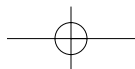
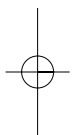
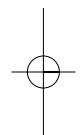


Documento di Consenso:

Razionale di utilizzo clinico degli antinfiammatori in oftalmologia

Componenti Gruppo di Lavoro

Roberto Bellucci
Aldo Caporossi
Luigi Fontana
Alessandro Franchini
Massimo Gualdi
Giorgio Marchini
Cesare Mariotti
Gianluca Martone
Leonardo Mastropasqua
Rita Mencucci
Simonetta Morselli
Marco Nardi
Giuseppe Perone
Antonio Rapisarda
Stanislao Rizzo
Scipione Rossi
Francesco Scaglione
Franco Spedale
Giovanni Staurenghi
Paolo Vinciguerra



Documento di Consenso:
**Razionale di utilizzo clinico degli
 antinfiammatori in oftalmologia**

COMPONENTI GRUPPO DI LAVORO

Aldo Caporossi (Coordinatore Scientifico)
*U.O. Oculistica
 Policlinico Gemelli - Università Cattolica del Sacro
 Cuore di Roma*

Francesco Scaglione (Coordinatore Scientifico)
*Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina
 Traslazionale
 Scuola di Specializzazione farmacologia clinica
 Università degli Studi di Milano*

Roberto Bellucci
*UOC di Oculistica
 Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona*

Luigi Fontana
*Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova - IRCCS
 Reggio Emilia*

Alessandro Franchini
*Clinica Oculistica
 Università degli Studi di Firenze*

Massimo Gualdi
*D.O.M.A. Srl Diagnostica Oculistica e
 Microchirurgia Ambulatoriale
 Roma*

Giorgio Marchini
*Clinica Oculistica
 Scuola di Specializzazione in Oftalmologia
 Dipartimento di Scienze Neurologiche
 e del Movimento
 Università di Verona*

Cesare Mariotti
*Clinica Oculistica
 Università Politecnica delle Marche*

Gianluca Martone
*Dipartimento di Scienze Mediche,
 Chirurgiche e Neuroscienze
 U.O.C. Oculistica
 Università degli Studi di Siena*

Leonardo Mastropasqua
*Centro Nazionale di Alta Tecnologia in Oftalmologia
 Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara*

Rita Mencucci
*Clinica Oculistica
 Università degli Studi di Firenze*

Simonetta Morselli
*U.O. Oculistica (day-surgery)
 Azienda Ospedaliera San Bassiano
 Bassano del Grappa (VI)*

Marco Nardi
*U.O. Oculistica Universitaria di Pisa
 Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica,
 Molecolare e dell'Area Critica
 Università di Pisa*

Giuseppe Perone
*Centro Oculistico "G. Perone"
 Saronno (VA)*

Antonio Rapisarda
*Unità Operativa Complessa di Oftalmologia
 Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale
 e di Alta Specializzazione "Garibaldi"
 Catania*

Stanislao Rizzo
*U.O. Chirurgia Oftalmica
 Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

Scipione Rossi

*U.O.C. Microchirurgia Oculare
Ospedale San Carlo - IDI - Roma*

Franco Spedale

*U.O. Oculistica Day-surgery
Azienda Ospedaliera Mellino Mellini
Chiari (BS)*

Giovanni Staurenghi

*Clinica Oculistica
Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco"
Ospedale Luigi Sacco
Università degli studi di Milano*

Paolo Vinciguerra

*Clinica Oculistica
Istituto Clinico Humanitas - Rozzano - Milano*

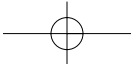
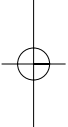
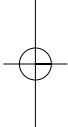
*Il Gruppo di Lavoro ringrazia i Dottori Marco Coassin, Filippo Incarbone, Alessandro Invernizzi,
Michele Nicolai e Andrea Saitta per il contributo scientifico fornito al Documento.*

Coordinamento organizzativo

Science  Promotion

INDICE

<i>Metodologia</i>	pag. 5
L'evoluzione della chirurgia oftalmica: La chirurgia del segmento anteriore	pag. 7
L'evoluzione della chirurgia oftalmica: La chirurgia del segmento posteriore	pag. 9
Survey AICCER (Associazione Italiana di Chirurgia della Cataratta e Refrattiva) sulle modalità di impiego della terapia antinfiammatoria nella chirurgia della cataratta	pag. 10
La profilassi preoperatoria	pag. 13
La profilassi postoperatoria	pag. 15
Cortisone e FANS: basi farmacologiche e razionale d'uso	pag. 18
Indicazioni d'uso dei FANS topici	pag. 22
Prevenzione e trattamento dell'Edema Maculare	pag. 23
Utilizzo dei FANS nella chirurgia oftalmica: Chirurgia della cataratta e complicanze	pag. 26
Utilizzo dei FANS nella chirurgia oftalmica: Chirurgia della cataratta e pratica clinica	pag. 28
Utilizzo dei FANS nella chirurgia oftalmica: Chirurgia della cataratta dei pazienti diabetici	pag. 31
Utilizzo dei FANS nella chirurgia oftalmica: Chirurgia della cataratta Femto	pag. 33
Utilizzo dei FANS nella chirurgia oftalmica: Chirurgia vitreoretinica	pag. 34
Utilizzo dei FANS nella chirurgia oftalmica: Chirurgia del glaucoma e combinata	pag. 36
Utilizzo dei FANS nella chirurgia oftalmica: Chirurgia refrattiva laser	pag. 38
Utilizzo dei FANS nella chirurgia oftalmica: Chirurgia refrattiva con lenti facheiche	pag. 39
Utilizzo dei FANS nella chirurgia oftalmica: Chirurgia del trapianto di cornea	pag. 41
Utilizzo dei FANS nel trattamento YAG laser e Pronto Soccorso e nelle patologie ambulatoriali	pag. 43
FANS e iniezioni intravitreali	pag. 44
Profilo di sicurezza dei FANS ad uso topico	pag. 47
Esperienza clinica sull'utilizzo dei FANS in EU/USA	pag. 50
Valutazione farmacoeconomica dell'impiego dei FANS in chirurgia oftalmica	pag. 52
<i>Bibliografia</i>	pag. 55



METODOLOGIA

Questo Documento è stato redatto basandosi sulla metodologia delle “Conferenze di Consenso” secondo quanto previsto dal Manuale Metodologico del Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG).

Il precostituito Gruppo di Lavoro si è riunito a Roma il 9 Novembre 2013 per una Riunione Preliminare dell’Advisory Board “I FANS nella Chirurgia Oftalmica” durante la quale sono state definite e condivise modalità operative e metodologia per la realizzazione di un Documento di Consenso su “Razionale di utilizzo clinico degli antinfiammatori in oftalmologia”.

In questa sede sono stati inoltre presentati e discussi in via preliminare alcuni argomenti che sono stati oggetto di ulteriore approfondimento durante una successiva Riunione del Gruppo di Lavoro tenutasi a Milano il 15 e 16 Marzo 2014.

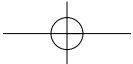
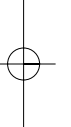
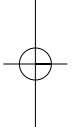
A ciascun componente del Gruppo di Lavoro è stato poi assegnato uno specifico Capitolo stabilito ex ante dal Comitato Promotore precostituito. Durante la Riunione di Milano sono stati presentati e discussi i singoli Capitoli.

L’Analisi Critica della Letteratura, condotta preliminarmente dal Comitato Promotore, ha permesso un confronto e una distinzione tra prove disponibili e pareri di Esperti.

Al termine di ciascuna Relazione i Coordinatori e l’intero Gruppo di Lavoro hanno definito, dopo ampio consenso, risposte concrete per la pratica clinica e la razionalizzazione del comportamento Clinico (outcome: Box highlights).

A conclusione della conferenza, il Comitato Promotore ha redatto una sintesi di quanto presentato e discusso.

Il Documento è stato revisionato da tutti i Componenti del Gruppo di Lavoro sino ad un Consenso finale, comprensivo di Box highlights e risposte Cliniche.



■ L'EVOLUZIONE DELLA CHIRURGIA OFTALMICA: LA CHIRURGIA DEL SEGMENTO ANTERIORE

Messaggi chiave

- Il crescente progresso della chirurgia oftalmica è il risultato dell'evoluzione di:
 - Tecniche anestesilogiche: l'anestesia topica viene ormai impiegata nel 77% dei casi. È consigliata a chirurghi esperti e meno consigliata ai giovani chirurghi in *training*.
 - Strumentario chirurgico: i progressi hanno coinvolto anche questo settore, garantendo un miglioramento delle tecniche operatorie con maggiore sicurezza intraoperatoria ed un aumento della *followability*.
 - Tecniche operatorie: l'introduzione della facoemulsificazione oscillatoria e il miglioramento della fluidica (attiva) sono stati i progressi più importanti.
 - Protesi intraoculari (IOLs): in questo ambito la ricerca è orientata in particolare alla biocompatibilità verso i tessuti ospitanti lo pseudofaco. Ad oggi l'acrilico garantisce il compromesso migliore tra biocompatibilità ed effetti sulla opacizzazione della capsula posteriore.

Ad oggi la chirurgia della cataratta può essere considerata una procedura sicura, ripetibile e ben accettata dal paziente grazie al rapido recupero con ridotto discomfort. Per questi motivi essa crea altissime aspettative nei pazienti che vi si sottopongono. L'evoluzione della chirurgia della cataratta è il risultato dell'evoluzione di diversi aspetti (*Fig. 1*).

Tecniche anestesilogiche

La scelta della tecnica anestesilogica topica ha un ruolo ormai di prima scelta nella chirurgia della cataratta in quanto assicura diversi vantaggi come la mancanza di dolore nella somministrazione, assenza di complicanze e rapida reversibilità^(1,2).

È necessario sottolineare come la scelta del tipo di anestesia sia influenzata da diversi fattori: preferenza del chirurgo, collaborazione del paziente, complessità della procedura prevista e, soprattutto, massimo comfort per il paziente unitamente ad un profilo di sicurezza accettabile durante la procedura oftalmica.

Sostanze viscoelastiche

Un'evoluzione importante riguarda le sostanze viscoelastiche che sono impiegate nella chirurgia della cata-



Figura 1. Evoluzione della chirurgia della cataratta.

ratta al fine di creare spazio, di spostare agevolmente gli strumenti necessari all'asportazione della cataratta e al successivo impianto del cristallino artificiale, e infine di proteggere le strutture intraoculari durante l'intervento.

Sono disponibili viscoelastici con specifiche caratteristiche di adesività e di coesività in funzione dei requisiti dell'occhio da operare.

L'introduzione negli ultimi anni di sostanze viscoelastiche di nuova generazione e con caratteristiche chimico-fisiche e reologiche diverse ha permesso un ampliamento delle indicazioni per il loro utilizzo⁽³⁾.

Grazie alla capacità di ampliare e stabilizzare la dimensione della pupilla, nonché di proteggere l'endotelio corneale, il loro impiego è particolarmente utile in chirurgia complicate, come ad esempio nei pazienti con pupille piccole, cataratte complicate o sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera.

Tecniche chirurgiche

La storia della chirurgia della cataratta, nella prima parte del secolo, è stata dominata dalle uniche 2 tecniche chirurgiche al tempo disponibili: l'approccio intracapsulare (ICCE: *IntraCapsular Cataract Extraction*) e quello extracapsulare (ECCE: *ExtraCapsular Cataract Extraction*). Negli anni '60 tuttavia, l'avvento del primo facoemulsificatore ha rivoluzionato questa chirurgia.

La facoemulsificazione è una tecnica chirurgica mini invasiva, sicura ed efficiente, che garantisce un immediato recupero visivo e una notevole riduzione delle complicanze.

Il facoemulsificatore è una sonda ad ultrasuoni ad altissima frequenza con un diametro variabile tra 1,8 e 2,5 mm che, inserita attraverso un piccolo taglio *self-sealing* di 2-3 mm nella camera anteriore dell'occhio, frammenta ed aspira il nucleo opaco del cristallino. Una volta asportato il cristallino catarattoso viene inserita una lente intraoculare di solito pieghevole ed iniettabile, per non allargare ulteriormente il taglio di entrata, che a seconda delle dimensioni permette di evitare punti di sutura.

Accanto alla facoemulsificazione coassiale con ultrasuoni longitudinali è stata recentemente introdotta la facoemulsificazione coassiale con ultrasuoni torsionali che, per le minori quantità di energia a ultrasuoni⁽⁴⁾ e di fluido utilizzati, è ritenuta più efficace, meno

“stressante” per le strutture oculari e per questo sinonimo di più elevate aspettative nei risultati e ridotte complicanze.

Ad oggi, l'ultimo *step* della tecnica chirurgica è rappresentato dall'introduzione del femtolaser nell'intervento di facoemulsificazione. Grazie all'impiego del laser infatti, molte manovre operatorie possono essere eseguite in maggior sicurezza, con scarse modificazioni corneali (o eventuale controllo dell'astigmatismo), ma soprattutto con un uso ridotto di ultrasuoni. Tutto ciò esita in una ridotta invasività e un migliore e più rapido recupero postoperatorio.

Protesi intraoculari

Nell'ambito delle protesi intraoculari artificiali da impiantare durante l'intervento, il progresso tecnologico è andato verso la ricerca della biocompatibilità dei materiali utilizzati per la loro realizzazione. Ad oggi è noto che i materiali maggiormente biocompatibili sono caratterizzati da elevata idrofilia così come è dimostrato che una forma *square edge* dell'impianto riduce l'incidenza di opacizzazione capsulare posteriore⁽⁵⁾. L'acrilico idrofobico rappresenta certamente il miglior compromesso tra biocompatibilità ed effetti di opacizzazione della capsula posteriore.

Solitamente il cristallino artificiale inserito (il cui potere viene calcolato in maniera sempre più precisa grazie al miglioramento delle metodiche diagnostiche di biometria ottica) consente di ridurre fortemente o di eliminare completamente il difetto refrattivo pre-intervento.

Negli ultimi anni la ricerca è rivolta verso il perfezionamento di cristallini artificiali (*Advanced Technology IOL*) che consentano una buona messa a fuoco sia per lontano che per vicino. Sono attualmente in commercio IOL (*Intra Ocular Lenses*) toriche, che consentono di correggere l'astigmatismo, IOL accomodative e IOL diffrattive/multifocali, che possono permettere ai pazienti un buon compromesso visivo per lontano e vicino.

L'intervento di facoemulsificazione non è tuttavia ad oggi privo di limiti o complicanze. L'infiammazione postoperatoria è tra le principali complicanze associate a chirurgia della cataratta. Le prostaglandine rilasciate durante l'intervento chirurgico possono provocare iperemia, miosi e vasodilatazione, complicando il decorso operatorio. La rottura della barriera emato-

acquosa (BAB), infine, può determinare un afflusso cellulare proteico in camera anteriore, con conseguente infiammazione, *visual impairment*, *flare* e aumento della pressione intraoculare.

Qualora lo *status* infiammatorio si estenda al segmento posteriore infine, l'alterazione della barriera emoretinica (BRB) esita nell'accumulo di fluido nell'interstizio retinico. La manifestazione clinica del suddetto meccanismo patogenetico, morfologicamente rappresentata dalla formazione di piccole raccolte cistiche a livello maculare, è l'edema maculare cistoide (EMC).

Sebbene l'evoluzione delle tecniche chirurgiche abbia notevolmente ridotto l'invasività dell'intervento di faemulsificazione, il controllo dell'infiammazione rimane ancora oggi una sfida determinante per un buon *outcome* visivo dopo intervento di cataratta⁽⁶⁻⁹⁾.

■ L'EVOLUZIONE DELLA CHIRURGIA OFTALMICA: LA CHIRURGIA DEL SEGMENTO POSTERIORE

Messaggi chiave

- L'evoluzione della chirurgia mini invasiva (MIVS) del segmento posteriore ha determinato numerosi vantaggi in termini di efficienza, sicurezza e recupero postoperatorio del paziente.
- La MIVS è considerata il *gold standard* nella chirurgia di tutte le patologie vitreoretiniche che richiedano approccio *ab interno*.
- Le *performance* della strumentazione 25 gauge hanno raggiunto elevati livelli di efficienza e sicurezza.
- L'intensità dell'infiammazione postoperatoria, notevolmente ridotta soprattutto grazie alla chirurgia mini invasiva 25 gauge, è comunque ancora presente.

Nel trattamento delle patologie vitreoretiniche l'introduzione intorno agli anni '70⁽¹⁰⁾ di un vitrectomo con inserzione in *pars plana* (vitrectomia via *pars plana* - VPP), che includeva infusione, taglio ed aspirazione (VISC: *Vitreous Infusion Suction Cutter*), con un calibro di 17 gauge (1,42 mm) pari ad una incisione nel-

la sclera di 2,3 mm, ha rappresentato l'evoluzione più significativa.

Il rationale per lo sviluppo di un sistema di strumenti per vitrectomia di dimensioni ridotte deriva dalla possibilità di: minimizzare il trauma chirurgico delle sclerotomie, consentire sclerotomie senza sutura, migliorare l'efficacia operatoria stessa e ridurre i tempi di recupero postoperatorio.

L'evoluzione della tecnica si è perciò mossa negli anni verso una sempre maggiore riduzione del calibro degli strumenti.

Con questo *target*, nel 1975, il calibro è stato ulteriormente ridotto a 20 gauge (0,91 mm) separando il sistema di infusione da quello di taglio⁽¹¹⁾. Negli anni seguenti la ricerca tecnologica è stata indirizzata in particolare verso la realizzazione ed il perfezionamento della strumentazione (pinze, forbici, *pick*, sonde endolaser e sostanze tamponanti - Gas e oli di silicone). Infine, la ricerca si è concentrata sullo sviluppo di procedure chirurgiche meno invasive (*MIVS: Minimally Invasive Vitreoretinal Surgery*) e in tal senso negli ultimi 10 anni si è verificata una vera e propria rivoluzione.

Nel 2002 è stato presentato un sistema di vitrectomia 25 gauge (0,51 mm) dotato di cannule, infusione ed illuminazione per soppiantare completamente il sistema di vitrectomia 20 gauge⁽¹²⁾.

La caratteristica del sistema di vitrectomia 25 gauge è il calibro degli strumenti di 0,51 mm, nonché il sistema di fluidica e di cannule per l'accesso degli strumenti che consentono di ottenere, durante la procedura chirurgica, un sistema "chiuso" caratterizzato da limitatissime variazioni della pressione oculare. Il sistema 25 gauge è in genere meno traumatico nella manipolazione congiuntivale e sclerale, riducendo le reazioni infiammatorie tissutali e garantendo un più rapido recupero visivo postoperatorio^(13,14). La ridotta dimensione degli strumenti consente di evitare le suture e, di conseguenza, aumenta il comfort per il paziente e riduce o elimina l'astigmatismo postchirurgico.

Nel 2004 viene introdotto il sistema 23 gauge⁽¹⁵⁾ che presenta un calibro leggermente maggiore (0,64 mm) e strumenti più rigidi. L'unico limite è la necessità di suturare spesso le sclerotomie.

Il continuo perfezionamento della strumentazione ha portato, nel 2010, alla messa a punto di una pinza 27

gauge (0,42 mm) per il *peeling* di membrane epiretينية senza vitrectomia⁽¹⁶⁾.

Nonostante la fluidica e l'efficienza di taglio degli strumenti 27 gauge siano minori rispetto agli strumenti 25 gauge, è possibile ridurre le complicanze in casi selezionati.

Ad oggi la MIVS 2 (23 e 25 gauge) è considerata il *gold standard* nella chirurgia di tutte le patologie vitreo-retiniche che richiedano approccio *ab interno*⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Il confronto di efficacia e sicurezza delle tecniche chirurgiche mini invasive 23 gauge e 25 gauge non evidenzia differenze significative in termini di recupero visivo⁽²¹⁾, tuttavia si osserva uno sviluppo di edema congiuntivale significativamente inferiore con la tecnica 25 gauge e una riduzione del dolore postoperatorio e del discomfort avvertito dal paziente⁽²²⁾.

Al fine di confrontare le differenti tecniche MIVS l'entità dell'infiammazione postoperatoria è stata valutata anche in maniera oggettiva in occhi di conigli sottoposti a intervento chirurgico con diversi sistemi di vitrectomia⁽²³⁾ (vitrectomia 20, 23, e 25 gauge) e la concentrazione proteica infiammatoria intravitreale è risultata significativamente inferiore con vitrectomia 25 gauge, rispetto alle altre, già dopo 1 giorno dall'operazione.

Vitrectomia ad alta velocità

La vitrectomia via *pars plana* ad alta velocità si serve di sonde ad alta frequenza di taglio (5000-7500 cpm) con maggiore flusso di aspirazione. È caratterizzata da elevata efficienza nella *core vitrectomy*⁽²⁴⁾, maggiore sicurezza in termini di riduzione di trazioni retiniche⁽²⁵⁾ e minor incidenza di rotture retiniche iatrogene⁽²⁶⁾ e di reazioni infiammatorie⁽²⁷⁾. Nonostante ciò ancora oggi una certa quota di pazienti, in particolare i soggetti che subiscono una chirurgia più impegnativa (per esempio i diabetici affetti da retinopatia attiva, che necessitano di endolaser e tamponamento con olio di silicone⁽²⁸⁾), può sviluppare in seguito a chirurgia intraoculare del segmento posteriore una reazione infiammatoria tale da generare accumulo di fluido intraretinico in regione maculare: il già citato EMC.

