modifiche tecnologiche che possono configurare le strutture oculistiche di chirurgia ambulatoriale come il luogo ideale per la gestione delle maculopatie, soprattutto durante il periodo pandemico. Sono proprio le strutture ambulatoriali monospecialistiche adeguatamente attrezzate a poter garantire l'applicazione efficace delle misure di prevenzione dell'infezione. Questo anche grazie alla facile accessibilità da parte dei pazienti senza la necessità di percorsi complessi e la commistione con altre specialità mediche.

Una recente pubblicazione ha rilevato alcuni dati di attività di tre strutture sanitarie durante la pandemia Covid-19. Tra queste, una struttura di chirurgia ambulatoriale, l'Istituto Europeo di Microchirurgia Oculare – IEMO di Udine. Qui sono state adottate misure riorganizzative e di adeguamento tecnologico per un efficace contenimento del rischio di infezione. Al di là della situazione contingente queste misure rappresentano una innovazione comune utile ai fini della sicurezza per i pazienti anche in assenza di pandemie e possono essere un esempio per altre strutture dedicate all'oculistica.

IEMO è dotato di ampia zona di attesa ove è possibile applicare il distanziamento sociale. Nell'area di accoglienza è a disposizione gel igienizzante e un mezzo di protezione in plexiglass posizionato sul banco del personale amministrativo. Schermi di protezione in plexiglass sono anche posizionati sulle lampade a fessura durante la visita del paziente. È possibile ottenere una mascherina chirurgica protettiva individuale al momento dell'accesso. Il per-

sonale amministrativo effettua la misurazione della temperatura corporea e il triage dei pazienti al loro ingresso.

L'Istituto dispone di un sistema di ricambio e trattamento dell'aria con sistema di filtrazione al 96% nell'area diagnostica e con filtri H14 che permettono una filtrazione al 99,7% nella zona chirurgica. L'elevato potere di filtrazione garantisce l'intrappolamento del virus Sars-CoV-2 responsabile del Covid-19. Inoltre recentemente sono state installate potenti lampade UVC che garantiscono l'inattivazione di virus e batteri sulle superfici e nell'ambiente. Lampade UVC sono anche state inserite all'interno del sistema di areazione a maggior garanzia di una più efficace sanificazione ambientale.

Le problematiche da affrontare nella gestione dei pazienti affetti da maculopatia, durante la pandemia da Covid-19, possono essere dunque riassunte nei seguenti punti:

- **I pazienti** sono in maggioranza di età superiore a 65 anni e con multiple comorbidità tra cui il diabete e dunque più vulnerabili al Covid-19;
- **Il mancato** trattamento di tali pazienti li espone ad un elevato rischio di progressione della patologia e calo visivo, non sempre reversibile;
- **È necessario** educare il paziente a rispettare le norme di distanziamento sociale e igiene;
- **Può essere** indicato contattare telefonicamente il paziente prima della data della visita o del trattamento intravitreale, così da effettuare un triage telefonico e da istruirlo sui comportamenti da osservare. Tale attività appare dispendiosa in termini di tempo ed è dunque necessaria una riorganizzazione del lavoro del personale preposto;
- **È importante** riorganizzare non solo gli spazi ma anche i tempi dedicati alle visite e ai trattamenti iniettivi, affinché in

ogni area della struttura possa stazionare il minor numero possibile di pazienti per il minor tempo possibile;

- **Trattare** lo stesso numero di pazienti con tempi più dilazionati richiede l'utilizzo dell'ambulatorio chirurgico per tempi più prolungati;
- **Le attività** di accoglimento del paziente (come misurazione della temperatura e igiene delle mani), da svolgersi prima dell'accesso all'area ambulatoriale e alle sale operatorie, richiedono la presenza di personale dedicato, non necessario in precedenza;
- **È necessario** valutare la gestione del singolo paziente per garantire un efficace trattamento che al contempo esponga il paziente al minor rischio di contagio possibile.