L'edema maculare post vitrectomia, la cui insorgenza è correlata al grado di infiammazione postoperatoria, è una complicanza comune che ritarda ulteriormente il recupero visivo⁽²⁹⁾.

■ SURVEY AICCER (ASSOCIAZIONE ITALIANA DI CHIRURGIA DELLA CATARATTA E REFRAATTIVA) SULLE MODALITÀ DI IMPIEGO DELLA TERAPIA ANTINFIAMMATORIA NELLA CHIRURGIA DELLA CATARATTA

Messaggi chiave

- È stata recentemente condotta un'indagine sulle modalità di impiego della terapia antinfiammatoria nella chirurgia della cataratta attraverso l'invio elettronico di un questionario a 41 centri oftalmici ospedalieri.
- Il questionario è costituito principalmente da tre sezioni: pazienti a basso rischio (chirurgia standard), pazienti ad alto rischio, uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nella chirurgia della cataratta.
- I dati raccolti riguardano i farmaci principalmente utilizzati nelle casistiche proposte, il dosaggio ed il timing terapeutico.
- La *Survey* è stata condotta con l'obiettivo di fornire ai clinici delle Linee di indirizzo concrete che possano fornire un contributo importante per il corretto impiego dei farmaci antinfiammatori nella pratica clinica.

Un'indagine riguardante le modalità di impiego della terapia antinfiammatoria nella chirurgia della cataratta, recentemente condotta dall'U.O.C. di Oculistica dell'Università degli Studi di Siena, ha permesso di raccogliere e valutare dati riguardanti:

- Pazienti a basso rischio (chirurgia standard).*
- Pazienti ad alto rischio.*
- Uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nella chirurgia della cataratta.*

L'indagine è stata condotta mediante invio elettronico di un questionario a 41 centri di oftalmologia, che eseguono in totale circa 53.900 interventi/anno, con una media di 1300 interventi per centro.

Nonostante si tratti soltanto di un campione, potenzialmente non rappresentativo della singola realtà clinica, la *Survey* ha permesso di raccogliere informazioni preziose su tipologia, dosaggi e posologia terapeutica dei farmaci più impiegati nella chirurgia della cataratta.

A. Pazienti a basso rischio (chirurgia standard)

Uso preoperatorio dei FANS - Steroidi

L'impiego preoperatorio dei FANS (37%) è ampiamente documentato per la prevenzione della miopia intraoperatoria, del dolore, dell'infiammazione e dell'edema cistoide postoperatorio⁽³⁰⁻³³⁾. Nella pratica clinica degli intervistati, Nepafenac si è rivelata la molecola più utilizzata prima del trattamento chirurgico (15 centri su 41) con un dosaggio di 2-3 volte/die, 3 giorni prima dell'intervento (Fig. 2). Il 92% dei chirurghi intervistati non utilizza steroidi nel periodo preoperatorio.

Uso perioperatorio FANS - Steroidi

Nella pratica clinica i FANS vengono somministrati

generalmente 1-2 ore prima dell'ingresso del paziente in sala operatoria nel 42% dei centri coinvolti. Il 33% dei chirurghi ha dichiarato di impiegare gli steroidi poco prima dell'intervento, a dispetto di quanto descritto in Letteratura.

Uso postoperatorio FANS - Steroidi

L'81% dei chirurghi ha dichiarato di utilizzare FANS nel periodo postoperatorio. Nepafenac è risultato tra i farmaci più utilizzati raggiungendo insieme a Bromfenac una percentuale del 37% (Fig. 3).

Il 95% dei chirurghi ha dichiarato di utilizzare gli steroidi nel periodo postoperatorio, spesso in associazione con gli antibiotici. Il Desametasone è lo steroide più impiegato con una percentuale del 71%.

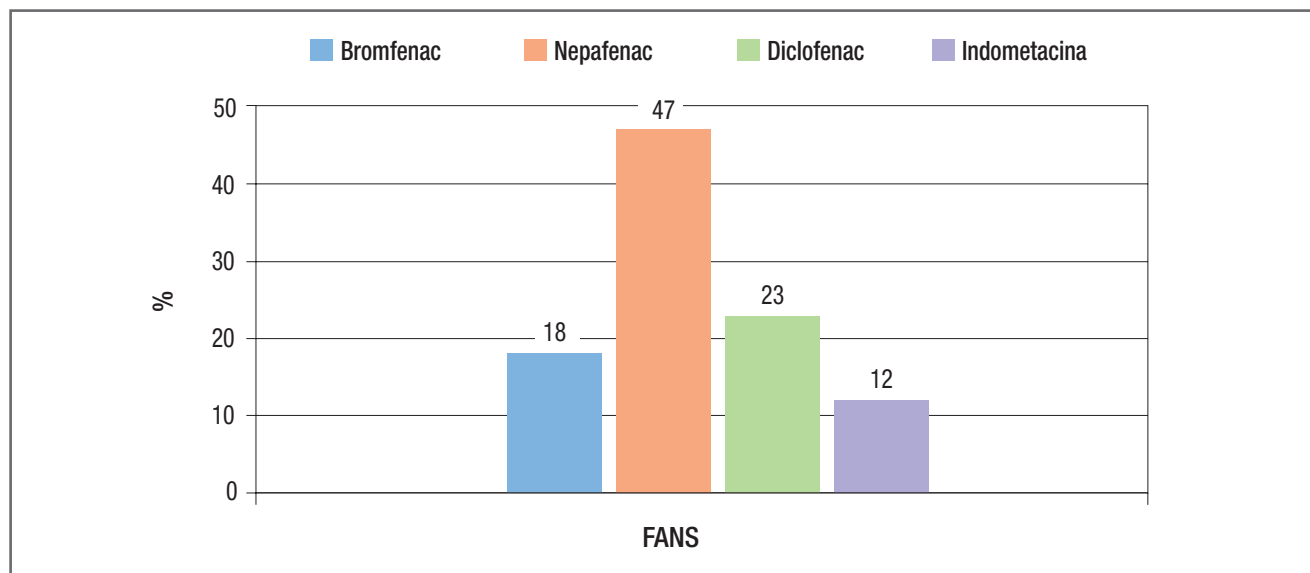


Figura 2. Percentuali di utilizzo preoperatorio dei FANS.

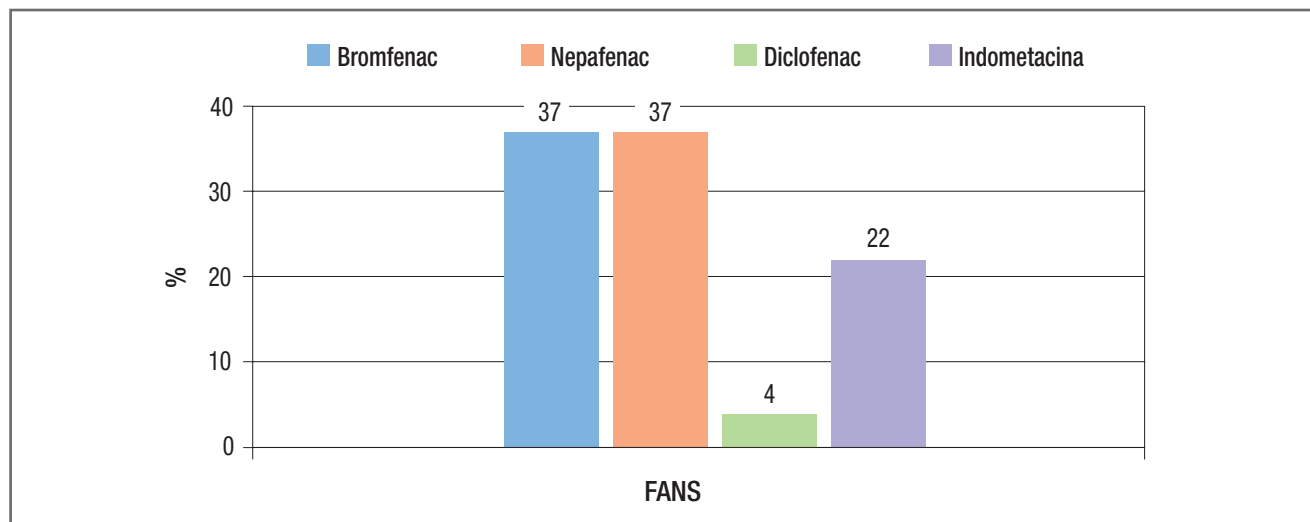


Figura 3. Percentuali di utilizzo postoperatorio dei FANS.

Uso combinato postoperatorio FANS e steroide

L'uso combinato di FANS e antinfiammatori steroidei nel postoperatorio ha registrato un ampio consenso, con una percentuale del 68%, ipotizzando che i differenti *target* d'azione di queste due classi di farmaci, e la loro sinergia d'azione, costituiscano un razionale scientifico per il loro impiego in associazione.

Uso steroide combinato con antibiotico nel postoperatorio

L'associazione fissa steroide-antibiotico nel postoperatorio è sostenuta dall'86% dei chirurghi, mentre una ridotta minoranza (14%) sostiene l'impiego dell'associazione non fissa.

cautela e un diverso regime terapeutico (Fig. 4). Nel 38% dei casi è indispensabile la terapia combinata di steroide e FANS. Le principali tipologie di pazienti ad alto rischio comprendono soggetti affetti da uveite (60%), diabete (50%) ed edema maculare controlaterale (15%). Altre categorie a rischio sono i soggetti con: edema maculare preoperatorio (12%), scarsa miopia (10%), maculopatia, patologie infiammatorie pregresse e cataratta complicata (7,5%), soggetti sottoposti a intervento per glaucoma (5%). La *Survey* ha evidenziato una prevalenza di pazienti ad alto rischio pari al 17% della casistica operatoria. In tali pazienti l'impiego di FANS e steroidi nel periodo preoperatorio è decisamente superiore rispetto ai pazienti a basso rischio (rispettivamente 86% vs 37% e 44% vs 8%).

B. Pazienti ad alto rischio

Il 66% dei chirurghi partecipanti al sondaggio afferma che la terapia antinfiammatoria varia in funzione della tipologia di pazienti: in pazienti ad alto rischio, rispetto alla chirurgia standard, è necessaria maggiore

C. Utilizzo dei FANS nella chirurgia della cataratta

Le condizioni che giustificano l'utilizzo di FANS nella terapia della chirurgia della cataratta sono risultate essere, in ordine di importanza: prevenzione e tratta-

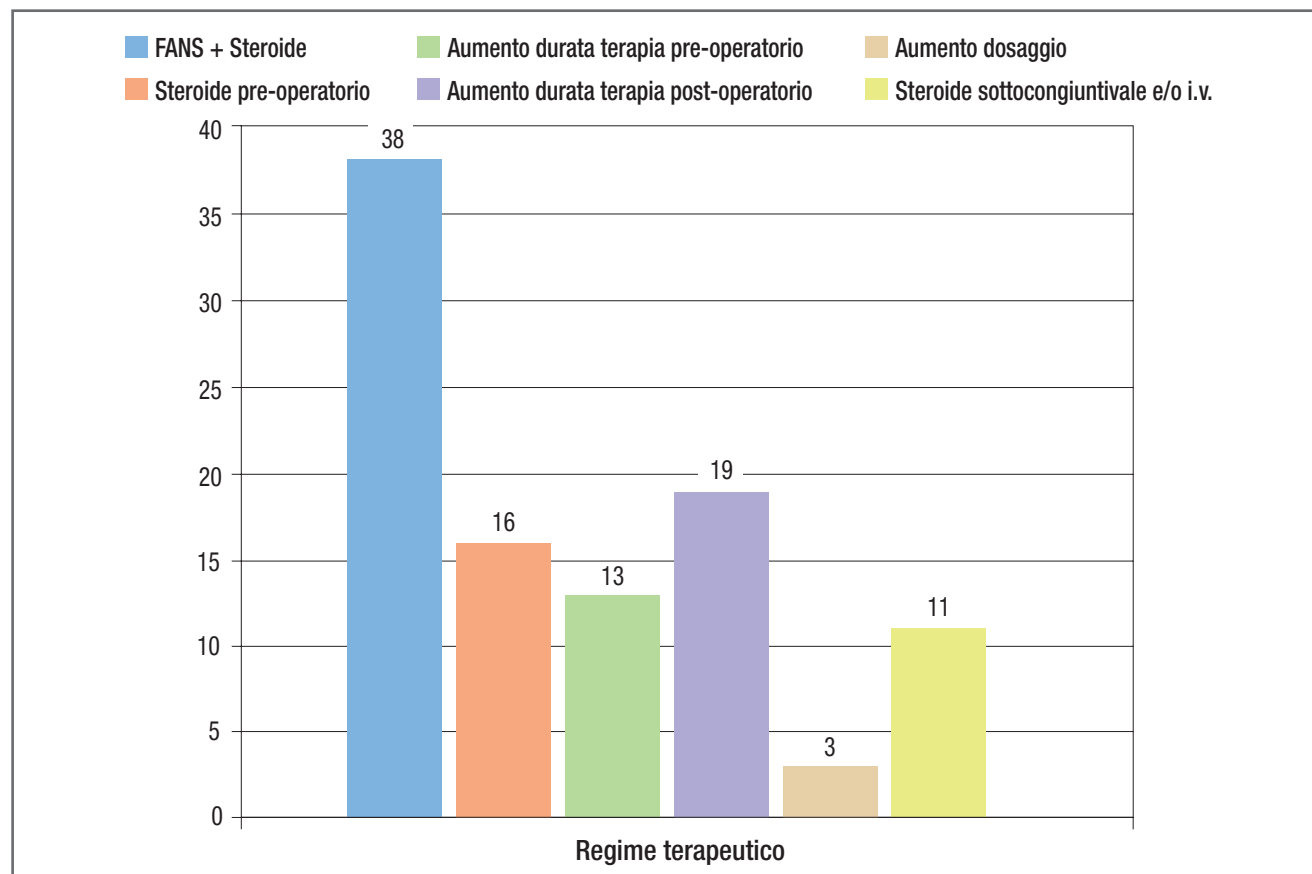


Figura 4. Regime terapeutico in pazienti a rischio elevato.

mento dell'edema maculare (3,5), gestione dell'infiammazione oculare (2,8), gestione del dolore postoperatorio (2,7), prevenzione della miopia (2,3). I risultati della *Survey* hanno inoltre:

- evidenziato l'importanza di mantenere la midriasi intraoperatoria;
- chiarito le motivazioni del mancato utilizzo dei FANS nella chirurgia della cataratta: sono farmaci impiegati esclusivamente nel trattamento dell'edema maculare e non nella prevenzione (47%), aumentano il numero di somministrazioni per via topica (20%), l'edema maculare è troppo raro per giustificare l'uso dei FANS (14%), costo (13%), scarsa efficacia (6%);
- evidenziato che i controlli postoperatori di *routine*, in assenza di complicanze, sono generalmente effettuati 1-7-30 gg dopo l'intervento.

■ LA PROFILASSI PREOPERATORIA

Messaggi chiave

- I principali benefici associati all'utilizzo dei FANS sono: l'analgesia, l'attività antinfiammatoria, la prevenzione della miopia intraoperatoria con conseguente mantenimento della midriasi, la prevenzione ed il trattamento dell'edema maculare cistoide (EMC).
- Il confronto tra la terapia eseguita da 1 a 3 giorni prima dell'intervento rispetto a quella eseguita 1 ora prima e/o alla terapia solo postoperatoria ha messo in evidenza in favore della prima:
 - un aumento del diametro pupillare;
 - una riduzione dell'infiammazione postoperatoria;
 - una riduzione dell'incidenza di EMC.
- L'EBM (*Evidence Based Medicine*) dimostra che iniziando la terapia nel preoperatorio si ottengono risultati significativamente migliori.
- Prevenzione edema maculare cistoide
 - in Pazienti a basso rischio: il trattamento con FANS iniziato 3 giorni prima dell'intervento e proseguito per 4 settimane nel postoperatorio riduce significativamente l'incidenza di EMC.
 - in pazienti ad alto rischio (diabete, rottura capsulare, perdita di vitreo ecc.): si consiglia di protrarre il trattamento con FANS fino a 3 mesi nel postoperatorio.

Il beneficio dell'impiego dei FANS nella fase preoperatoria è ben documentato in Letteratura e nella pratica clinica. Tali farmaci sono efficaci per il controllo e la prevenzione del dolore o del discomfort durante o dopo l'intervento chirurgico oculare. L'impiego preoperatorio dei FANS potenzia l'effetto analgesico^(34,35). In particolare, il trattamento da 1 a 3 giorni prima dell'intervento di cataratta riduce il *discomfort* intraoperatorio e postoperatorio⁽³⁶⁾ con maggiore efficacia rispetto al trattamento effettuato 1 ora prima dell'intervento oppure eseguito solo nel periodo postoperatorio.

L'infiammazione successiva ad intervento chirurgico oftalmico si manifesta con dolore oculare, sensazione di corpo estraneo, infiammazione della camera anteriore, visione offuscata e fotofobia. L'instillazione di un FANS in collirio, dal giorno che precede l'intervento di cataratta con impianto di lenti intraoculari da camera posteriore, e protratto per 14 giorni dopo l'intervento, si è dimostrata efficace nella prevenzione e nel trattamento dell'infiammazione oculare post intervento^(37,38) (*Fig. 5*).

Il rilascio di prostaglandine conseguente al trauma chirurgico, soprattutto dell'iride, provoca miopia. La miopia intraoperatoria può, in alcuni casi, perfino compromettere il buon esito dell'intervento chirurgico. È opportuno, pertanto, mantenere un adeguato diametro pupillare al fine di facilitare le manovre chirurgiche, ridurre i rischi di infiammazione postoperatoria e, nei casi più gravi, la rottura capsulare.

Uno studio prospettico, randomizzato, comparativo⁽³⁹⁾ condotto su 60 pazienti randomizzati in due gruppi trattati rispettivamente con collirio a base di Nepafenac, in aggiunta a tobramicina-desametasone, somministrato 3 volte/die a partire dal giorno che precede l'intervento e protratto per un periodo di 6 settimane, confrontati con pazienti a cui era stato somministrato un collirio a base di tobramicina-desametasone, ha dimostrato l'efficacia dei FANS nel mantenimento della midriasi intraoperatoria. Il diametro pupillare in questo gruppo di pazienti, infatti, è risultato essere maggiore durante tutte le fasi dell'intervento chirurgico (*Fig. 6*).

Nonostante i progressi tecnologici abbiano garantito una considerevole evoluzione della chirurgia oftalmica, l'edema maculare cistoide (EMC) rimane ancora oggi tra le principali cause di disturbo visivo postope-

DOCUMENTO DI CONSENSO: RAZIONALE DI UTILIZZO CLINICO DEGLI ANTINFIAMMATORI IN OFTALMOLOGIA

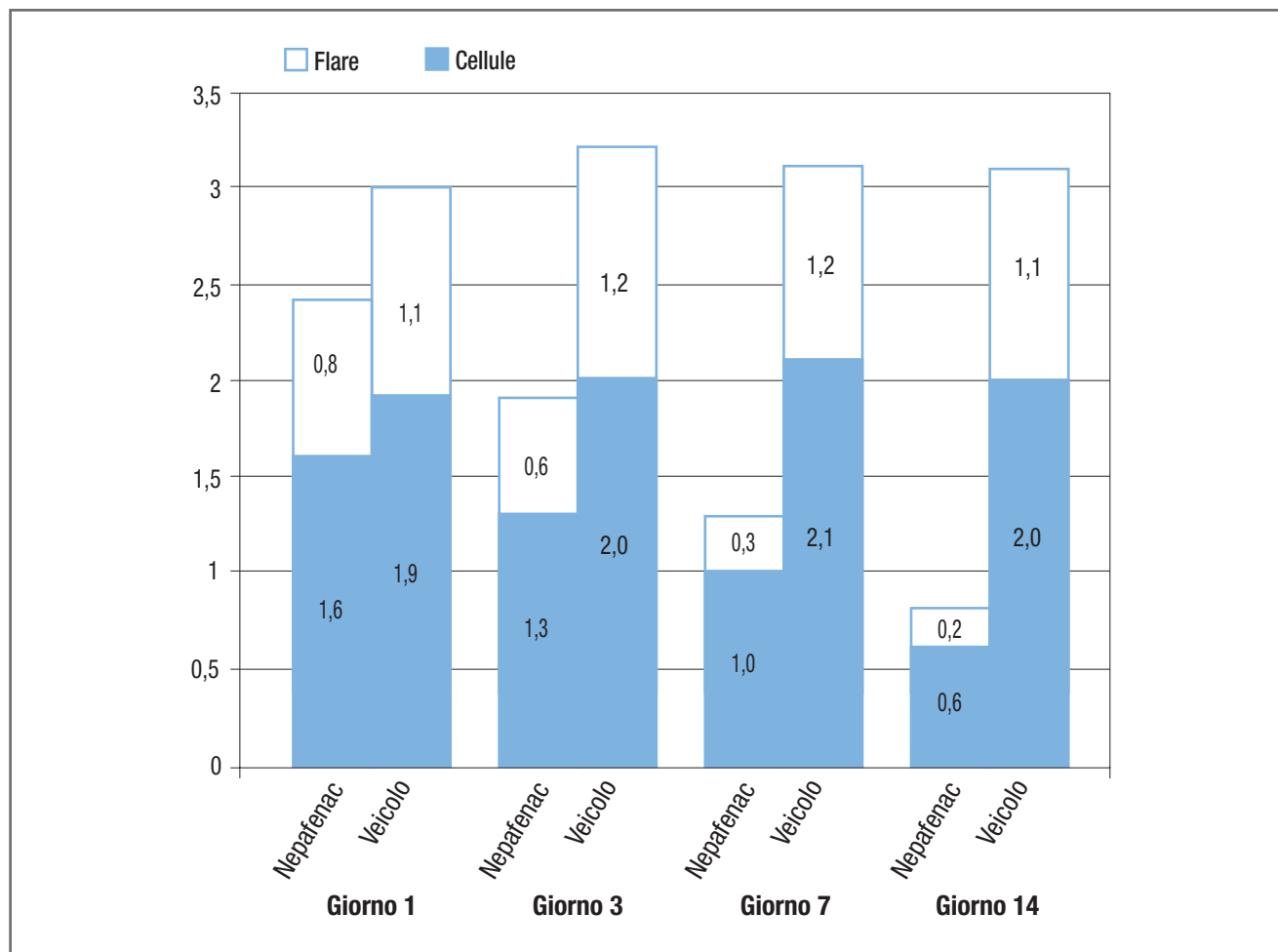


Figura 5. Efficacia terapeutica dei FANS nella prevenzione e trattamento dell'infiammazione oculare post intervento.

(Mod da: Lane SS, et al. J Cataract Refract Surg 2007)⁽³⁷⁾

torio con un'incidenza stimata tra l'1 e il 12% per l'EMC clinico (in grado di provocare un calo del *visus*) e fino al 38% per l'EMC subclinico o agiografico⁽⁴⁰⁻⁴⁶⁾ (non riferito dal paziente, evidenziabile soltanto mediante angiografia con fluoresceina sodica). L'incidenza di EMC raggiunge l'apice tra la quarta e la sesta settimana dopo l'intervento^(47,48). Inoltre la presenza di alcuni fattori preoperatori aumenta il rischio di insorgenza di EMC: preesistente infiammazione oculare, malattie dell'interfaccia vitreoretinica, retinopatia diabetica, malattie cardiovascolari, retinite pigmentosa, *stretching* dell'iride, perdita di vitreo. I FANS, somministrati con una posologia di 1 goccia 3 volte al giorno, dal giorno che precede l'intervento e protratti per 5 settimane, hanno dimostrato una più marcata riduzione dell'incidenza di EMC rispetto ai cortisonici⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

L'impiego di FANS da 3 giorni prima dell'intervento

per 4 settimane per la prevenzione di EMC è consigliabile in soggetti a basso rischio. Al contrario è opportuno prolungare il trattamento fino a 3 mesi dopo l'intervento in soggetti ad elevato rischio (diabete, rottura capsulare, perdita di vitreo)^(36,41,52).

Nella valutazione dei possibili effetti indesiderati, numerose evidenze dimostrano che i FANS sono farmaci sicuri e ben tollerati, associati generalmente ad eventi avversi di lieve entità come bruciore ed irritazione, cheratopatia puntata superficiale e ritardata guarigione delle ferite. Sono rare le complicanze corneali più gravi, come *melting* corneale e perforazione corneale, che si manifestano nella maggior parte dei casi in pazienti già affetti da patologie severe della superficie oculare^(30,53-56). In caso di rottura dell'epitelio corneale, il trattamento con i FANS deve essere prontamente interrotto. Se assunti secondo le indicazioni d'uso il rischio di complicanze rimane basso.

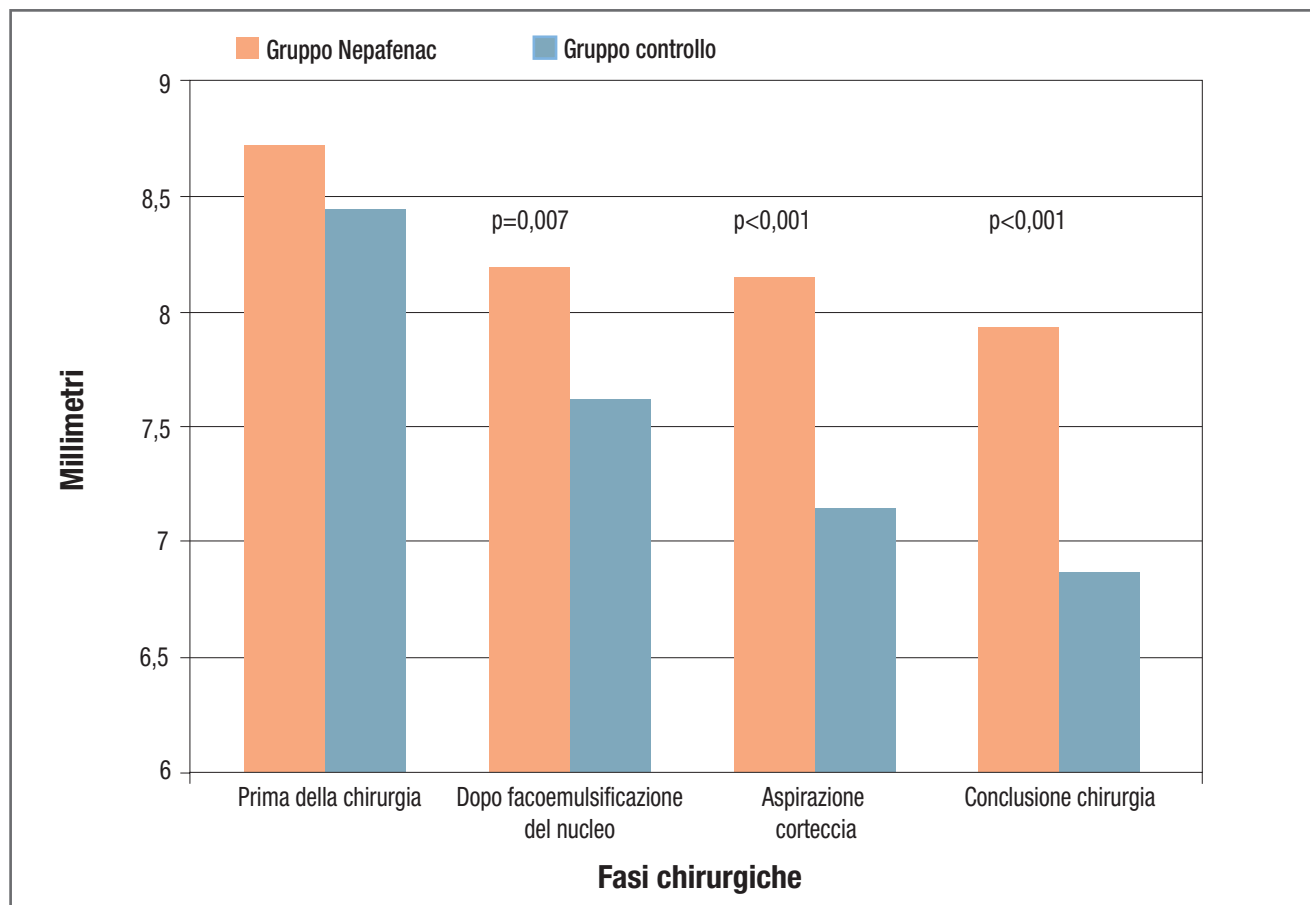


Figura 6. Valori del diametro pupillare in tutte le fasi chirurgiche.

(Mod da: Cervantes-Coste G, et al. Clin Ophthalmol 2009)⁽³⁹⁾

■ LA PROFILASSI POSTOPERATORIA

Messaggi chiave

- È indubbio che l'infiammazione rivesta un ruolo importante nella comparsa e progressione dell'edema maculare cistoide (EMC) e di altre complicanze post intervento di cataratta, nonostante non sia stata ancora completamente chiarita l'eziologia di tali complicanze.
- I dati disponibili in Letteratura dimostrano l'efficacia dei FANS nella prevenzione dell'EMC e rivelano che l'associazione di FANS e steroidi sia più efficace e vantaggiosa rispetto all'utilizzo del solo steroide.
- I FANS possono essere utilizzati da soli o in associazione con i corticosteroidi, nonostante nei casi di *routine* sia ancora controverso il rapporto costo/beneficio dell'utilizzo combinato delle due classi di farmaci.
- Certamente l'introduzione delle recenti e più potenti formulazioni contribuirà ad una crescente diffusione dei FANS.

La profilassi postoperatoria dell'intervento di cataratta è correlata, da una parte, alla prevenzione delle possibili complicanze (edema corneale, ipertono, fibrosi della capsula anteriore, opacizzazione della capsula posteriore, edema maculare cistoide) e, dall'altra, alla prevenzione dei sintomi da discomfort post intervento ed in particolare iperemia congiuntivale, bruciore e dolore, prurito, sensazione di corpo estraneo e fotofobia.

Nella comparsa delle complicanze postoperatorie, un ruolo preponderante è giocato dall'infiammazione correlata a manovre chirurgiche in camera anteriore, ultrasuoni, ricambio di fluidi e complicanze intraoperatorie. Una maggiore cautela è pertanto necessaria in pazienti affetti da condizioni predisponenti quali diabete, uveiti, sindrome da *pseudoexfoliatio*.

La terapia con FANS nella prevenzione e trattamento dell'infiammazione associata a intervento chirurgico oftalmico ha avuto negli anni un impiego crescente, con l'obiettivo di ovviare alle problematiche correlate all'utilizzo dei corticosteroidi. Il FANS ideale deve es-

sere sicuro, ben tollerato, deve garantire una elevata biodisponibilità per il raggiungimento del target terapeutico (rappresentato nel segmento anteriore dalla riduzione del flare e in quello posteriore dalla prevenzione dell'edema maculare cistoide) ed avere una elevata efficacia antinfiammatoria ed analgesica, determinata soprattutto dalla capacità di inibire l'isoforma 2 della cicloossigenasi (COX-2), enzima maggiormente coinvolto nel processo infiammatorio oculare⁽⁵⁷⁾.

È disponibile una consistente Letteratura a sostegno degli effetti antinfiammatori dei FANS utilizzati nel post intervento di cataratta^(8,30,37,42,58-70). In particolare, uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato *vs* placebo, ha dimostrato come il FANS Nepafenac, somministrato dal giorno che precede l'intervento fino a 14 giorni dopo, sia più potente rispetto al placebo nel trattamento delle infiammazioni oculari e del dolore oculare post chirurgia della cataratta⁽⁷¹⁾. È stato ampiamente dimostrato che i FANS hanno un'attività antinfiammatoria paragonabile a quella dei corticosteroidi sia in pazienti a rischio che in quelli non a rischio^(8,30,66,69,72-74). Il confronto di Bromfenac con una soluzione di steroidi, somministrati in pazienti con retinopatia diabetica

non proliferante per la profilassi dell'edema maculare cistoide e della flogosi in camera anteriore, in seguito a facoemulsificazione ed impianto di lenti intraoculari, ha dimostrato che Bromfenac riduce significativamente l'infiammazione in camera anteriore (quantificata mediante misura del flare) dopo 2 settimane di trattamento⁽⁷²⁾.

In uno studio che ha visto il confronto di tre regimi terapeutici (Bromfenac, Betametasona o l'associazione dei due farmaci) non sono state evidenziate differenze significative tra il FANS ed il corticosteroide relativamente all'effetto antinfiammatorio post cataratta in termini di acuità visiva, pressione intraoculare, spessore corneale e flare in camera anteriore. L'azione combinata dei due farmaci, inoltre, ha evidenziato un duplice effetto sulla riduzione dell'infiammazione in camera anteriore⁽⁷⁵⁾ (Fig. 7).

L'edema corneale è una condizione patologica caratterizzata dall'aumento di liquidi intracorneali, in particolare nello strato centrale, lo stroma. L'edema corneale in forma subclinica è tra le più frequenti complicanze postoperatorie precoci e può talvolta compromettere l'*outcome* visivo.

Fisiologicamente la cornea è mantenuta in uno stato di idratazione ottimale dall'attività di drenaggio eser-

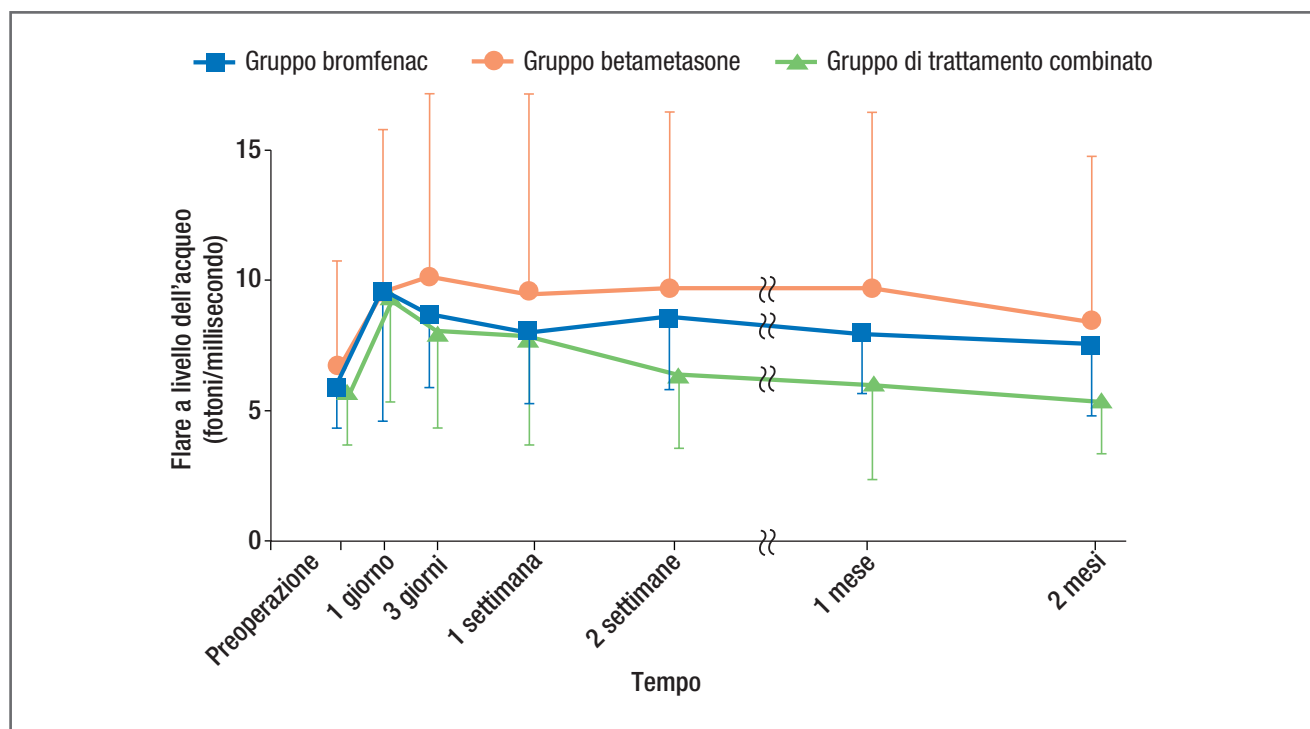


Figura 7. Confronto degli effetti antinfiammatori in camera anteriore di Bromfenac e Betametasona.

(Mod da: Miyayaga M, et al. Acta Ophthalmol 2009)⁽⁷⁵⁾

citata dall'endotelio, mediante la presenza di pompe, che regolano finemente le quantità di liquidi e sali all'interno della cornea e che garantiscono la trasparenza corneale. Tali pompe sono inibite dalle prostaglandine rilasciate dal processo infiammatorio, in particolare in seguito ad intervento chirurgico. La conseguente riduzione della trasparenza corneale comporta alterazione della visione in funzione del grado di edema.

Nonostante FANS e steroidi non dimostrino differenze nel trattamento dell'edema corneale, l'uso combinato di tali farmaci assicura un'azione sinergica (Fig. 8).

La contrazione della capsula anteriore (ACC) e l'opacizzazione della capsula posteriore (PCO) rappresentano al contrario complicanze in genere tardive che possono determinare considerevole deficit visivo.

Entrambe le patologie sono dovute ad uno sviluppo delle cellule residue dell'epitelio lenticolare. Nel caso di contrazione della rexi sono le cellule rimaste sul bordo della parte incisa a proliferare, mentre nella PCO sono i corpi cellulari interessati che si trovano tra la capsula posteriore e la lente. Tali cellule, infatti, proliferano, migrano, si trasformano in cellule mesenchimali, depositano collagene e rigenerano le fibre del

cristallino portando come risultato una contrazione ed opacizzazione rispettivamente della capsula anteriore e posteriore. In tutti questi processi le citochine, le prostaglandine e i *growth factors* giocano un ruolo fondamentale.

Certamente il crollo dell'incidenza di queste complicanze è oggi principalmente legato alla tecnica chirurgica e alle lenti intraoculari, sia per quel che riguarda la scelta di materiali sempre più biocompatibili, sia per quanto riguarda il disegno della lente e soprattutto il margine posteriore del bordo. Viceversa, la prevenzione farmacologica ha sempre rappresentato un miraggio per gli oculisti e molte sostanze, inclusi cortisonici e FANS, sono state via via testate negli anni, con risultati altalenanti.

I dati disponibili in Letteratura dimostrano l'efficacia dei FANS nella prevenzione dell'EMC^(32,50,76-79) e rivelano che l'associazione di FANS e steroidi sia più efficace e vantaggiosa rispetto all'utilizzo del solo steroide⁽⁸⁰⁾.

Tuttavia, secondo alcuni Autori il rapporto costo/beneficio è a favore dell'utilizzo combinato esclusivamente in soggetti a rischio^(32,42,81).

Quindi anche se la *etiologia* dell'edema maculare cistoide e di altre complicanze post intervento di cata-

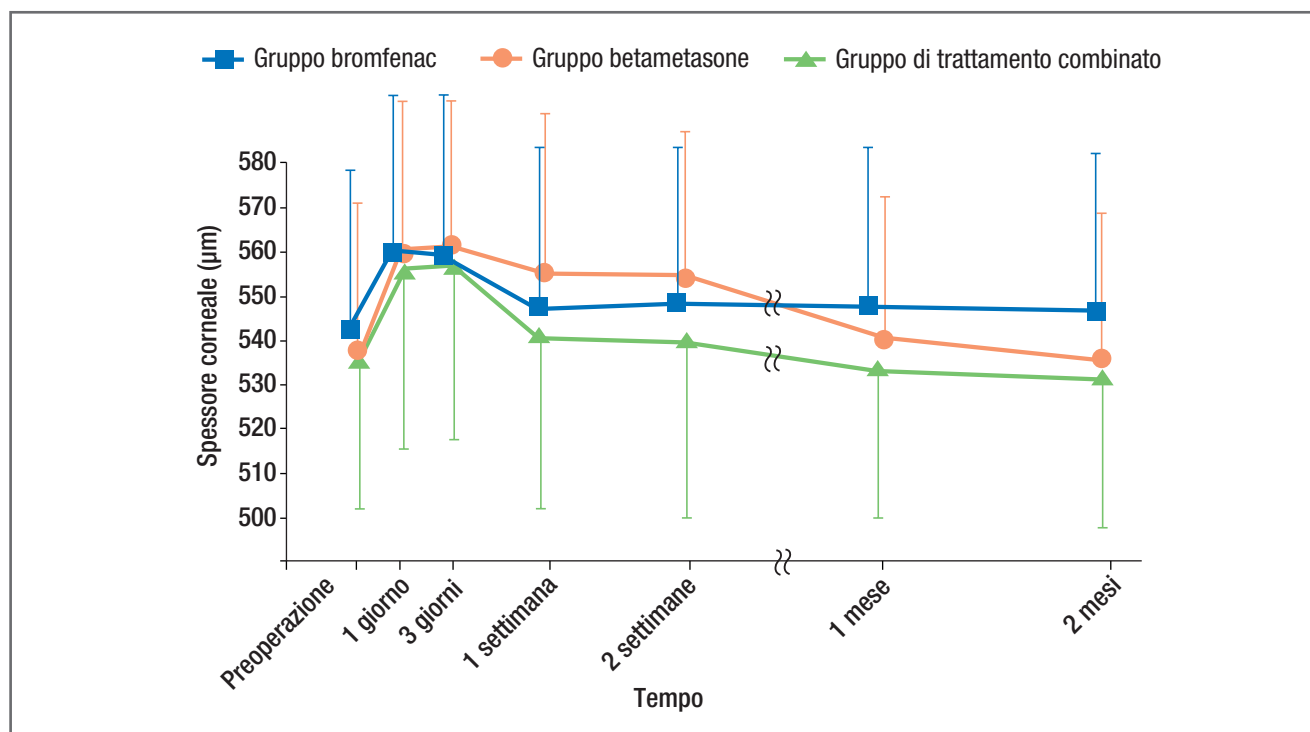


Figura 8. Confronto degli effetti antinfiammatori di Bromfenac e Betametasone sull'edema.

(Mod da: Miyanaga M, et al. Acta Ophthalmol 2009)⁽⁷⁵⁾

ratta non è stata ancora completamente chiarita non vi è dubbio che l'infiammazione rivesta un ruolo importante nella loro comparsa e nella loro progressione e quindi sempre più importante e diffuso appare l'uso dei FANS nella loro profilassi.