## BIBLIOGRAFIA

- Veritti D, Sarao V, Bandello F, Lanzetta P. Infection control measures in ophthalmology during the COVID-19 outbreak: A narrative review from an early experience in Italy. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(4):621-628. doi:10.1177/1120672120927865
- Korobelnik JF, Loewenstein A, Eldem B, et al. Guidance for anti-VEGF intravitreal injections during the COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(6):1149-1156. doi:10.1007/s00417-020-04703-x
- Ohji M, Lanzetta P, Korobelnik JF, et al. Efficacy and Treatment Burden of Intravitreal Aflibercept Versus Intravitreal Ranibizumab Treat-and-Extend Regimens at 2 Years: Network Meta-Analysis Incorporating Individual Patient Data Meta-Regression and Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther.* 2020;37(5):2184-2198. doi:10.1007/s12325-020-01298-x
- Veritti D, Sarao V, Missioli F, Ricci F, Lanzetta P. Twelve-month outcomes of intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: Fixed Versus As-needed Dosing. *Retina.* 2019;39(11):2077-2083. doi:10.1097/IAE.0000000000002299
- Lanzetta P, Cruess AF, Cohen SY, et al. Predictors of visual outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor therapy: post hoc analysis of the VIEW studies. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(8):e911-e918. doi:10.1111/aos.13751
- Lanzetta P, Loewenstein A; Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(7):1259-1273. doi:10.1007/s00417-017-3647-4
- Yoshida S, Murakami T, Nozaki M, Suzuma K, Baba T, Hirano T, Sawada O, Sugimoto M, Takamura Y, Tsuike E. Review of clinical studies and recommendation for a therapeutic flow chart for diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Sep 30. doi: 10.1007/s00417-020-04936-w. Epub ahead of print. PMID: 32997288.
- Veritti D, Sarao V, Diplotti L, Samassa F, Lanzetta P. Fluocinolone acetonide for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Oct;18(14):1507-1516. doi: 10.1080/14656566.2017.1363182. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28764565.
- Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, Gemmy Cheung CM. Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Mar;63:92-106. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.005. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29111299.
- Carnevali A, Giannaccare G, Gatti V, Scuteri G, Randazzo G, Scordia V. Intravitreal injections during COVID-19 outbreak: Real-world experience from an Italian tertiary referral center. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Sep 24:1120672120962032. doi: 10.1177/1120672120962032. Epub ahead of print. PMID: 32967465.
- Sarao V, Veritti D, Macor S, Lanzetta P. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization due to pathologic myopia: long-term outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016 Mar;254(3):445-54. doi: 10.1007/s00417-015-3076-1. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26084446.

---

**BISOGNI TERAPEUTICI  
LEGATI ALLE PATOLOGIE  
DELLA RETINA**



**Il presente contributo** sintetizza alcuni dei risultati di un progetto sviluppato da Crea Sanità con il supporto non condizionato di Allergan.

Il progetto si è proposto di generare maggiore conoscenza sui bisogni terapeutici legati alle patologie della retina e alla corrispondente offerta da parte del Ssn.

In particolare, si è concentrato sull'aspetto epidemiologico considerato che la conoscenza della incidenza e prevalenza delle patologie della retina della popolazione italiana appare insufficiente; altri aspetti affrontati nel progetto, che esulano dai limiti del presente contributo, sono poi l'analisi dell'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale (Ssn), tesa a stimare l'offerta nel campo oculistico e le politiche tariffarie adottate.

Il progetto è coordinato da un *board* scientifico di cui fanno parte la Prof.ssa D. d'Angela, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", la Prof.ssa B. Polistena, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", il Prof. F. Ricci, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", il Prof. F. Spandonaro, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", e il Prof. G. Virgili, Università degli Studi di Firenze.

## **PATOLOGIE DELLA RETINA: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI**

**Nell'ambito** del progetto è stata condotta una revisione sistematica della letteratura, con la quale si è proceduto ad aggiornare fino al 31 dicembre 2019, una precedente revisione della letteratura effettuata dagli stessi autori, fino al 31 dicembre 2014.

Il processo di revisione e selezione degli studi individuati in fase di ricerca è avvenuto in accordo ai criteri PRISMA [1], fornendo evidenza e descrizione delle fasi di selezione, esclusione ed inclusione per analisi qualitativa e sintesi quantitativa.