■ **CORTISONE E FANS:
BASI FARMACOLOGICHE
E RAZIONALE D'USO**

Messaggi chiave

- I farmaci antinfiammatori steroidei hanno un duplice meccanismo d'azione: meccanismo genomico con modulazione della sintesi proteica e, meccanismo non genomico che coinvolge l'attivazione della fosfolipasi, la modulazione del cAMP e dei *pathways* delle proteine chinasi e la mobilitazione del Ca²⁺.
- I FANS sono caratterizzati da un meccanismo d'azione diretto che determina il blocco a valle della cascata dell'acido arachidonico.
- I FANS per uso topico oftalmico devono possedere: elevata capacità di penetrazione intraoculare, elevata attività antinfiammatoria, proprietà analgesiche, sicurezza e tollerabilità.
- Una innovativa sospensione oftalmica a base di Nepafenac 0,1% è stata approvata da FDA nel 2005 per il trattamento dell'infiammazione e del dolore postoperatorio nonché per la prevenzione dell'edema maculare in pazienti diabetici sottoposti ad intervento di cataratta.
- L'associazione di FANS e farmaci antinfiammatori steroidei è giustificata dal diverso meccanismo d'azione di tali molecole che garantisce un effetto antinfiammatorio sinergico.
- È opportuno proporre specifiche *flowchart* di trattamento in funzione delle caratteristiche del paziente (più o meno a rischio) e della situazione chirurgica.

Premessa: processo infiammatorio

L'infiammazione, o flogosi, è un meccanismo di difesa aspecifico che rappresenta una risposta adattativa dell'organismo alle azioni nocive derivanti da agenti fisici, chimici e biologici, al fine di eliminare la causa che ha provocato il danno cellulare o tissutale e favorire l'innescò di una serie di meccanismi per riparare

o sostituire il tessuto danneggiato. Clinicamente i 5 segni cardinali dell'infiammazione acuta sono: rossore, tumefazione, aumento della temperatura corporea, iperalgesia e alterazione funzionale (*rubor, tumor, calor, dolor, functio laesa*)⁽⁸²⁾. L'infiammazione provoca importanti modificazioni vascolari (vasodilatazione, incremento permeabilità capillare, stasi circolatoria) e cellulari (marginazione e rotolamento leucociti, attivazione, adesione e transmigrazione (diapedesi), chemiotassi leucocitaria).

L'infiammazione è provocata dall'agente lesivo e, in particolare, dalla liberazione di mediatori chimici della flogosi, sostanze endogene di origine plasmatica e cellulare originati durante il processo infiammatorio. Tali sostanze, per azione recettoriale, amplificano la reazione infiammatoria e stimolano il rilascio di ulteriori mediatori da parte di cellule bersaglio. Sono un esempio di tali mediatori le prostaglandine, prodotto finale del metabolismo dell'acido arachidonico (*Fig. 9*).

L'acido arachidonico originato a partire dai fosfolipidi di membrana⁽⁸²⁾ (per azione della fosfolipasi A2 - PLA2) viene trasformato in prostaglandina per azione dell'enzima cicloossigenasi, che a sua volta, tramite l'enzima PGH2 dà origine a prostaciclina (con azione di vasodilazione e inibizione dell'aggregazione piastrinica), trombossano (con azione di vasocostrizione e favorente l'aggregazione piastrinica) e PGD2, PGE2, PGF2 α , PGI2. PGF2 α e PGI2 che sostengono la vasodilatazione potenziando l'edema. PGE2 e PGF2 α , inoltre, agiscono sulle fibre nervose polimodali di tipo C (in genere in risposta a bradichinina) abbassandone la soglia di scarica e determinando così i sintomi dolorosi associati all'infiammazione. Durante il processo infiammatorio vengono prodotti elevati livelli di prostaglandine che prolungano i segnali degli agenti pro-infiammatori⁽⁸³⁻⁸⁸⁾.

Le classi di farmaci che interferiscono a diversi livelli con il metabolismo dell'acido arachidonico sono: i farmaci antinfiammatori steroidei e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS.)

Farmaci antinfiammatori steroidei

Gli antinfiammatori steroidei, o cortisonici (corticosteroidi), sono molecole strutturalmente analoghe al cortisolo, ormone prodotto dalla zona fascicolata della porzione corticale delle ghiandole surrenali, caratterizzate da un meccanismo d'azione di tipo genomico

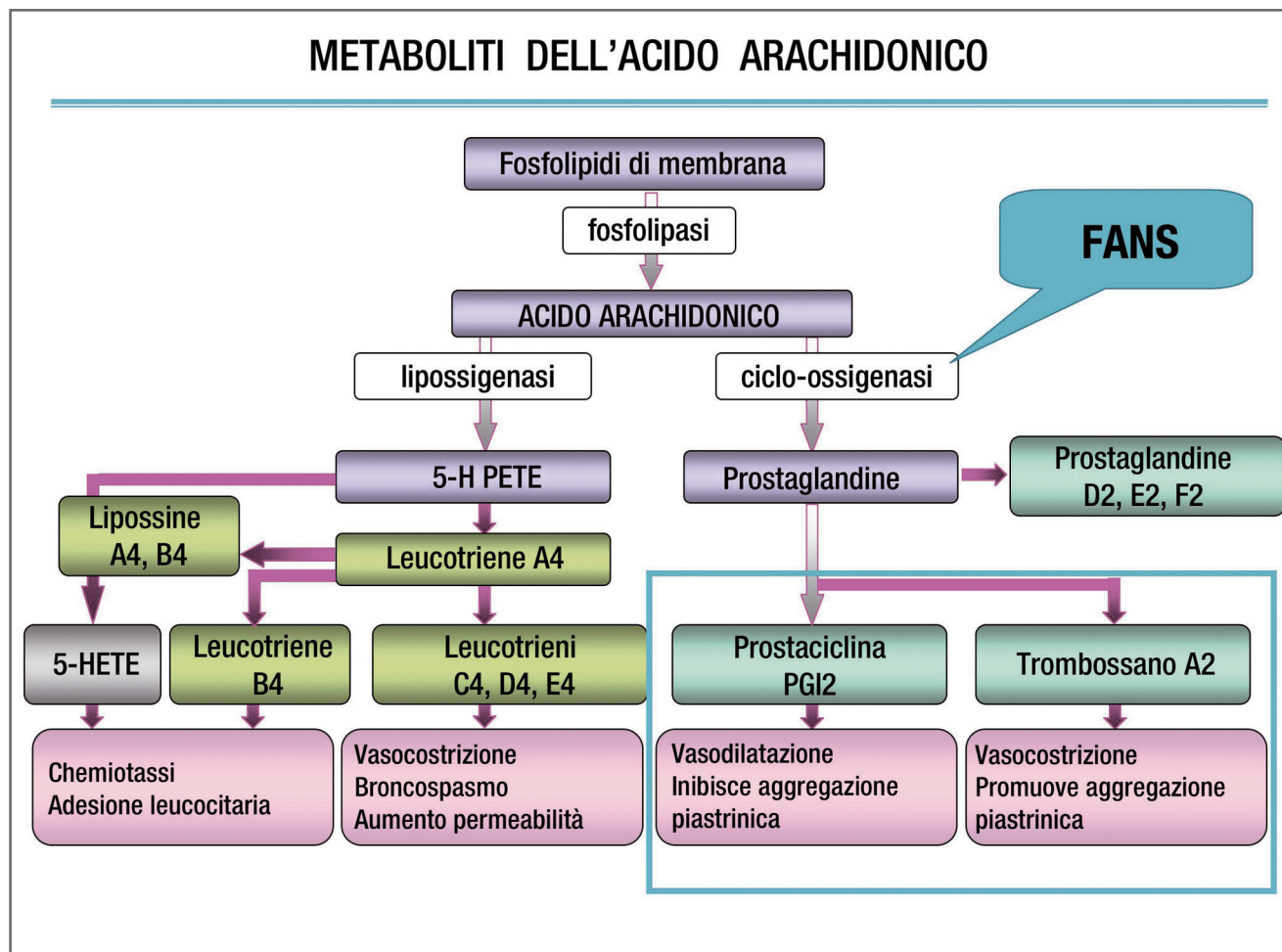


Figura 9. Cascata dell'acido arachidonico.

co che prevede la regolazione della sintesi proteica. I cortisonici, infatti, attraversano la membrana plasmatica cellulare, interagiscono con un recettore intracellulare, e con specifiche sequenze di DNA nel nucleo, ed esercitano un'azione di modulazione della sintesi proteica. È stato inoltre recentemente proposto⁽⁸⁹⁾ per tali farmaci un meccanismo d'azione antinfiammatorio non genomico che prevede l'interazione con un recettore di membrana, o cellulare, e determina effetti correlati a correnti transmembrana, fosforilazione o cambiamenti nelle concentrazioni intracellulari di calcio.

In seguito all'assunzione di farmaci antinfiammatori steroidei si ha soppressione dell'attivazione di cellule T e della produzione di citochine, diminuzione della permeabilità capillare, riduzione dell'espressione della COX-2 e della sintesi delle prostaglandine. In particolare, l'azione antinfiammatoria principale è legata alla modulazione delle citochine pro-infiammatorie.

In aggiunta i corticosteroidi determinano un blocco a monte della cascata dell'acido arachidonico in seguito all'aumentata sintesi di lipocortina, che inibisce la PLA2 e, di conseguenza, riduce la sintesi di prostaglandine.

I farmaci antinfiammatori steroidei, per l'interferenza con la sintesi proteica, sono caratterizzati da effetto antinfiammatorio indiretto e aspecifico che, ovviamente, si instaura dopo una certa latenza. Tali farmaci sono pertanto tra i più impiegati per il trattamento di patologie croniche come le manifestazioni allergiche tipiche della rinite e dell'asma o le malattie autoimmuni.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

I farmaci antinfiammatori non steroidei agiscono bloccando la produzione delle prostaglandine, i principali mediatori lipidici dell'infiammazione e del dolore (citochine pro-infiammatorie), mediante l'ini-

bizione dell'enzima ciclossigenasi, o prostaglandina-endoperossido sintasi (PGH sintasi), di cui sono note due diverse isoforme: COX-1 e COX-2⁽⁹⁰⁾. La COX-1 è un enzima costitutivo, espresso in molti tessuti inclusa la mucosa gastrica. La COX-1 agisce catalizzando la produzione di prostaglandine coinvolte nei processi di tipo fisiologico e pertanto una sua inattivazione può provocare effetti indesiderati come l'interruzione della produzione di muco che protegge la mucosa gastrica.

La COX-2 è l'isoforma inducibile, assente normalmente in molti tessuti sani, prodotta esclusivamente in seguito a processi di natura infiammatoria. È ormai certo che nei processi infiammatori la COX-2 svolge il ruolo principale, essendo gli inibitori selettivi della COX-1 incapaci di ridurre il dolore e l'infiammazione⁽⁹¹⁾.

I FANS sono una classe eterogenea di molecole. Le prime molecole sintetizzate, tuttora commercializzate, non sono selettive ed inibiscono entrambe le isoforme enzimatiche COX-1 e COX-2. FANS di più recente sviluppo, maggiormente selettivi nei confronti della COX-2, risultano meno gastrolesivi. I FANS,

per l'effetto antalgico diretto, sono comunemente assunti al fine di alleviare il dolore (cefalee, dolori mestruali, mal di denti, mal di schiena ecc.) o contrastare l'infiammazione (muscoli, tendini, malattie reumatiche ecc.)⁽⁸⁹⁾.

La sintesi di prostaglandine, essenziale per l'istaurarsi dell'infiammazione a livello periferico, e dunque al sito di infiammazione, genera un aumento dei livelli centrali di prostanoidi^(92,93). In passato si riteneva che i FANS inibissero la produzione di prostaglandine esclusivamente a livello periferico. Invece, si è dimostrato come il processo infiammatorio, grazie alla produzione di molecole segnale che attraverso la circolazione sanguigna raggiungono il SNC, permetta di indurre un aumento di COX-2 anche a livello centrale, attraverso due forme di segnalazione: attraverso l'attività elettrica delle fibre nervose sensitive che innervano l'area infiammata e mediante segnali umorali originati da tale area (Fig. 10).

È dunque logico come l'infiammazione periferica possa essere ridotta grazie all'applicazione diretta di FANS a livello centrale.

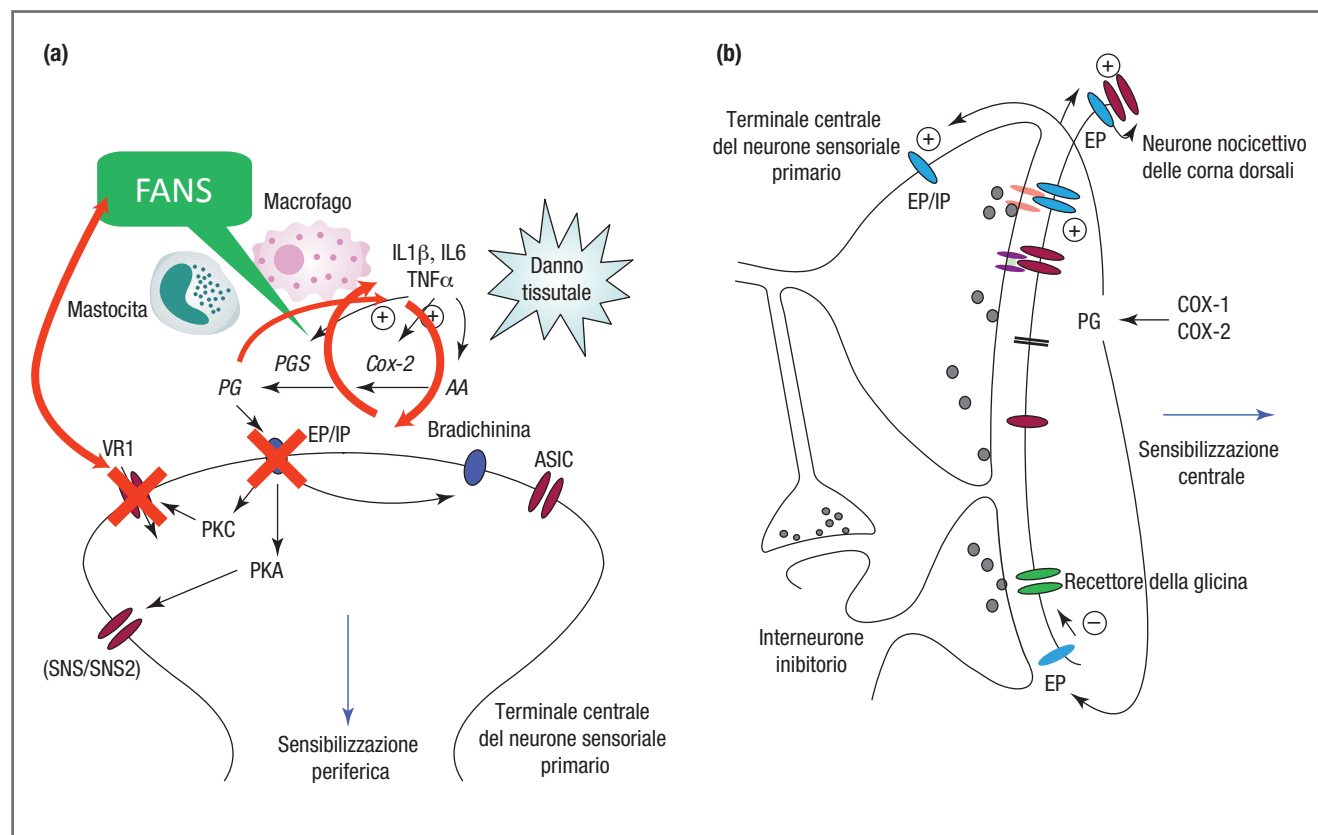


Figura 10. Ruolo delle prostaglandine nel dolore: a) a livello periferico; b) a livello centrale.

(Mod da: Samad TA, et al. Trends Mol Med 2002)⁽⁸⁹⁾

FANS in terapia topica oftalmica

I FANS sono largamente utilizzati nell'ambito della chirurgia oftalmica al fine di stabilizzare la dilatazione della pupilla durante operazione chirurgica, ridurre l'infiammazione, il dolore e l'incidenza di complicanze quali l'insorgenza di edema maculare cistoide (EMC)^(30,59,94,95).

L'impiego di tali farmaci si è rivelato utile anche in caso di retinopatia diabetica, tumori oculari e degenerazione maculare legata all'età⁽⁹⁶⁻¹⁰⁰⁾.

Le principali caratteristiche terapeutiche richieste ad un FANS per uso topico oftalmico sono: elevata capacità di penetrazione intraoculare, elevata attività antinfiammatoria, proprietà analgesiche, sicurezza e tollerabilità, penetrazione a livello della camera posteriore in grado di garantire efficacia nella prevenzione dell'edema maculare postchirurgico.

Recentemente sono state approvate nuove formulazioni a base di FANS per uso topico oftalmico con elevata penetrazione in camera vitrea⁽⁵⁷⁾. Un'innovativa sospensione oftalmica di Nepafenac allo 0,1% (denominata Nevanac) è stata approvata nel 2005 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento dell'infiammazione e del dolore postoperatorio derivante da chirurgia della cataratta. Si tratta di un pro-farmaco che in seguito a somministrazione topica oculare raggiunge la camera anteriore e viene rapidamente convertito da idrolasi tissutali in Amfenac, un FANS potente e sicuro.

Il pro-farmaco Nepafenac, per la natura chimico-fisica lipofila e per la polarità neutra, ha un'elevata permeabilità corneale che consente un rapido raggiungimento dei tessuti intraoculari. Dopo la conversione in forma attiva, il farmaco Amfenac possiede proprietà chimico-fisiche di idrofilia ed è carico (acido), quindi ha una capacità estremamente bassa di attraversare l'epitelio corneale e rimane nei tessuti intraoculari agendo a livello del segmento anteriore e del segmento posteriore. La conversione del pro-farmaco avviene prevalentemente nei tessuti intraoculari (segmento anteriore e posteriore). La velocità di conversione di Nepafenac in Amfenac, a livello del segmento anteriore (corpo irido-ciliare) e del segmento posteriore (retina/coroide) è risultata rispettivamente 2 e 20 volte superiore rispetto a quella a livello corneale⁽¹⁰¹⁾. Tale dato conferma come Nepafenac agisca, in maniera mirata, a livello dei tessuti interessati nel pro-

cesso infiammatorio.

Il Nepafenac, inoltre, ha dimostrato una permeabilità corneale nettamente superiore rispetto ad altri FANS comunemente utilizzati in ambito oculistico come Ketorolac, Bromfenac e Diclofenac⁽¹⁰¹⁾.

Per quanto riguarda l'efficacia terapeutica, l'attività antinfiammatoria del Nepafenac 0,1% (95%) è superiore a quella del Diclofenac 0,1% (53%) in termini di inibizione della produzione delle prostaglandine a livello di iride/corpo ciliare.

Questa stessa attività antinfiammatoria, misurata a livello di retina/coroide, evidenzia che l'effetto di Nepafenac rimane costante nel tempo per la continua conversione del pro-farmaco nella forma attiva, a differenza del Diclofenac che mostra una progressiva riduzione dell'effetto⁽¹⁰²⁾.

Uno studio che ha confrontato la farmacocinetica di Nepafenac, Amfenac, Ketorolac e Bromfenac somministrati per via topica oculare in 75 pazienti ha dimostrato che l'attività antinfiammatoria di Nepafenac persiste più a lungo nel tempo⁽⁵⁷⁾. Tale studio ha inoltre dimostrato che Nepafenac possiede una maggiore biodisponibilità oculare e che Amfenac ha maggiore potenza di inibizione di COX-2 rispetto a Ketorolac e Bromfenac. Inoltre esso raggiunge in minor tempo concentrazione massima, maggiore C max e maggiore AUC (*Fig. 11*).

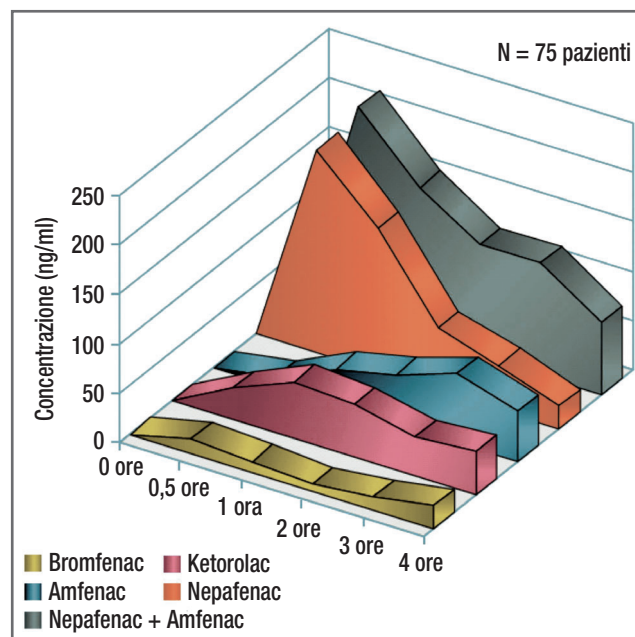


Figura 11. Concentrazione nel tempo dei farmaci nell'umor acqueo. (Mod da: Walters T, et al. *J Cataract Refract Surg* 2007)⁽⁵⁷⁾

Ulteriori studi hanno dimostrato che gli inibitori della isoforma COX-2 inibiscono l'angiogenesi⁽¹⁰³⁾. In particolare, il confronto tra diversi FANS ha dimostrato che la somministrazione topica di Nepafenac esplica un effetto sull'angiogenesi retinica indotta dalla retinopatia da stress ossidativo, diversamente da Ketorolac e Diclofenac⁽¹⁰⁴⁾.

Alla luce di quanto riportato è dunque possibile concludere che l'associazione di FANS e farmaci antinfiammatori steroidei per uso topico oftalmico sia sostenuta da un solido razionale scientifico. Le due classi di farmaci, infatti, mostrano una sinergia di azioni grazie ai differenti meccanismi d'azione in grado di assicurare un consistente effetto antinfiammatorio.

Rimane da chiarire quali siano i farmaci di prima scelta e, soprattutto, i dosaggi e il periodo di trattamento.

■ INDICAZIONI D'USO DEI FANS TOPICI

Messaggi chiave

- I farmaci antinfiammatori non steroidei per uso topico oftalmico sono utilizzati nella pratica clinica, nel contesto di una operazione chirurgica, per ridurre la miopia intraoperatoria e il dolore postoperatorio nonché per limitare l'infiammazione indotta dalla manovra chirurgica e le eventuali complicanze che ne conseguono (ad es. edema maculare postoperatorio).
- I FANS possono rappresentare una valida alternativa alla terapia con farmaci antinfiammatori steroidei.
- I FANS sono impiegati nella chirurgia oftalmica maggiore e minore.
- I FANS assicurano, rispetto ai farmaci antinfiammatori steroidei:
 - riduzione dell'infiammazione senza riduzione delle difese immunitarie e, di conseguenza, senza rischio di infezioni;
 - riduzione dei costi, in quanto il paziente necessiterà di controlli pressori meno frequenti.
- Nepafenac è l'unico FANS approvato oltre che per la prevenzione e il trattamento del dolore e dell'infiammazione postoperatori associati a chirurgia della cataratta, anche per la riduzione del rischio di edema maculare postoperatorio associato a chirurgia della cataratta in pazienti diabetici.

I farmaci antinfiammatori non steroidei per uso topico oftalmico attualmente in commercio rappresentano una classe eterogenea di molecole; le principali, con potenza in ordine decrescente, sono: Indometacina, Diclofenac, Piroxicam, Ketoprofene, Lornoxicam, Ibuprofene, Ketorolac e Acido acetilsalicilico. Tali farmaci hanno diversi *target* terapeutici e sono comunemente utilizzati nella pratica clinica, in caso di operazione chirurgica, per la riduzione della miopia intraoperatoria, nonché per la riduzione del dolore correlato all'infiammazione e le eventuali complicanze della stessa (ad es. edema maculare postoperatorio).

I FANS possono in alcuni casi rappresentare una valida alternativa alla terapia con farmaci antinfiammatori steroidei. Esistono infatti studi che analizzando il confronto della terapia post intervento di cataratta con farmaci antinfiammatori steroidei e non steroidei hanno mostrato come in un'elevata percentuale di casi (80%) gli steroidi possano essere evitati⁽¹⁰⁵⁾. Numerose evidenze sostengono inoltre l'utilizzo dei FANS nella chirurgia complicata. In alcuni casi infatti, la combinazione dei suddetti farmaci con antinfiammatori steroidei sembra prevenire l'insorgenza di edema maculare cistoide⁽¹⁰⁶⁾.

Nonostante queste evidenze, in Europa i FANS sono approvati solo per la prevenzione e il trattamento del dolore e della infiammazione postoperatori associati a chirurgia della cataratta. Un sola molecola (Nepafenac) è approvata, oltre che per le suddette indicazioni anche per la riduzione del rischio di edema maculare postoperatorio dopo chirurgia della cataratta in pazienti diabetici.

Facoemulsificazione a parte, i FANS vengono comunemente utilizzati in oftalmologia ogni qualvolta si esegua una manovra chirurgica o parachirurgica (Laser) in grado di indurre infiammazione.

Le infiammazioni derivanti da iridoplastica e sinechiolisi, e l'impianto di lenti intraoculari fache sono infiammazioni di grado severo che giustificano l'utilizzo dei FANS nella chirurgia del segmento anteriore per ridurre l'insulto da irritazione cronica nonché l'attività flogogena sull'angolo e sull'iride.

L'impiego dei FANS trova un razionale anche nella chirurgia vitreoretinica episclerale, in caso di crioplicazioni o panfotocoagulazione estesa e nella chirurgia laser, che comprende a sua volta YAG laser, Argon Laser, Trabeculoplastica (ALT), Laser Trabeculoplasti-

ca Selettiva (SLT), ciclofotocoagulazione.

Nella chirurgia del glaucoma, invece, l'utilizzo dei farmaci antinfiammatori non steroidei è giustificato clinicamente negli impianti valvolari e nella revisione delle bozze filtranti, per il controllo della vasopermeabilità.

È opportuno considerare che in alcuni casi i FANS devono essere impiegati con particolare cautela in quanto possono mascherare l'insorgenza di infezioni, ritardare la guarigione delle ferite, causare cheratite, rottura dell'epitelio corneale, assottigliamento, erosione, ulcerazione o perforazione della cornea.

I pazienti con denervazione della cornea, difetti dell'epitelio corneale, diabete mellito, patologie della superficie oculare (ad es. sindrome dell'occhio secco) e artrite reumatoide richiedono dunque particolare attenzione.

■ PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL'EDEMA MACULARE

Messaggi chiave

- Diversi FANS sono approvati per il trattamento dell'infiammazione perioperatoria nell'intervento di estrazione di cataratta.
- Lo sviluppo di EMC clinicamente significativo in pazienti non a rischio costituisce una complicanza relativamente rara, ma seria dell'intervento di cataratta.
- È opportuno valutare la disponibilità di evidenze per confermare l'indicazione all'utilizzo di FANS perioperatori in tutti i pazienti e, in caso affermativo, definirne modalità e tempistiche di somministrazione (in funzione del farmaco) nonché utilità di un'associazione.
- Sebbene alcune condizioni (ad es: diabete, uveite) aumentino il rischio di sviluppare EMC post intervento, qualsiasi paziente risulta essere potenzialmente un soggetto "a rischio" poiché le complicanze chirurgiche si possono verificare in maniera imprevista.
- Nei pazienti a rischio è necessario un approccio terapeutico più aggressivo e spesso personalizzato.
- Nepafenac, tra i FANS, ha ottenuto l'indicazione per la prevenzione dell'EMC post cataratta in pazienti diabetici.

A livello maculare un fine equilibrio garantisce l'adeguata nutrizione delle cellule deputate alla visione e un apporto/esporto di liquidi, contribuendo al mantenimento della fisiologica conformazione tissutale e, dunque, della funzione visiva. In seguito a retinopatia diabetica, alterazioni vascolari ed infiammazione intraoculare (compresa quella indotta da un intervento chirurgico, per esempio per estrazione di cataratta) tale equilibrio può risultare alterato. Ciò esita in un accumulo di fluido a livello extracellulare denominato edema maculare cistoide (EMC).

La presenza di fluido nell'interstizio retinico è causa di annebbiamento visivo più o meno consistente e distorsione delle immagini solo in caso di edema maculare di entità ingente. In questi soggetti spesso le alterazioni anatomiche risultano visualizzabili mediante il semplice esame del *fundus*. Nella maggioranza dei casi tuttavia, l'EMC è subclinico, non determina disturbi soggettivi come calo visivo o segni di infiammazione (rossore oculare, dolore, fotofobia) e può essere evidenziato esclusivamente mediante metodiche di imaging quali la tomografia a coerenza ottica (OCT) e la fluorangiografia (*Fig. 12*).

I fattori di rischio a cui si associa l'EMC sono numerosi: le patologie circolatorie sistemiche (ipertensione arteriosa, malattie del collagene, diabete) e oculari (occlusioni venose retiniche), le malattie infiammatorie oculari (uveiti), le distrofie retiniche su base genetica come la retinite pigmentosa, il fumo di sigaretta, l'uso di colliri antiglaucoma a base di derivati dell'adrenalina, l'assunzione di compresse di acido nicotinic come ipocolesterolemizzante, l'esposizione a radiazioni ionizzanti, i traumi e gli interventi intraoculari (laser compresi).

L'edema maculare cistoide (EMC) postchirurgico, caratterizzato da calo del *visus*, è stato riportato sin dagli anni '50 come complicanza della chirurgia della cataratta non complicata⁽¹⁰⁷⁾, sebbene la sua descrizione clinica sia stata approfondita solo successivamente attraverso l'utilizzo della fluorangiografia⁽¹⁰⁸⁾.

In genere si tratta di una condizione transitoria, comunque autolimitantesi nel giro di settimane o mesi nei casi più gravi.

I pazienti con EMC clinicamente significativo, associato a perdita della visione dopo chirurgia (sindrome di Irvine-Gass), possono essere trattati con: terapia orale, topica e peribulbare a base di corticosteroidi^(106,109,110),

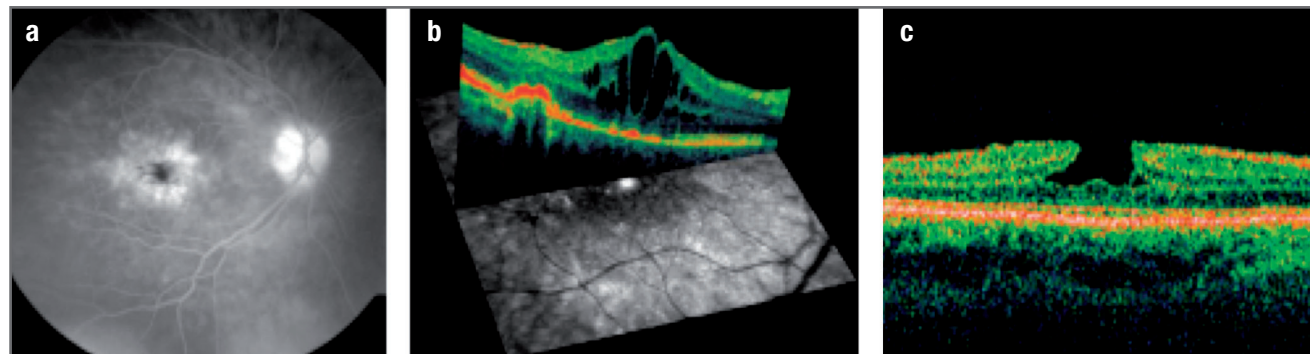


Figura 12. Aspetto classico di edema maculare cistoide in fluorangiografia (a) e in OCT (b). Nei casi più severi l'edema coinvolge l'intero spessore retinico. Nel lungo periodo l'EMC si può complicare con lo sviluppo di un foro lamellare maculare (c) con perdita irreversibile della capacità visiva.

somministrazione orale e topica di FANS^(49,81,106,111) acetazolamide per via orale⁽¹¹²⁾; chirurgia vitreoretinica^(27,113-118). Uno studio che ha valutato le iniezioni retrobulbari e sub-tenoniane di corticosteroidi come trattamento dell'EMC che persiste dopo trattamento topico⁽¹⁰⁹⁾ ha dimostrato che il miglioramento dell'edema maculare non si accompagna ad un miglioramento dell'*outcome* visivo dei pazienti.

Al contrario, uno studio condotto su pazienti con edema maculare di lunga durata dopo facoemulsificazione ha dimostrato che l'iniezione intravitreale di Triamcinolone non solo ha portato a variazioni anatomiche, ma ha assicurato un miglioramento dell'*outcome* visivo⁽¹¹⁰⁾, dato estremamente utile nonostante il ridotto numero di pazienti e la mancanza di un gruppo di controllo.

Rivolgendo l'attenzione ai FANS, uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco condotto in pazienti con occhi pseudofachici che presentano edema maculare cistoide acuto successivo a chirurgia della cataratta, ha dimostrato che il trattamento con l'associazione di Ketorolac e Prednisolone è più vantaggioso rispetto alla monoterapia con ciascuno dei due farmaci⁽¹⁰⁶⁾. I pazienti trattati con terapia di combinazione o con Ketorolac in monoterapia hanno risposto in maniera migliore e più rapidamente rispetto ai pazienti trattati con il Prednisolone (*Tab. 1*), come dimostrato dall'analisi dei risultati che indica un recupero di due linee di acuità visiva in percentuale maggiore rispetto al gruppo trattato con corticosteroidi in monoterapia.

Il trattamento medico con acetazolamide, FANS e/o steroidi topici in associazione si è rivelato altrettanto efficace⁽¹¹²⁾. In tal caso, il miglioramento dell'edema

maculare postoperatorio è stato valutato in termini di riduzione dello spessore retinico e miglioramento dell'acuità visiva. I FANS, per via topica e orale, si sono dimostrati efficaci nella prevenzione e nel trattamento dell'EMC anche in monoterapia.

Diversi studi hanno valutato l'efficacia dei FANS in confronto a steroidi o placebo, oppure mediante confronto tra le varie molecole della classe. Nepafenac si è dimostrato più efficace del Fluorometolone nella prevenzione dell'edema maculare cistoide e della distruzione della barriera emato-acquosa derivante da chirurgia della cataratta⁽⁴⁹⁾. I risultati di uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco, che ha suddiviso i pazienti in due gruppi trattati rispettivamente con Nepafenac e Fluorometolone (gruppo controllo) per 5 settimane dopo l'intervento, hanno confermato come l'incidenza di EMC ed il livello di infiammazione postoperatoria sia più bassa nel gruppo trattato con Nepafenac come indicato dai valori dello spessore foveale (*Tab. 2*) e *flare* in camera anteriore, significativamente inferiori.

Nel gruppo trattato con FANS è risultato migliorato anche il recupero visivo. A questo proposito, è opportuno considerare che Nepafenac è l'unico FANS ad aver ottenuto l'approvazione, da parte di EMA, dell'indicazione per la prevenzione dell'EMC post cataratta in pazienti diabetici.

Sono disponibili evidenze contrastanti, che non giustificano l'impiego postoperatorio di FANS nei casi di chirurgia della cataratta non complicata^(81,111).

Uno studio che ha confrontato l'effetto di Ketorolac con Nepafenac e con placebo non ha evidenziato alcuna differenza in funzione del trattamento, in termini di volume maculare. Dunque sembrerebbe che i

DOCUMENTO DI CONSENSO: RAZIONALE DI UTILIZZO CLINICO DEGLI ANTINFIAMMATORI IN OFTALMOLOGIA

Tabella 1.
Risultati delle diverse terapie

(Mod da: Heier JS, et al. *Ophthalmology* 2000)⁽¹⁰⁶⁾

Variabile	Gruppo P	Gruppo K	Gruppo C
Acuità visiva finale media	20/40+	20/40	20/30+
Intervallo	20/25–20/70	20/20–20/100	20/20–20/40
Miglioramento medio in linee di acuità	1,1	1,9	3,8
Intervallo	-2 - +2	-1 - +4	+1 - +6
≥ due linee di miglioramento	50% (4/8)	67% (6/9)	89% (8/9)
≥ due linee di riduzione	12% (1/8)	0%	0%
Pazienti con acuità visiva finale ≥ 20/40	62% (5/8)	67% (6/9)	100% (9/9)
Tempo medio di miglioramento a due linee (mesi)	2,7	1,4	1,3
Tempo medio di miglioramento massimo (mesi)	3,0	2,3	2,0
Miglioramento della sensibilità al contrasto	50% (4/8)	55% (5/9)	89% (8/9)
Miglioramento in angiografia con fluoresceina	50% (4/8)	55% (5/9)	77% (7/9)

Tabella 2.
Spessore centrale foveale misurato all'OCT

(Mod da: Miyake K, et al. *J Cataract Refract Surg* 2011)⁽⁴⁹⁾

Gruppo/Parametro	Basale	Postoperatorio		
		1 settimana	2 settimane	5 settimane
Nepafenac:				
Spessore medio (µm) ± DS	188,0 ± 21,0	190,4 ± 18,3	191,2 ± 18,4	194,3 ± 20,7
Pazienti (n)	29	30	30	30
Fluorometolone:				
Spessore medio (µm) ± DS	190,6 ± 16,0	193,0 ± 16,0	211,7 ± 51,9	220,1 ± 58,2
Pazienti (n)	25	29	29	29
P value*	0,6216*	0,7788†	0,0266†	0,0055†

*Test t di Student.

† Misure ripetute dell'analisi della varianza che mettono a confronto le medie dei minimi quadrati per visita (principale effetto del trattamento, P=0,0447; interazione tra periodo e trattamento, P=0,0081).

FANS topici, pur essendo sicuri e ben tollerati, non possano essere raccomandati a scopo profilattico in pazienti senza fattori di rischio, sottoposti a interventi chirurgici di routine⁽⁸¹⁾.

Una recente revisione *Cochrane* di studi randomizzati, controllati, di confronto tra FANS e placebo, FANS e Prednisolone, o tra varie molecole di FANS nel tratta-

mento dell'EMC in seguito a chirurgia della cataratta⁽¹¹¹⁾, ha dimostrato che gli effetti dei FANS sull'EMC acuto e cronico rimangono controversi e necessitano di ulteriori chiarimenti.

Non sono disponibili evidenze conclusive sull'efficacia del trattamento con FANS nella prevenzione e nel trattamento dell'edema maculare cistoide dopo cata-

ratta e alcuni risultati incoraggianti dovranno essere confermati mediante ulteriori *trial* clinici randomizzati e controllati (RCT).

Infine, va considerata, soprattutto in caso di refrattarietà dell'EMC alla terapia medica, l'opzione chirurgica. A questo proposito è opportuno evidenziare che in occhi pseudofachici con EMC successivo a estrazione extracapsulare della cataratta e non responder al trattamento farmacologico, la vitrectomia via *pars plana* determina risoluzione dell'edema maculare e, in alcuni casi, anche un miglioramento clinico dell'acuità visiva in occhi senza apparenti disturbi a livello vitreale⁽¹¹³⁾. Il confronto della PPV 23 gauge associata a *peeling* della ILM vs iniezioni intravireali di triamcinolone in 39 pazienti con EMC in seguito ad intervento di cataratta non complicato non ha evidenziato alcuna differenza tra le due tipologie di trattamento dopo 12 mesi di *follow-up*⁽¹¹⁴⁾. L'iniezione di steroide e la PPV con *peeling* di ILM hanno dimostrato entrambi un effetto benefico su anatomia e funzionalità visiva.

La chirurgia vitreoretinica è stata inoltre valutata su occhi affetti da edema maculare diabetico (EMD) mediante un'analisi retrospettiva, con un *follow-up* di circa 8 mesi, ed i risultati hanno dimostrato che tale tecnica è associata ad una riduzione di EMD, misurata mediante OCT nella maggior parte degli occhi, con un certo miglioramento dell'acuità visiva⁽¹¹⁵⁾.

Gli esiti sono diversi nel caso in cui l'EMD sia associato a trazione vitreomaculare (VMT), come dimostrato da un recente studio multicentrico in cui la vitrectomia è stata condotta su 87 occhi affetti da EMD e VMT nei quali sono stati valutati principalmente: VA, spessore retinico all'OCT e complicanze operatorie⁽¹¹⁶⁾.

I risultati hanno mostrato che, dopo vitrectomia, lo spessore retinico risultava ridotto nella maggior parte degli occhi ma si otteneva un miglioramento dell'acuità visiva nel 38% dei casi e un suo peggioramento nel 22%.

La chirurgia vitreoretinica ha dimostrato di garantire miglioramenti anatomici in soggetti con edema maculare cistoide (EMC) causato da occlusione della vena centrale retinica (CRVO) e da occlusione venosa retinica di branca (BRVO)^(117,118). Infatti, successivamente a vitrectomia via *pars plana*, *peeling* della membrana limitante interna e fotocoagulazione panretini-

ca, la valutazione anatomica (spessore foveale, volume maculare totale) e funzionale (VA) dimostra un miglioramento dell'edema maculare e un variabile miglioramento dell'acuità visiva.

■ UTILIZZO DEI FANS NELLA CHIRURGIA OFTALMICA: CHIRURGIA DELLA CATARATTA E COMPLICANZE

Messaggi chiave

- Negli USA, i FANS sono approvati per la prevenzione e il trattamento di dolore e infiammazione postoperatori associati a chirurgia della cataratta, ma non per l'edema maculare cistoide.
- In Europa i FANS sono approvati per la prevenzione e il trattamento del dolore e della infiammazione postoperatori associati a chirurgia della cataratta e inoltre una molecola (Nepafenac) è approvata per la riduzione del rischio di edema maculare postoperatorio dopo chirurgia della cataratta in pazienti diabetici.
- È opportuno definire specifici protocolli di trattamento in funzione della tipologia di paziente.

Oggigiorno le aspettative del paziente nei confronti della chirurgia della cataratta sono estremamente elevate sia in termini di risultato refrattivo che di rapidità di recupero funzionale. Nella maggior parte dei casi, la chirurgia moderna è in grado di soddisfare tali richieste, tuttavia, il verificarsi di complicanze intraoperatorie può invalidare fortemente i risultati. Questo capitolo si propone di valutare il razionale per l'impiego dei FANS per uso topico oftalmico nella prevenzione e trattamento dell'infiammazione in seguito ad intervento di cataratta.