Sulla base delle evidenze reperite sono state poi condotte delle specifiche meta-anali-

si, al fine di stimare i tassi di meta-prevalenza, delle patologie di interesse per la popolazione italiana.

I risultati completi sono in via di pubblicazione su riviste scientifiche: si riportano in sintesi, a seguire, i risultati maggiormente salienti per l'ambito della Degenerazione Maculare Senile (AMD) e per la Retinopatia Diabetica (DR).

Per quanto concerne la prevalenza della AMD sulla popolazione italiana, si è partiti dalla revisione di letteratura e meta-analisi condotta da Rudnicka et al. [2] su studi epidemiologici specifici. Tale meta-analisi, si basa su una revisione sistematica della letteratura effettuata fino a settembre 2010. Complessivamente sono stati valutati, e sottoposti a revisione dell'*abstract*, 2.700 articoli, includendo tutti gli studi che quantificavano dati di prevalenza di AMD, sia secca che umida, su popolazione o in campioni di popolazione, laddove fossero chiaramente espressi i criteri ed i metodi di campionamento. L'aggiornamento al 31.12.2019 effettuato, ha reperito 1.383 ulteriori riferimenti. Sono stati valutati i soli studi scritti in inglese.

Di seguito vengono specificati i criteri di inclusione ed esclusione:

### **Criteri di inclusione**

- studi di prevalenza su Wet-AMD
- studi su popolazione caucasica (Europa, USA, Canada, Australia)
- studi su popolazione o porzione di popolazione dove fossero comunque definiti i criteri di campionamento
- studi con diagnosi effettuata su esame diagnostico strumentale (almeno esame del fundus oculare).