L'infiammazione è una risposta dell'organismo che provoca, a livello oculare, miosi, dolore e fotofobia; talvolta essa è associata anche ad un aumento della pressione intraoculare e ad una più precoce e più marcata comparsa di cataratta secondaria, anche se a tale proposito esistono evidenze discordanti. Infine, numerose evidenze confermano come l'infiammazione sia chiaramente correlata alla comparsa di edema maculare cistoide postchirurgico.

Negli Stati Uniti sono stati approvati diversi farmaci

DOCUMENTO DI CONSENSO: RAZIONALE DI UTILIZZO CLINICO DEGLI ANTINFIAMMATORI IN OFTALMOLOGIA

per la prevenzione e il trattamento dell'infiammazione e del dolore postoperatori associati a chirurgia della cataratta (Bromfenac, Diclofenac, Flurbiprofen, Ketorolac, Nepafenac), tuttavia nessuno di essi è stato approvato per la prevenzione dell'EMC. Ugualmente in Europa diversi farmaci sono approvati per la prevenzione e il trattamento del dolore e dell'infiammazione postoperatori associati a chirurgia della cataratta. In Europa infine un FANS per uso topico (Nepafenac) ha un'indicazione specifica per la riduzione del rischio di edema maculare cistoide postoperatorio in seguito a chirurgia della cataratta in pazienti diabetici. Le indicazioni per le principali molecole nei diversi paesi sono riportate in *Tabella 3*.

Una revisione degli studi controllati disponibili in Letteratura consente di affermare che i FANS per uso topico oftalmico sono superiori al placebo per il controllo del dolore postoperatorio⁽¹¹⁹⁾ e per la riduzione della flogosi⁽⁸⁾ dopo intervento di cataratta, confermando che l'impiego di tali farmaci è efficace e sicuro. È inoltre ipotizzabile una superiorità di efficacia dei FANS nel controllo del dolore postoperatorio, rispetto ai corticosteroidi, in virtù della loro azione analgesica. Tuttavia tale ipotesi non è supportata da studi di con-

fronto tra FANS e steroidi topici. Le evidenze disponibili concordano nell'affermare come i FANS per uso topico riducano la flogosi postoperatoria, siano più efficaci rispetto ai corticosteroidi nel ristabilire la barriera emato-acquosa, importante per l'eventuale insorgenza di EMC, e possano essere utilizzati in sostituzione o in aggiunta agli steroidi⁽⁸⁾. Nonostante sia stato ampiamente dimostrato come la miopia intraoperatoria ostacoli la procedura chirurgica e faciliti l'insorgenza di complicanze⁽¹²⁰⁾ e la somministrazione preoperatoria di FANS riduca significativamente la miopia intraoperatoria^(34,121), ad oggi, in Italia, non è approvata una specifica indicazione per l'utilizzo dei FANS a tale scopo.

Per quanto riguarda i pazienti diabetici, maggiormente esposti al rischio di EMC, è opportuno sottolineare la mancanza in Letteratura di una definizione univoca di EMC. L'edema maculare cistoide può essere infatti classificato in: edema clinicamente significativo, descritto come *leakage* vascolare associato ad acuità visiva di 20/40 o inferiore⁽⁴¹⁾; ed edema subclinico che può essere a sua volta edema angiograficamente visibile o rilevabile all'OCT⁽⁸⁾ senza significativo calo del *visus*. Una ulteriore classificazione permette di defini-

Tabella 3.
FANS: indicazioni terapeutiche approvate in Italia ed altri paesi.

	Infiammazione e dolore dopo chirurgia della cataratta	Infiammazione anche con dolore non su base infettiva S.A.	Prevenzione EMC post intervento cataratta	Prevenzione EMC post intervento cataratta in pazienti diabetici	Prevenzione miopia intraoperatoria	Prevenzione infiammazione segmento anteriore dopo trabeculoplastica	Temporaneo sollievo da congiuntivite allergica stagionale	Trattamento dolore dopo chirurgia refrattiva
ITALIA								
Nepafenac				No USA				
Bromfenac								
Ketorolac							USA	
Diclofenac					Francia Spagna			Francia Spagna USA
Flurbiprofene			Francia		Francia USA UK	Francia UK		
Indometacina								

re l'edema anche in funzione del tempo di insorgenza. In tal caso si distinguono: EMC acuto, con comparsa prima di 3 mesi dopo l'intervento e durata inferiore ai 6 mesi; EMC ad insorgenza tardiva, con comparsa dopo oltre 3 mesi dall'intervento; EMC cronico persistente, caratterizzato da durata superiore ai 6 mesi; ed edema ricorrente che in genere riconosce un substrato predisponente all'insorgenza di una complicanza successivamente all'intervento di cataratta.

L'EMC clinicamente significativo con un'incidenza intorno all'1-2% nei casi a basso rischio⁽¹²²⁾ è certamente la causa più comune di un risultato visivo inferiore alle aspettative dopo l'intervento di cataratta⁽⁷⁶⁾. Nei soggetti diabetici, nei quali l'incidenza di EMC è riportata tra il 31 e l'81%⁽¹²³⁾, uno studio volto a valutare l'efficacia di un FANS (Nepafenac) *vs* placebo in soggetti con retinopatia diabetica sottoposti ad intervento di cataratta ha dimostrato come la somministrazione preventiva del FANS possa garantire: minore incidenza di edema maculare (definito come incremento del 30% o più dello spessore maculare basale) (3,2% *vs* 16,7%), minore percentuale di decremento visivo dal giorno 7 al giorno 90 e minore incremento del volume maculare⁽¹²³⁾. In riferimento alle percentuali di decremento visivo deve essere sottolineato che i risultati sono stati riportati al lordo di fattori esterni di correzione (ad es. insorgenza nel gruppo trattato con FANS di una emorragia vitreoretinica, di due cataratte secondarie precoci e di una cheratite puntata superficiale) e che, eliminando tali fattori, si ottengono valori statisticamente significativi, a conferma del fatto che la somministrazione di FANS per uso topico è efficace nel mantenimento di una buona acuità visiva nel postoperatorio.

Come già detto in precedenza, le complicanze della chirurgia della cataratta, come ad esempio la rottura della capsula posteriore, rappresentano un fattore di rischio estremamente importante per l'insorgenza di EMC anche in pazienti considerati preoperatoriamente non a rischio^(41,59,124). Le evidenze in Letteratura concordano nell'affermare che nei pazienti a rischio di edema maculare cistoide sarebbe opportuno continuare la profilassi per un periodo più lungo⁽¹²⁴⁾. Sono estremamente limitate le evidenze sui risultati degli studi a medio-lungo termine. È noto che negli interventi di cataratta non complicati, l'edema maculare acuto è caratterizzato da un picco di insorgenza

dopo 4-6 settimane dall'intervento e dalla tendenza alla risoluzione spontanea. I pochi studi con *follow-up* prolungati non hanno evidenziato differenze significative di acuità visiva oltre i 3 mesi tra soggetti trattati e non trattati⁽¹²⁵⁾.

È possibile concludere che l'impiego dei FANS nella chirurgia della cataratta è suggerito in particolare nei casi ad alto rischio di edema maculare e che deve essere ulteriormente chiarito il loro ruolo nella chirurgia della cataratta non complicata.

■ UTILIZZO DEI FANS NELLA CHIRURGIA OFTALMICA: CHIRURGIA DELLA CATARATTA E PRATICA CLINICA

Messaggi chiave

- Nella chirurgia della cataratta, l'associazione antibiotico-cortisone è rimasta per lungo tempo la terapia di elezione. Le recenti evidenze in Letteratura suggeriscono di conferire ai FANS un ruolo più rilevante.
- I FANS, somministrati almeno dal giorno prima, si rivelano farmaci di prima scelta nell'infiammazione post cataratta e nella prevenzione dell'edema maculare cistoide nei pazienti non a rischio.
- I FANS, rispetto all'associazione steroide-antibiotico, non sono associati a un rischio di resistenza (frequente in seguito all'uso improprio di antibiotici) e trovano largo impiego anche in casi complicati.

La considerevole evoluzione delle tecniche chirurgiche per l'estrazione di cataratta, da intracapsulare a femto faco, non è stata seguita da un'altrettanto adeguata evoluzione nel campo del trattamento farmacologico perioperatorio.

L'associazione antibiotico-cortisone è rimasta per lungo tempo la terapia di elezione, grazie alla disponibilità in commercio di vari farmaci e il trattamento con FANS viene spesso considerato soltanto un'aggiunta alla terapia di base antibiotico-steroidi. Le evidenze disponibili in Letteratura sembrano invece sostenere un ruolo rilevante dei FANS e suggeriscono una rivalutazione dell'impiego di questi farmaci nella chirurgia della cataratta.

Presso l'Unità Operativa di Oculistica dell'Azienda Ospedaliera di Chiari (BS) è stata condotta un'indagine volta a valutare l'impiego dei FANS (in sostituzione al cortisone) come farmaci di prima scelta, in associazione all'antibiotico, nel trattamento dell'infiammazione postoperatoria di cataratta. Si è cercato di creare delle condizioni eterogenee per minimizzare la presenza di *bias* mediante utilizzo di: chirurghi esperti e non, diverse tecniche chirurgiche, pazienti con cataratta di differente grado e con eventuali patologie concomitanti (diabete, glaucoma). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: il primo trattato mediante antinfiammatorio non steroideo per 20 giorni (Nepafenac) e antibiotico (Moxifloxacina) per 7 giorni, il secondo con combinazione di antibiotico e cortisone (Tobramicina - Desametasone) a scalare per 30 giorni. Il trattamento con antibiotico in entrambi i gruppi è iniziato tre giorni prima dell'intervento di cataratta e sono stati coinvolti in totale 4 chirurghi: due, di cui uno esperto, hanno operato con doppio controllo lineare, ovvero con regolazione separata di fluidica e ultrasuoni; gli altri due, di cui uno esperto, hanno operato con tecnica di intervento in lineare. Il tempo di utilizzo degli ultrasuoni variava da

un minimo inferiore di 1 ms ad un massimo di 58 secondi con una percentuale di utilizzo tra il 2 e il 22%. Pertanto, sulla base della tecnica chirurgica utilizzata e dell'esperienza del chirurgo stesso, la valutazione dei risultati è stata eseguita su 4 sottogruppi: i gruppi 1 e 3 trattati con il doppio lineare e i gruppi 2 e 4 trattati in lineare. In tutti i gruppi, oltre all'analisi degli indici indiretti di infiammazione, è stata eseguita (da parte dello stesso operatore) una valutazione soggettiva dei segni di infiammazione postoperatoria. In aggiunta all'analisi dello spessore maculare, valutata all'OCT il giorno precedente, quello successivo all'intervento, e dopo 7 e 30 giorni, è stata eseguita una valutazione del *tyndall* cellulare, delle pieghe della membrana di Descemet e della fibrosi capsulare. Sono state escluse dall'analisi clinica le cataratte complicate con rottura capsulare.

I risultati dello studio hanno evidenziato un andamento dell'infiammazione in camera anteriore sovrapponibile tra i pazienti trattati con combinazione FANS + antibiotico e i soggetti trattati con associazione di steroide e antibiotico (Figg. 13, 14).

Le pieghe della membrana di Descemet, presenti il primo giorno, erano assenti in tutti gli altri controlli

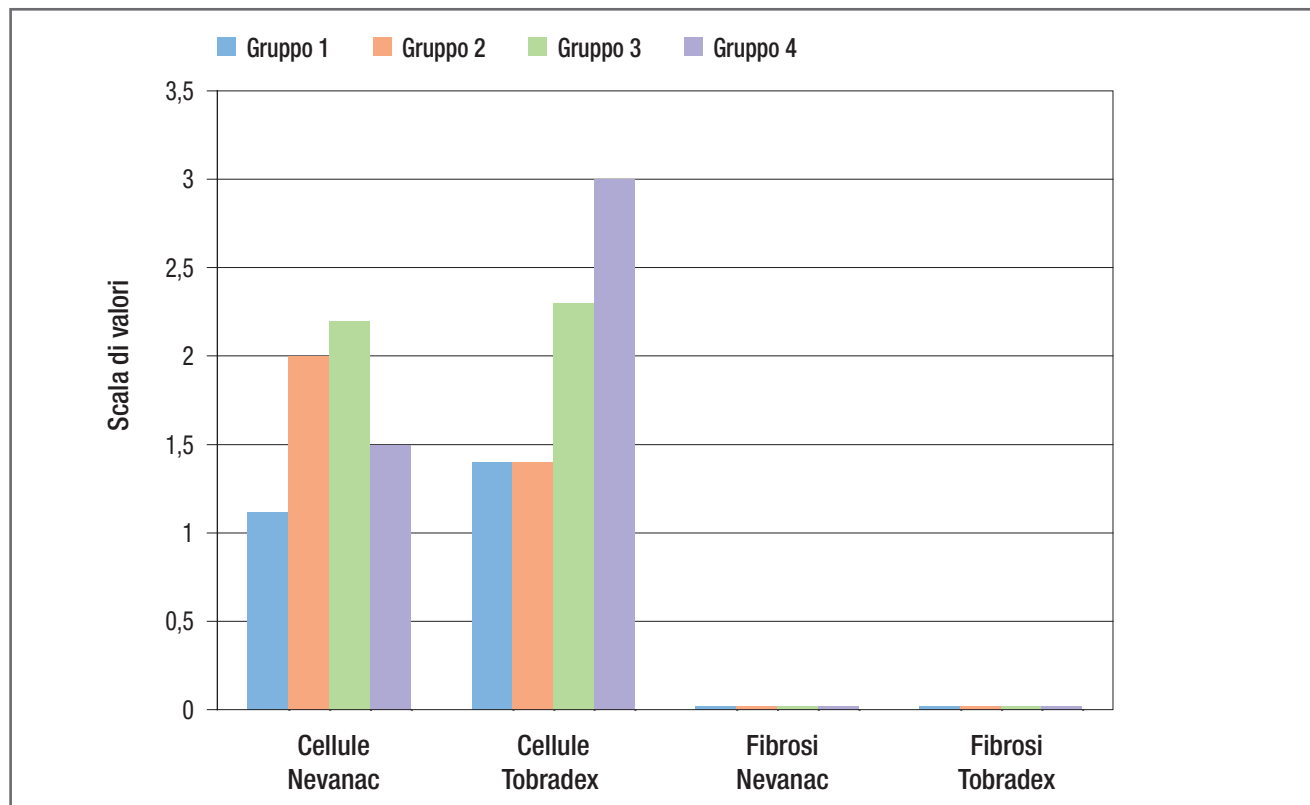


Figura 13. Grado di infiammazione al giorno 1.

DOCUMENTO DI CONSENSO: RAZIONALE DI UTILIZZO CLINICO DEGLI ANTINFIAMMATORI IN OFTALMOLOGIA

indipendentemente dal trattamento. Il confronto dell'OCT tra il giorno che precede l'intervento e il trentesimo giorno successivo ha dimostrato una variazione dello spessore maculare con un piccolo incremento

in entrambi i gruppi di trattamento (Fig. 15). Se ne desume un'efficacia paragonabile tra il FANS e cortisonico nel controllo della flogosi post intervento di cataratta.

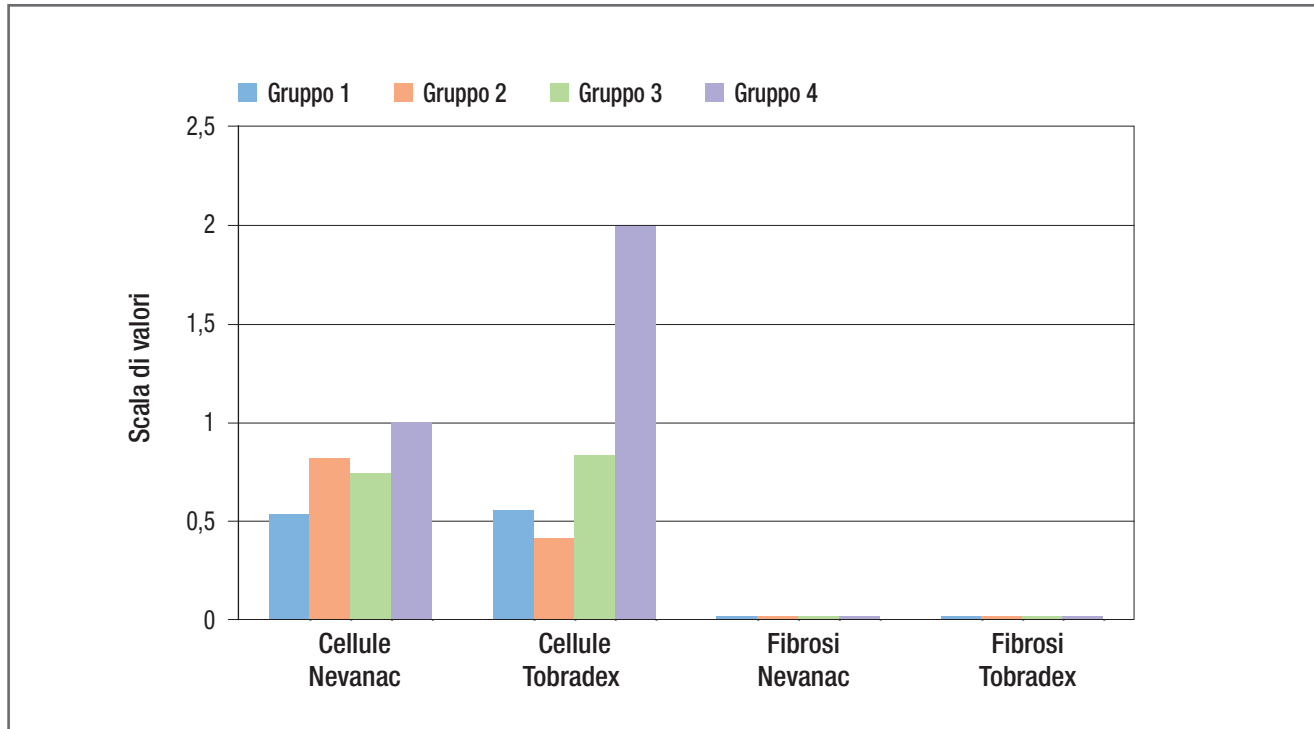


Figura 14. Grado di infiammazione al giorno 7.

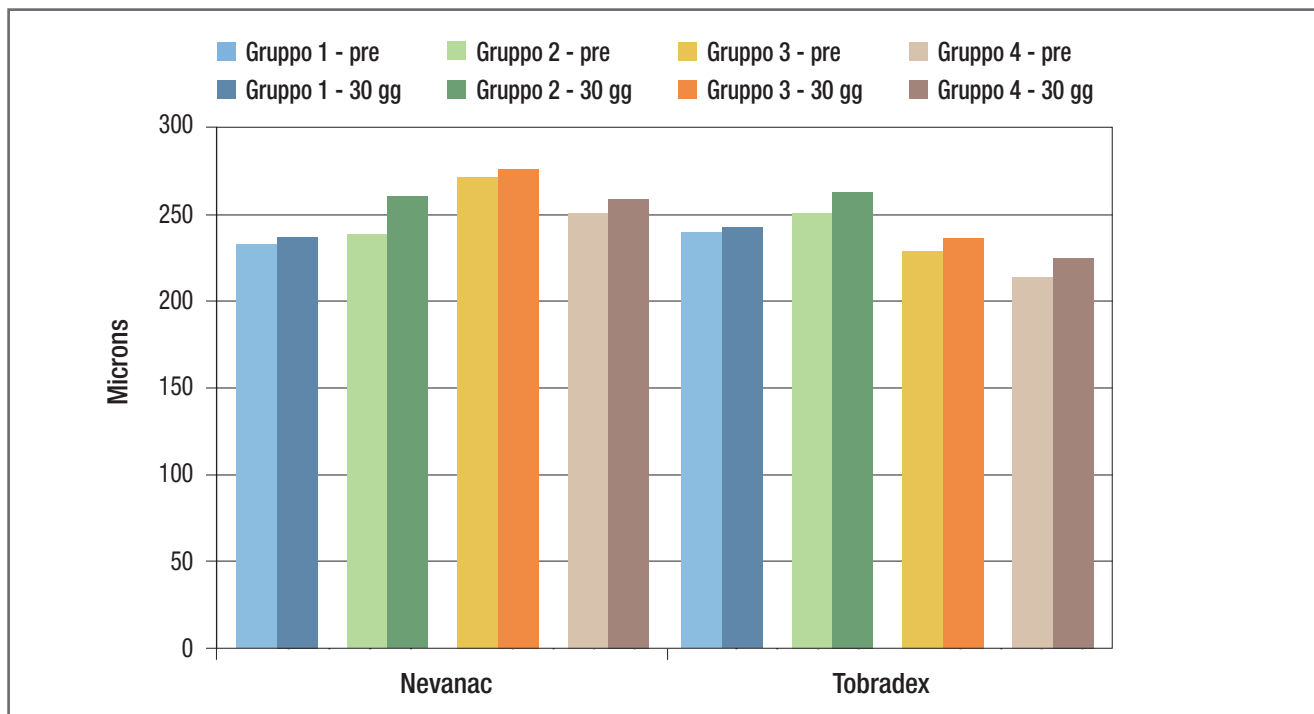


Figura 15. Valutazione all'OCT.

L'utilizzo di FANS dal giorno che precede l'intervento si dimostra, nella pratica clinica, un'utile alternativa al corticosteroide anche per la prevenzione dell'edema maculare cistoide.

Infine, i FANS possono essere usati con successo anche in casistiche complicate grazie ad un minore rischio di incorrere in fenomeni di resistenza associati spesso all'uso improprio di antibiotici.

■ UTILIZZO DEI FANS NELLA CHIRURGIA OFTALMICA: CHIRURGIA DELLA CATARATTA DEI PAZIENTI DIABETICI

Messaggi chiave

- I pazienti diabetici sono a rischio più elevato di complicanze in particolare edema maculare.
- Evidenze cliniche hanno dimostrato l'effetto benefico del trattamento topico con FANS, in pazienti diabetici. L'impiego di tali farmaci consente infatti di controllare l'infiammazione perioperatoria, prevenire e ridurre l'edema maculare, contrastare la miosi intraoperatoria.
- È necessaria un'opportuna valutazione del rapporto costi/benefici per l'utilizzo dei FANS in questa categoria di pazienti.

La prevalenza mondiale del diabete mellito nella popolazione adulta (con età 20-79 anni) è in aumento e si stima che raggiungerà il 7,7% entro il 2030, con 439 milioni di soggetti affetti⁽¹²⁶⁾ e un notevole impatto delle complicanze ad esso associate.

I pazienti affetti da diabete mellito a causa degli squilibri metabolici indotti dalla malattia sviluppano un'anomala trasparenza del cristallino ed una maggiore miosi intraoperatoria, nonché anomalie corneali come cheratite puntata superficiale e danni dell'endotelio corneale. La cataratta è in questa popolazione più frequente e ad esordio precoce⁽¹²⁷⁾, inoltre la presenza di una sottostante retinopatia diabetica è spesso responsabile di un aumentato rischio di limitato recupero visivo in seguito ad intervento di cataratta. Infatti, elevati livelli intraoculari di citochine (IL-6) e fattori vasoattivi (VEGF), riscontrati in pazienti affetti da retinopatia diabetica non proliferante, sono asso-

ciati ad aumentata permeabilità vascolare, aumentato rischio di infiammazione⁽¹²⁸⁾ e conseguente sviluppo di edema maculare cistoide.

L'analisi dello spessore foveale dopo 4 settimane dall'intervento di cataratta dimostra, infatti, un aumento più pronunciato di tale spessore ed un peggioramento dell'*outcome* visivo in soggetti diabetici⁽¹²⁹⁾.

Il diabete mellito inoltre incrementa l'incidenza di miosi intraoperatoria⁽¹³⁰⁾ e rappresenta un fattore di rischio per la contrazione della capsula anteriore, ulteriore complicanza che può compromettere il buon esito dell'intervento.

Alla luce di quanto detto è perciò mandatorio considerare il paziente diabetico come un soggetto a rischio al quale rivolgere maggiore attenzione ed eventualmente un trattamento dedicato nel contesto dell'intervento di cataratta.

Diversi *trial* clinici hanno valutato e dimostrato l'effetto benefico del trattamento topico con FANS nel post chirurgico in soggetti diabetici (*Fig. 16*)^(31,40,50,78,131-133). Al contrario, sono limitati gli studi clinici randomizzati di confronto tra i farmaci antinfiammatori non steroidei e l'associazione FANS-corticosteroidi. I dati disponibili, riguardano principalmente l'incidenza di edema maculare associato a chirurgia della cataratta, suggerendo un ruolo fondamentale dei FANS nel controllo dell'infiammazione postoperatoria. Il trattamento profilattico postoperatorio con associazione FANS-corticosteroidi in pazienti diabetici ha dimostrato, rispetto alla monoterapia con corticosteroide, migliori risultati nel controllo dell'edema maculare cistoide post intervento di cataratta⁽¹³⁴⁾, con un'incidenza di EMC significativamente inferiore (*Fig. 17*). Il confronto diretto dell'efficacia di FANS e steroide sulla riduzione del rischio di EMC non ha evidenziato differenze significative tra le due classi di farmaci nelle 4-8 settimane successive all'operazione, periodo durante il quale generalmente è più frequente l'incidenza di EMC⁽¹³⁵⁾.

Il controllo dell'infiammazione in camera anteriore e dell'aumento dello spessore retinico in seguito a chirurgia della cataratta in pazienti con retinopatia diabetica sottolinea l'efficacia dei FANS⁽⁷²⁾.

In Europa l'unico FANS con indicazione per la riduzione del rischio di edema maculare post intervento di cataratta in pazienti diabetici è il Nepafenac, che ha dimostrato la sua efficacia in uno studio multicen-

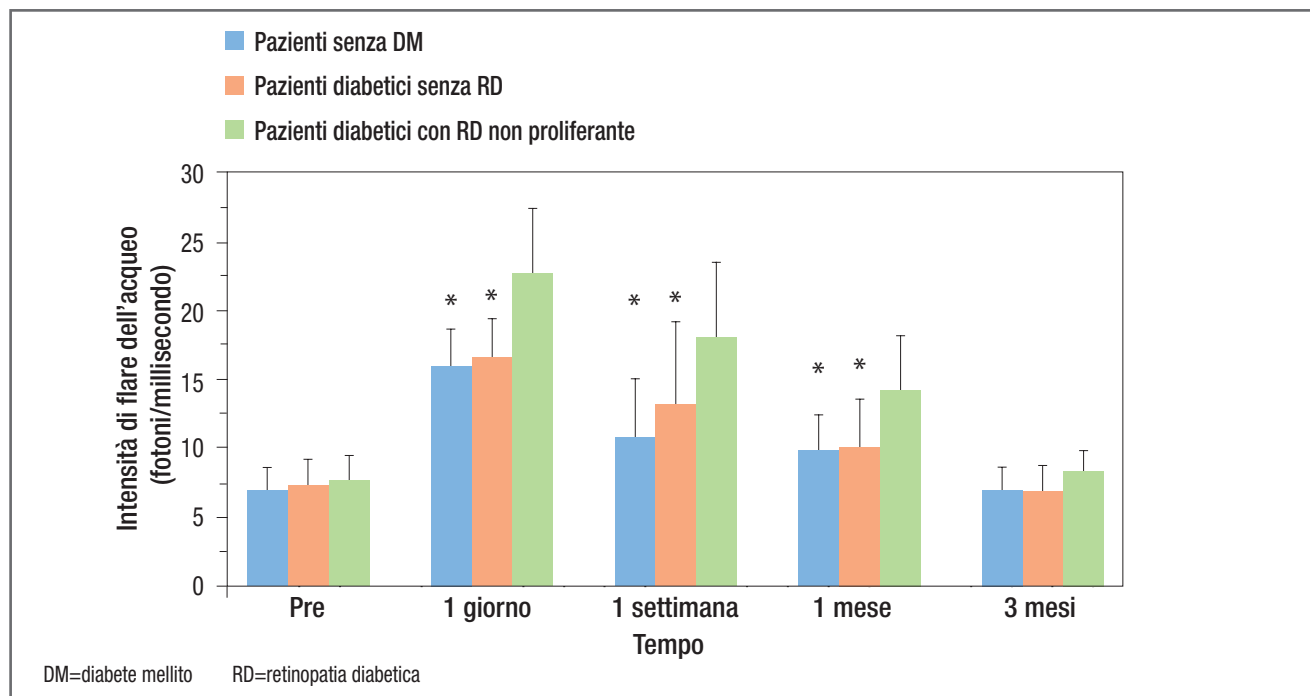


Figura 16. Intensità di flare acquosi in camera anteriore.

(Mod da: Takamura Y, et al. J Cataract Refract Surg 2013)⁽¹³¹⁾

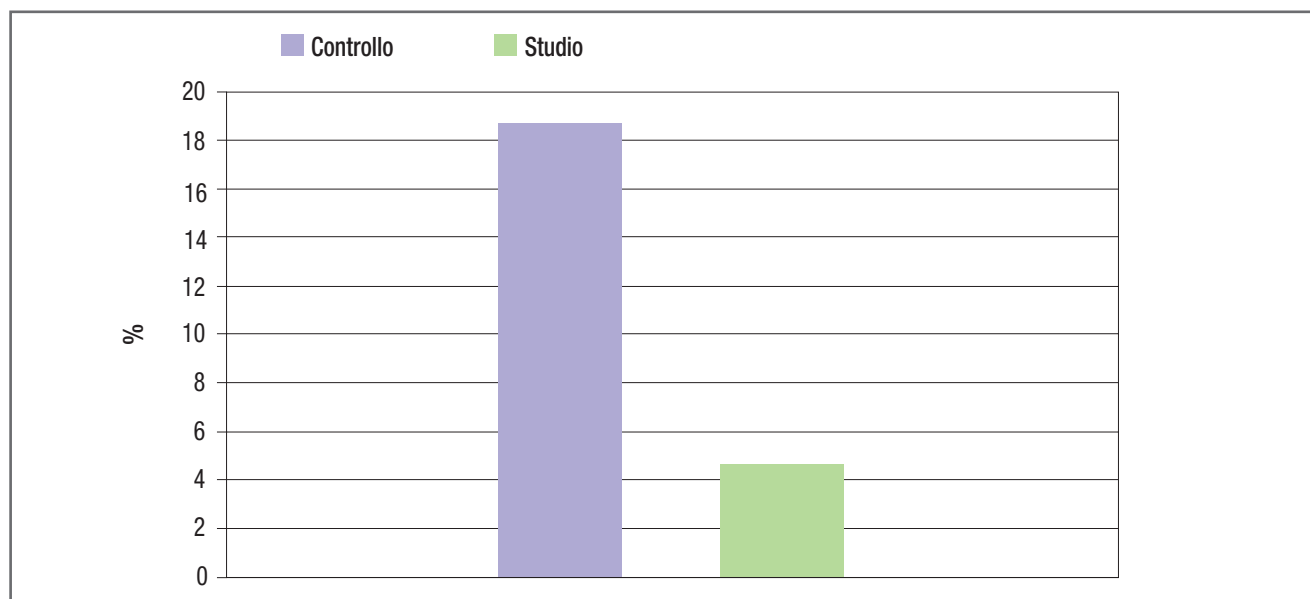


Figura 17. Frequenza di sviluppo di EMC in entrambi i gruppi studiati.

(Mod da: Elsayy MF, et al. Clin Ophthalmol 2013)⁽¹³⁴⁾

trico, randomizzato, in doppio cieco, controllato *vs* placebo. In questo studio, 263 soggetti sono stati randomizzati in due gruppi e trattati rispettivamente con FANS o placebo dal giorno precedente l'intervento fino ai 90 giorni successivi⁽¹²³⁾. L'efficacia è stata valutata mediante misurazione di 2 parametri: ridotta incidenza di edema maculare e mancata riduzione di acuità visiva. I risultati hanno dimostrato nel gruppo Nepafenac un'incidenza più bassa di EMC (3,2% *vs*

16,7%) (Fig. 18) e una minore riduzione dell'acuità visiva misurata a 30, 60 e 90 giorni, confermando la superiorità di Nepafenac rispetto al placebo.

Nonostante i dati disponibili suggeriscano il vantaggio associato all'uso di FANS topici dopo intervento di cataratta per il controllo dell'infiammazione, dell'edema maculare cistoide e per la prevenzione della miopia intraoperatoria, è indispensabile un'attenta valutazione del rapporto costo/beneficio di tali farmaci.

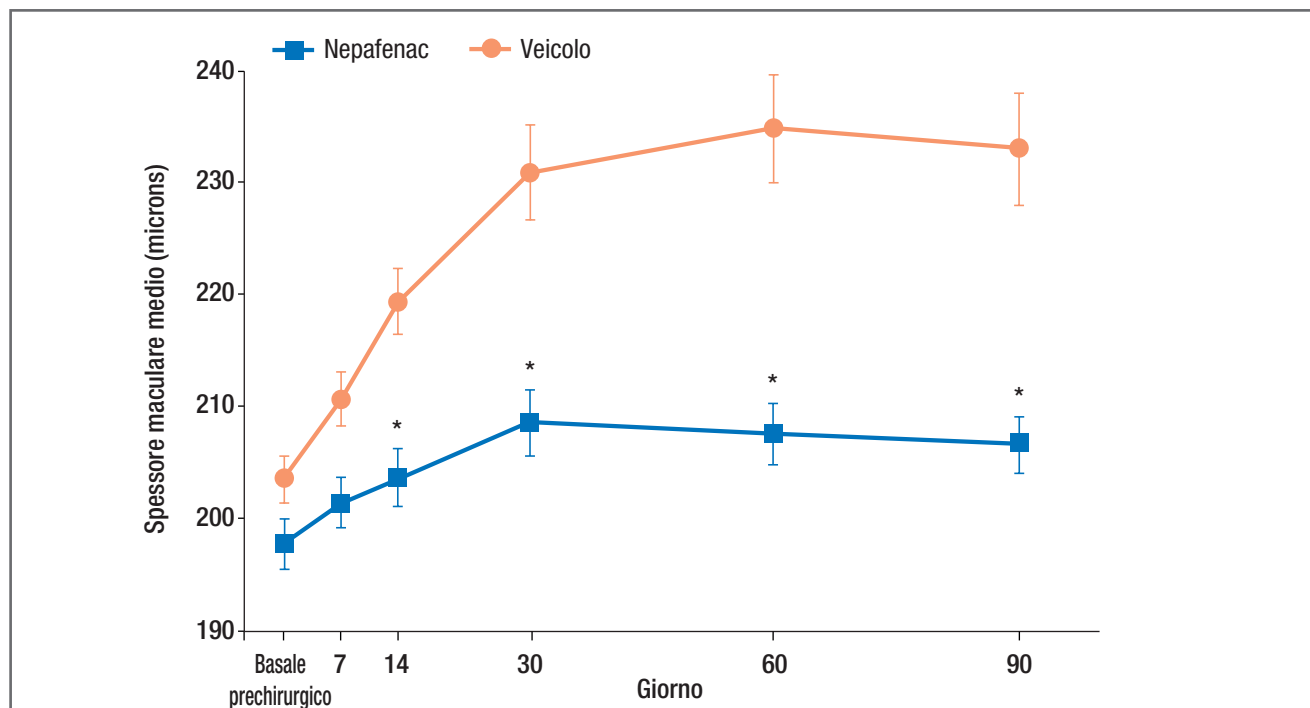


Figura 18. Spessore maculare medio.

(Mod da: Singh R, et al. Clin Ophthalmol 2012)⁽¹²³⁾

■ UTILIZZO DEI FANS NELLA CHIRURGIA OFTALMICA: CHIRURGIA DELLA CATARATTA FEMTO

Messaggi chiave

- Evidenze scientifiche suggeriscono l'uso preoperatorio dei FANS da un giorno a 1-2 ore prima dell'intervento di chirurgia della cataratta mediante laser a femtosecondi per mantenere la midriasi intraoperatoria.
- Evidenze scientifiche suggeriscono che l'uso profilattico dei FANS, dal giorno precedente l'intervento e per 4-6 settimane dopo l'intervento, sia utile nel prevenire l'edema maculare cistoide angiografico e clinico, nella chirurgia della cataratta.
- Evidenze scientifiche suggeriscono che l'uso postoperatorio dei FANS, da 8 a 12 settimane, garantisce il trattamento dell'infiammazione e dell'EMC, nella chirurgia della cataratta.

La risposta infiammatoria in seguito a chirurgia della cataratta è influenzata da diversi fattori in funzione della tecnica chirurgica utilizzata: trauma meccanico, associato alla manipolazione tissutale durante l'intervento; trauma termico, derivante dall'energia e dal tempo degli

ultrasuoni utilizzati durante l'emulsificazione del cristallino; biocompatibilità delle lenti intraoculari impiantate. Inoltre, condizioni legate al paziente come storia di pregresse infiammazioni o predisposizione a rottura della barriera emato-retinica, soprattutto in caso di uveiti o diabete, possono condizionare l'entità e la progressione del processo infiammatorio.

La chirurgia della cataratta con laser a femtosecondi (FLACS: *Femtosecond laser-assisted cataract surgery*), introdotta recentemente con l'intento di migliorare i risultati chirurgici⁽¹³⁶⁾, viene impiegata per eseguire incisioni corneali, capsuloressi e frammentazione nucleare. Il laser a femtosecondi (FSL) genera impulsi con una lunghezza d'onda nel vicino infrarosso e durata nell'ordine di femtosecondi (10^{-15} secondi) che producono bolle di cavitazione tissutale che comportano la separazione tissutale. L'energia utilizzata, nell'ordine dei microjoule, differisce in funzione della consistenza dei diversi tessuti. A livello della cornea la FLACS consente di ridurre: il trauma meccanico, per la ridotta manipolazione tissutale, il trauma termico, attraverso la riduzione dell'utilizzo degli ultrasuoni, e le complicanze associate come edema corneale e perdita di cellule endoteliali⁽¹³⁷⁻¹⁴³⁾. L'altissima velocità dell'impulso insieme ai bassi livelli di energia utilizzati migliora la qualità di taglio rispetto all'incisione

corneale manuale, e garantisce nel postoperatorio una miglior cicatrizzazione tissutale. Non sono state invece ad oggi dimostrate differenze statisticamente significative tra la FLACS e la tecnica di incisione tradizionale in termini di risposta infiammatoria cellulare⁽¹⁴⁴⁾. Le capsulotomie eseguite mediante laser a femtosecondi sono precise nella forma e nelle dimensioni consentendo un miglior posizionamento della lente intraoculare all'interno del sacco capsulare⁽¹⁴⁵⁾. L'apoptosi cellulare a livello delle cellule dell'epitelio lenticolare, che dipende dalle impostazioni dell'energia di taglio dell'impulso laser, risulta meno pronunciata in caso di riduzione dell'energia utilizzata⁽¹⁴⁵⁾. L'impiego di una ridotta energia di facoemulsificazione consente di ridurre l'infiammazione del segmento anteriore rispetto alla chirurgia della cataratta eseguita manualmente⁽¹⁴⁶⁾ (Fig. 19). L'utilizzo dei FANS nella chirurgia della cataratta con il laser a femtosecondi è giustificato dagli elevati livelli di prostaglandine riscontrati nell'umor acqueo di pazienti sottoposti a FLACS⁽¹⁴⁷⁾. Le evidenze suggeriscono l'utilizzo preventivo dei FANS prima dell'intervento, da un giorno a 1-2 ore prima, per assicurare la midriasi intraoperatoria (Fig. 6)^(34,39,121,148,149). Le evidenze suggeriscono inoltre l'impiego preoperatorio dei FANS, 1 giorno prima e 1 giorno dopo l'intervento chirurgico e per 4-6 settimane seguenti l'intervento, per prevenire l'edema maculare cistoide.

L'utilizzo postoperatorio da 8 a 12 settimane assicura il trattamento dell'infiammazione e dell'EMC associati a chirurgia della cataratta⁽⁸⁾.

■ UTILIZZO DEI FANS NELLA CHIRURGIA OFTALMICA: CHIRURGIA VITREORETINICA

Messaggi chiave

- Gli studi concordano nel dimostrare che l'utilizzo di FANS in associazione a corticosteroidi per via topica comporta una riduzione del dolore e dell'infiammazione postoperatoria nel paziente sottoposto a chirurgia vitreoretinica.
- La somministrazione di FANS, durante l'intervento di vitrectomia, è efficace per contrastare la miosi.
- In pazienti sottoposti a vitrectomia, è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa a favore dei FANS in termini di riduzione del flare e dolore postoperatorio.
- È necessario avere dei dati conclusivi che dimostrino che la riduzione di dolore e infiammazione si traducano in recupero visivo e riduzione dello spessore retinico.