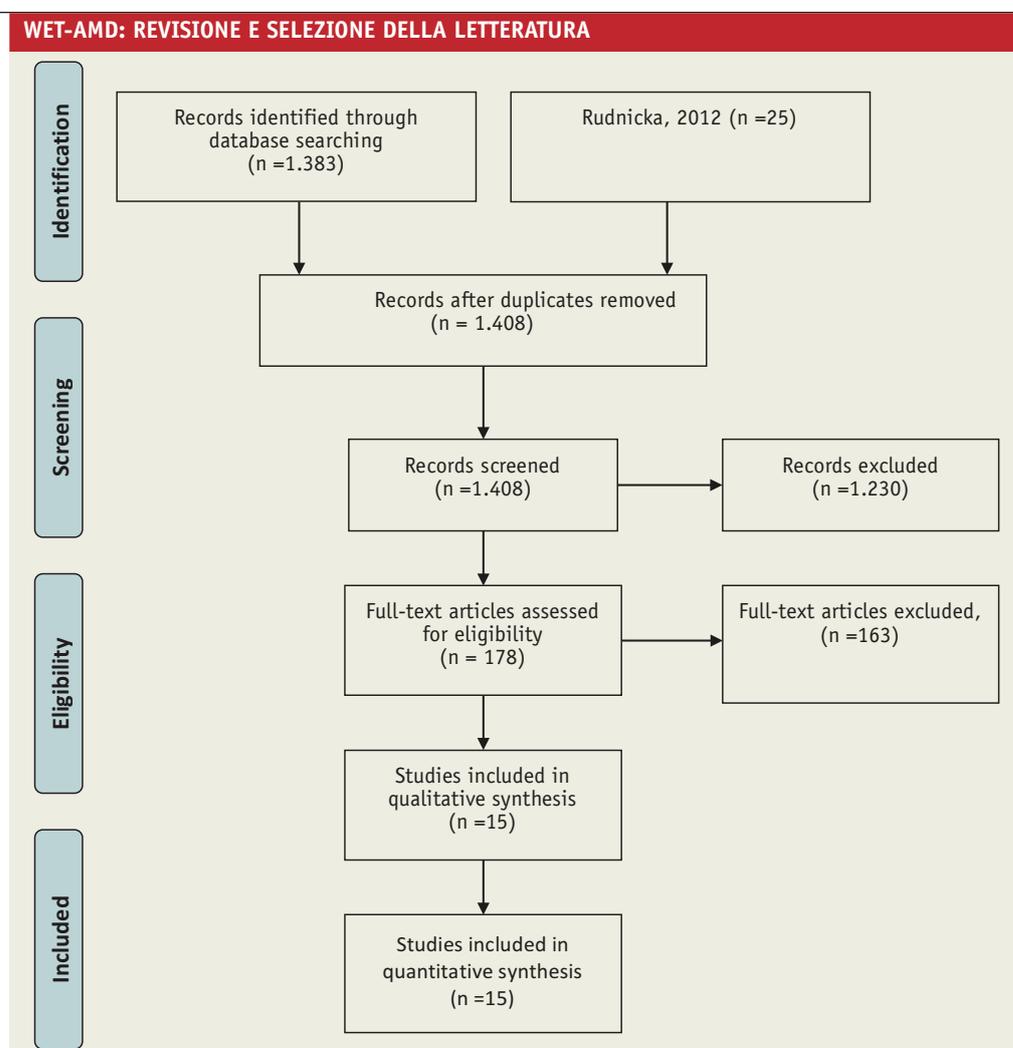
### **Criteri di esclusione:**

- studi effettuati su particolari popolazioni: popolazione ospedalizzata, sottopopolazioni selezionate per particolari caratteristiche socio-demografiche (per esempio tipo di occupazione)
- studi che individuavano la prevalenza di

- Wet-AMD per estrapolazione sulla prevalenza complessiva di AMD
- studi con diagnosi auto-riferita o dove l'esame del fundus oculare era stato effettuato solo nei soggetti a visione ridotta
  - studi dove non venisse indicata la modalità diagnostica
  - studi dove venivano riportati il numero di occhi affetti da AMD anziché il numero di pazienti.

La Figura riporta lo schema del processo di revisione e selezione della letteratura secondo i criteri del PRISMA.

Fonte: © C.R.E.A. Sanità



Mediante un processo di meta-analisi ad effetti random, condotta raggruppando gli studi in base alle loro caratteristiche, è stata stimata la meta-prevalenza della patologia in Italia, i cui risultati sono riportati nella Tabella seguente.

Fonte: © C.R.E.A. Sanità

**WET-AMD: STIME DEI CASI PREVALENTI SULLA POPOLAZIONE ITALIANA AL 1° GENNAIO 2019**

	Prevalenti	IC 95% Limite inferiore	IC 95% Limite superiore
Stima per sesso e classe di età	281.318	129.879	485.556
Stima per classi di età	287.582	178.964	418.973
Stima sulla popolazione totale ≥ 60 anni	243.291	165.720	336.730

L'eterogeneità degli studi pubblicati implica intervalli di confidenza ampi: non di meno le stime puntuali sembrano convergere su un valore che complessivamente si attesta fra le 240mila e 280mila unità.

Per quanto concerne la prevalenza della DR sulla popolazione italiana, si è analogamente partiti dalla revisione sistematica di Yau 2012 [3] condotta con l'obiettivo di stimare la prevalenza globale e i principali fattori di rischio per la retinopatia diabetica (DR) e la retinopatia diabetica che minaccia la vista (*vision-threatening diabetic retinopathy* - VTDR). La revisione ha effettuato una ricerca della letteratura nel febbraio 2010 ed ha incluso 35 studi pubblicati nel periodo 1980-2008, condotti su 22.896 pazienti con diabete.

L'aggiornamento al 31 maggio 2020 condotto, ha reperito 183 ulteriori riferimenti. I criteri di inclusione adottati sono stati i seguenti:

- revisioni sistematiche e metanalisi di studi di prevalenza su DR
- studi di prevalenza su DR che includevano popolazione caucasica (Europa, Usa, Canada, Australia)
- studi su popolazione o porzione di popolazione dove fossero comunque definiti i

criteri di campionamento

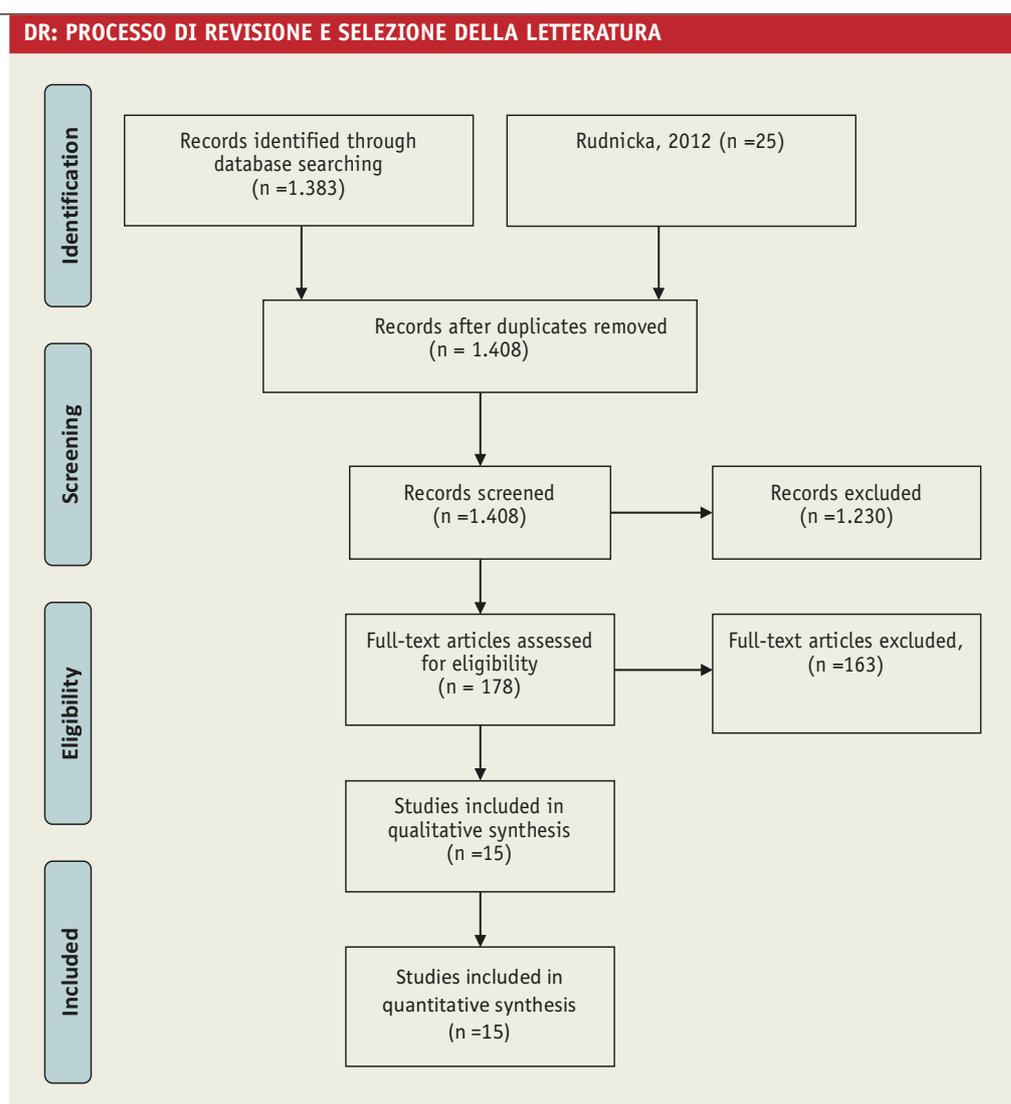
- studi con diagnosi effettuata su esame diagnostico strumentale (almeno esame del fundus oculare).

I criteri di esclusione adottati sono stati:

- studi effettuati su popolazioni particolari, quali popolazione ospedalizzata, sotto-popolazioni selezionate per particolari caratteristiche socio-demografiche (per esempio tipo di occupazione)
- studi con diagnosi auto-riferita
- studi dove non venisse indicata la modalità diagnostica.

La Figura riporta lo schema PRISMA del processo di revisione e selezione della letteratura per la DR.

Fonte: © C.R.E.A. Sanità



A seguire, è stata effettuata una meta-analisi con l'obiettivo di determinare la prevalenza della DR e i suoi *end points* potenzialmente pericolosi per la vista, *vision-threatening* DR (VTDR), che comprendono la retinopatia diabetica proliferativa (PDR) e/o l'edema maculare diabetico (DME).

Un'ulteriore stratificazione degli studi è stata fatta per quelli che comprendono i pa-

zienti con retinopatia diabetica severa non proliferativa (NPDR) o proliferativa (PDR). Da notarsi che tutti gli studi reperiti riportano il tasso di prevalenza per l'intera popolazione, ma non il dato disaggregato per sesso o per classi d'età.

Dalle meta-analisi si ottengono i seguenti tassi complessivi di meta-prevalenza: DR 25,55% (IC 95%, 22,83-28,36%); *severe* NPDR 1,98% (IC 95%, 1,54-2,48%); PDR

La Tabella riporta l'applicazione delle stime relative all'anno 2019 di prevalenza di DR, *severe* NPDR, PDR, DME e VTDR sulla popolazione italiana di 20-79 anni con diabete.

Fonte: © C.R.E.A. Sanità

STIME DEI CASI PREVALENTI SULLA POPOLAZIONE ITALIANA 20-79 ANNI CON DIABETE RELATIVE ALL'ANNO 2019			
	Prevalenti	IC 95% Limite inferiore	IC 95% Limite superiore
DR	937.532 (IC 95%, 837.724 - 1.040.642)	861.342 (IC 95%, 769.645 - 956.072)	1.054.678 (IC 95%, 942.400 - 1.170.672)
Severe NPDR	72.654 (IC 95%, 56.509 - 91.001)	66.750 (IC 95%, 51.916 - 83.606)	81.732 (IC 95%, 63.570 - 102.372)
PDR	76.324 (IC 95%, 57.243 - 98.340)	70.121 (IC 95%, 52.591 - 90.348)	85.860 (IC 95%, 64.395 - 110.628)
DME	137.603 (IC 95%, 86.598 - 199.615)	126.420 (IC 95%, 79.560 - 183.393)	154.796 (IC 95%, 97.418 - 224.558)
VTDR	173.930 (IC 95%, 91.368 - 280.342)	159.795 (IC 95%, 83.943 - 257.560)	195.662 (IC 95%, 102.785 - 315.372)

2,08% (IC 95%, 1,56-2,68%); DME 3,75% (IC 95%, 2,36-5,44%); VTDR 4,74% (IC 95%, 2,49-7,64%).

Sulla base delle meta-prevalenze derivate dalla letteratura, sono state elaborate stime di prevalenza sulla popolazione italiana di pazienti diabetici, utilizzando i dati di prevalenza forniti dall'*International Diabetes Federation* [4], che riportano sulla popolazione italiana di 20-79 anni, 3.669.400 (IC 95 %, 3.371.200 - 4.127.900) pazienti con diabete.

## RIFLESSIONI FINALI

**Le analisi condotte**, utilizzando un approccio scientificamente robusto permettono di colmare, almeno parzialmente, la carenza di dati epidemiologici che rendano conto dell'impatto delle patologie della retina.

Impatto che si conferma molto rilevante: le due patologie a maggiore impatto epidemiologico e anche organizzativo per il Ssn, nello specifico la Wet-AMD e la DME, da sole contano circa 400mila casi prevalenti in Italia, confermando che si tratta di un problema significativo per la Sanità Pubblica, sia in termini di salute, che di carico sulle strutture e sui professionisti del Ssn.

Sembra opportuno rimarcare che il principale limite dell'analisi deriva dall'eterogeneità degli studi che sono alla base delle stime.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6)
2. Rudnicka, A.R., et al., Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 2012. 119(3): p. 571-80.
3. Yau, J.W., et al., Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2012. 35(3): p. 556-64.
4. Federation, I.D., *IDF Diabetes Atlas*, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.



# 31

## MACULOPATIE

PATOLOGIE CHE NON POSSONO  
ESSERE "TRASCURATE"



**Quotidiano  
Sanità**  
*edizioni*

[www.qsedizioni.it](http://www.qsedizioni.it)  
[www.quotidianosanità.it](http://www.quotidianosanità.it)

Con il supporto non condizionato  
di Allergan, an Abbvie Company