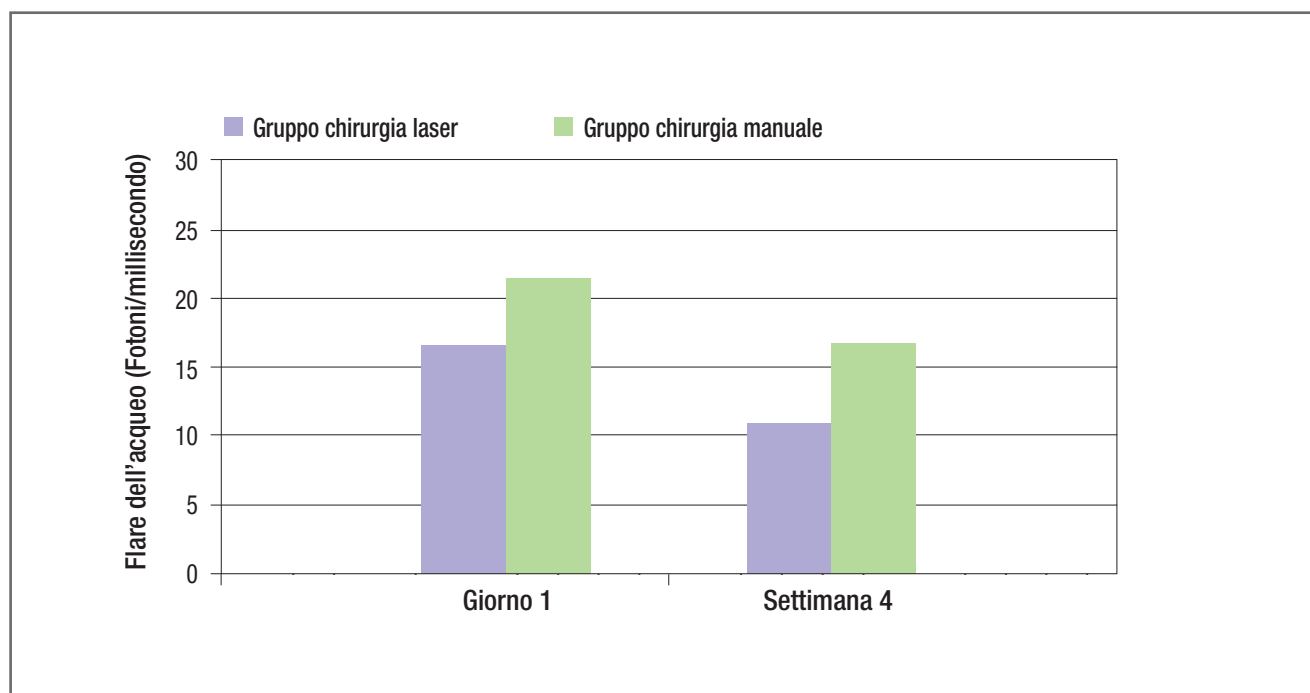


Figura 19. Confronto dell'infiammazione in seguito a Femto e chirurgia manuale. (Mod da: Abell RG, et al. J Cataract Refract Surg 2013)⁽¹⁴⁶⁾

Valutare l'incidenza di edema maculare postoperatorio in seguito ad intervento di vitrectomia via *pars plana* può essere complesso perché un incremento di spessore retinico è spesso presente già in fase preoperatoria. In casistiche relative a vitrectomia per la rimozione di corpi mobili vitreali l'edema maculare postchirurgico può avere un'incidenza variabile da 0 a 5,5%⁽¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾. Un'analisi OCT eseguita dopo un mese dall'intervento di vitrectomia ha registrato un'incidenza di edema maculare, definito come spessore maggiore di 272 µm in regione foveale, pari al 47%. Questa percentuale raggiunge il 64% se consideriamo solo i casi operati per *pucker* maculare⁽²⁹⁾, confermando come l'edema maculare post vitrectomia sia una complicanza comune. Il trattamento con FANS in associazione ai corticosteroidi per via topica si è dimostrato efficace nella riduzione del dolore e dell'infiammazione nel postoperatorio della chirurgia vitreoretinica ma questo non si correla costantemente ad un migliore *outcome* visivo dopo l'intervento⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾. Uno studio clinico condotto

su 120 pazienti sottoposti a vitrectomia con diverse indicazioni (emovitreo, lussazione del cristallino in camera vitrea, corpi estereanei endobulbari, *floaters*, fori maculari, membrane epiretinali) ha valutato l'efficacia di Nepafenac nella prevenzione e nel trattamento dell'edema maculare dopo chirurgia vitreoretinica⁽¹⁵³⁾. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, trattati rispettivamente con Nepafenac o placebo in associazione al corticosteroide, con una posologia di 4 volte al giorno da 3 giorni prima e fino a 4 settimane dopo l'intervento. Durante il *follow-up* di due mesi sono stati valutati il dolore e l'infiammazione postoperatoria, lo spessore foveale centrale e l'acuità visiva. I risultati hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di Nepafenac in somministrazione topica per la riduzione del dolore e dell'infiammazione post chirurgia vitreoretinica con una differenza statisticamente significativa, rispetto al placebo, a favore del trattamento con FANS. Non è stata al contrario evidenziata alcuna differenza tra i due gruppi in ter-

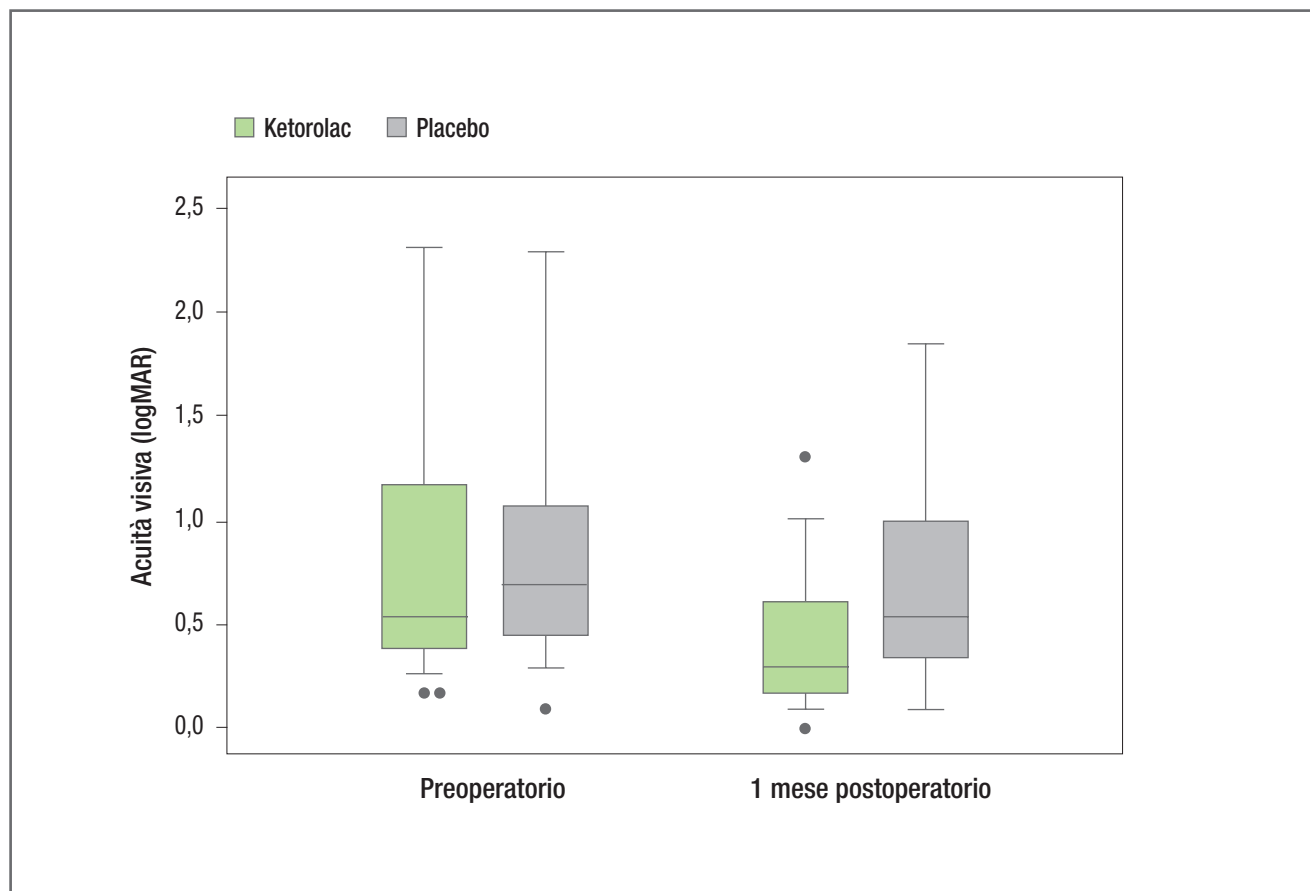


Figura 20. Acuità visiva prima e dopo chirurgia vitreoretinica.

(Mod da: Kim SJ, et al. Arch Ophthalmol 2008)⁽¹⁵⁴⁾

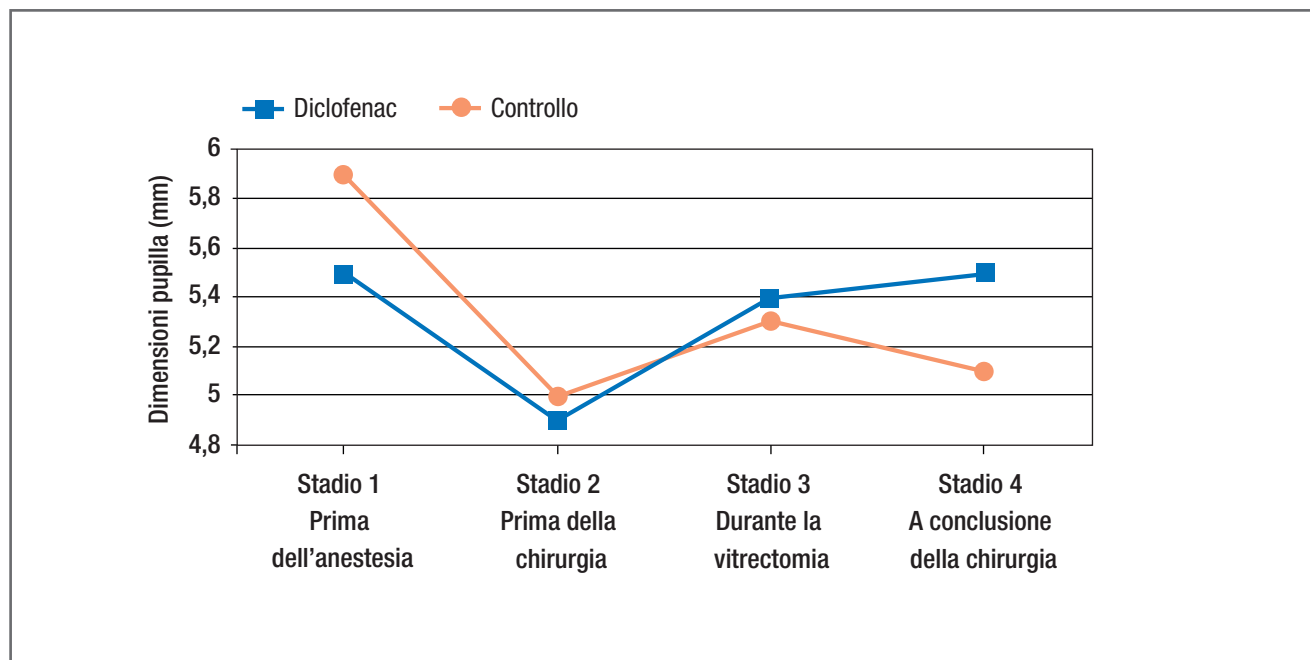


Figura 21. Midriasi intraoperatoria, nel pre- e postoperatorio.

(Mod da: Mastropasqua L, et al. J Cataract Refract Surg 2013)⁽¹⁴³⁾

mini di spessore retinico ed acuità visiva. Simili risultati sono stati confermati in pazienti sottoposti a vitrectomia per membrane epiretinali, fori maculari, emorragie vitreali, distacchi retinici e opacità vitreali⁽¹⁵⁴⁾.

Un altro studio clinico con FANS ha dimostrato come il trattamento con Ketorolac 4 volte al giorno, da 3 giorni prima a 4 settimane dopo l'intervento, assicura un miglioramento del dolore e dell'infiammazione postoperatoria e un più rapido recupero visivo dopo l'intervento (Fig. 20).

La somministrazione di FANS durante l'intervento di vitrectomia è efficace inoltre per mantenere la midriasi, necessaria per la realizzazione della procedura chirurgica⁽¹⁵⁵⁾. In pazienti sottoposti a vitrectomia per retinopatia diabetica, distacco di retina regmatogeno e foro maculare che ricevevano il FANS a partire da un'ora prima dell'intervento, si è dimostrata una differenza statisticamente significativa a favore del FANS per flare e dolore postoperatorio, nonché per una dilatazione pupillare maggiore (Fig. 21).

Nonostante i dati disponibili supportino l'impiego dei FANS nella chirurgia vitreoretinica, non disponiamo al momento di evidenze conclusive per dimostrare che la riduzione di dolore e infiammazione si traducano in un miglioramento del recupero visivo e in una maggiore riduzione dello spessore retinico nel periodo postoperatorio.

■ UTILIZZO DEI FANS NELLA CHIRURGIA OFTALMICA: CHIRURGIA DEL GLAUCOMA E COMBINATA

Messaggi chiave

- Il trattamento topico preoperatorio con FANS per 1 mese prima dell'intervento di trabeculectomia si associa a migliore prognosi della chirurgia del glaucoma, riducendo la percentuale di fallimento e la necessità di terapia ipotensiva oculare.
- L'indicazione per l'impiego postoperatorio di FANS a lungo termine è avvalorata da numerose evidenze, ma deve essere ancora definita la corretta durata del trattamento.
- Le evidenze in Letteratura suggeriscono il seguente trattamento farmacologico associato alla trabeculectomia:
 - Preoperatorio:*
 - Topico (Antibiotico, FANS, Ipotonizzanti).
 - Intraoperatorio (al termine dell'intervento chirurgico):*
 - Topico (Antibiotico, Steroide, Midriatico/Cicloplegico);
 - Intracamerulare (Antibiotico);
 - Sottocongiuntivale (± mitomicina C).
 - Postoperatorio:*
 - Topico (Antibiotico, Steroide, Midriatico/Cicloplegico, ± FANS (post FacoTrab)).

L'intervento chirurgico è raccomandato in soggetti glaucomatosi per evitare di danneggiare il nervo ottico in caso di fallimento della terapia laser o farmacologica. La tecnica chirurgica più impiegata è la trabeculectomia, che consente di creare una via di deflusso efficiente, in alternativa a quelle compromesse, mettendo in comunicazione la camera anteriore con lo spazio sottocongiuntivale.

Le evidenze in Letteratura e l'esperienza clinica hanno confermato che la terapia cronica del glaucoma con ipotensivi oculari, in particolare con prostaglandine, induce una trasformazione fibrotica del tessuto congiuntivale e incrementa il fallimento chirurgico. Le prostaglandine provocano vasodilazione, diapedesi leucocitaria e fibroblastica, aumento della pressione intraoculare (IOP) con implicazione sui meccanismi di guarigione e cicatrizzazione.

Il trattamento farmacologico associato a trabeculectomia prevede l'impiego di diverse classi di farmaci: antibiotici, FANS e steroidi. L'utilizzo dei FANS in preparazione alla chirurgia del glaucoma possiede un valido presupposto teorico e clinico. Si è dimostrato, infatti, che il trattamento preoperatorio con FANS migliora la prognosi chirurgica riducendo la percentuale di fallimento e la necessità di terapia ipotensiva oculare. Tali vantaggi sono stati confermati anche in seguito ad impiego di chirurgia combinata.

Dati preclinici⁽¹⁵⁶⁾ hanno dimostrato un effetto antinfiammatorio postoperatorio sovrapponibile per Diclofenac e Prednisolone acetato in conigli sottoposti a chirurgia filtrante, senza differenze significative della pressione intraoculare e della morfologia della bozza filtrante.

I risultati di un trial clinico prospettico, randomizzato, in doppio cieco *vs* placebo ha confermato i benefici del trattamento topico preoperatorio con farmaci antinfiammatori non steroidei in seguito a trabeculectomia⁽¹⁵⁷⁾. In questo studio 54 pazienti glaucomatosi, in terapia con farmaci ipotonizzanti da almeno 6 mesi, sottoposti per la prima volta a trabeculectomia, sono stati randomizzati in 3 gruppi a seconda del trattamento farmacologico con antinfiammatori non steroidei (Ketorolac 0,5%), steroidi (Fluorometolone 0,1%), o placebo (lacrime artificiali) alla posologia di 1 goccia 4 volte al giorno per 1 mese prima della procedura chirurgica. È stata valutata l'incidenza di interventi postoperatori, chirurgici e/o ricorso a tratta-

menti farmacologici ipotonizzanti, finalizzati al raggiungimento del *target* pressorio ($16,5 \pm 1,8$ mmHg; IOP basale media: $21,0 \pm 6,0$ mmHg) I risultati hanno dimostrato che il trattamento topico preoperatorio con FANS o steroidi per 1 mese prima dell'intervento di trabeculectomia si associa a migliore *performance* chirurgica e dunque a minore necessità di ulteriori interventi postoperatori.

L'indicazione per l'impiego postoperatorio dei FANS è avvalorata da numerose evidenze. Un *trial* clinico prospettico, randomizzato, in doppio cieco⁽¹⁵⁸⁾, condotto nel 2013, ha arruolato 42 pazienti affetti da glaucoma e cataratta per confrontare efficacia e sicurezza del trattamento topico postoperatorio con Diclofenac 0,1% e quello con desametasone 0,1% in seguito a facotrabeeculectomia con mitomicina C. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento e seguiti per 12 mesi. Le principali misure di esito sono state la valutazione della IOP, il numero di farmaci ipotensivi utilizzati nel postoperatorio e la morfologia della bozza filtrante. I risultati non hanno evidenziato differenze significative per i valori di IOP postoperatoria, invece, nel gruppo trattato con FANS risulta significativamente ridotto il numero di farmaci ipotonizzanti utilizzati nel postoperatorio ($0,3 \pm 0,6$ *vs* $1,2 \pm 1,4$; $p=0,03$).

Il trattamento topico con steroidi *vs* FANS è stato inoltre valutato in pazienti glaucomatosi sottoposti a impianto di valvola di Ahmed⁽¹⁵⁹⁾. Sono stati arruolati 28 pazienti, randomizzati in 2 gruppi di trattamento postoperatorio rispettivamente con Ketorolac 0,5% e Desametasone 0,1%, e seguiti per un periodo di 3 mesi. I risultati hanno dimostrato una costante e significativa riduzione della IOP postoperatoria nel gruppo FANS alla 4^a settimana ($11,0 \pm 6,5$ *vs* $18,0 \pm 7,3$; $p=0,013$) con però una maggiore frequenza di complicanze, in particolare retrazione congiuntivale. Tali risultati sono stati confermati da uno studio retrospettivo⁽¹⁶⁰⁾ condotto su 14 occhi trattati con Ketorolac 0,5% (1 gtt x 4 volte/die per 3 mesi nel postoperatorio) e 50 occhi trattati con placebo in seguito ad impianto. I risultati hanno rivelato che a distanza di 6 mesi dall'operazione la IOP è significativamente ridotta nel gruppo trattato con Ketorolac ($13,1 \pm 3,7$ *vs* $19,5 \pm 9,3$ mmHg; $p=0,0003$), nonostante valori di IOP media preoperatori sovrapponibili nei 2 gruppi ($35,1 \pm 11,9$ *vs* $37,0 \pm 12,2$ mmHg). Il trattamento con antinfiammatori steroidei o non steroidei per contrastare l'infiammazione intraoculare in

seguito ad intervento di trabeculectomia con mitomicina C ha dimostrato effetti sovrapponibili relativamente alla riduzione della pressione intraoculare⁽¹⁶¹⁾. Infatti, uno studio condotto su 26 pazienti affetti da glaucoma cronico ad angolo aperto, randomizzati in 2 gruppi in funzione del trattamento postoperatorio rispettivamente con FANS 1 gtt x 4 volte/die (Diclofenac 0,1%) o steroide (Prednisolone 1%), ha dimostrato in entrambi i gruppi una riduzione significativa della IOP 6 mesi dopo l'intervento (FANS: 30,4±13,1 vs 12,4±6,5; e Steroide: 29,1±10,4 vs 12,8±4,2).

■ UTILIZZO DEI FANS NELLA CHIRURGIA OFTALMICA: CHIRURGIA REFRAITTIVA LASER

Messaggi chiave

- L'impiego dei FANS rispetto ai cortisonici assicura alcuni vantaggi:
 - nella chirurgia laser corneale: mantenimento della pressione intraoculare (IOP), riduzione del rischio di infezioni postoperatorie e di cataratta (soprattutto per terapie a lungo termine), minor ritardo di riepitelizzazione e cicatrizzazione corneale, effetto su dolore e sintomatologia;
 - nella chirurgia laser del cristallino: mantenimento della midriasi e prevenzione dell'EMC, oltre all'effetto sul dolore postoperatorio ed il mantenimento della IOP.
- Gli eventi avversi comunemente correlati all'uso di FANS sono dolore puntorio e irritazione. Si riscontrano meno frequentemente cheratite puntata superficiale e difetti epiteliali persistenti, per i quali sarebbe opportuno valutare l'effetto del conservante.

La chirurgia refrattiva laser è impiegata per correggere, intervenendo su cornea o cristallino, i vizi refrattivi che generano un difetto di focalizzazione delle immagini sulla retina: miopia, ipermetropia e astigmatismo, e patologie refrattive come la cataratta.

La femt Cataratta, intervento di asportazione della cataratta effettuato con laser a femtosecondi, è molto preciso e sicuro per l'azione meccanica senza lama dell'incisione, il minimo volume di tessuto fotoseparato e l'altissima riproducibilità dei risultati. Le indicazioni

all'utilizzo dei FANS in questo tipo di procedura chirurgica sono stati discussi precedentemente e non verranno quindi ripresi nel contesto di questo capitolo.

Per quanto riguarda la laser chirurgia della cornea, il rimodellamento del tessuto corneale avviene tramite il laser ad eccimeri, utilizzato sulla superficie anteriore dello stroma corneale nella PRK o fotoablazione corneale di superficie, oppure all'interno della cornea (dopo l'esecuzione di una microscopica incisione semicircolare con femtolaser che consente di sollevare un sottile strato di tessuto) nella LASIK o *Laser-Assisted In Situ Keratomileusis*. In queste procedure l'utilizzo dei FANS è rivolto ad ottenere un effetto antalgico ed antinfiammatorio. È tuttavia opportuno valutare diversi parametri per scegliere il trattamento di elezione tra FANS e antinfiammatori steroidei.

L'ipertono oculare è uno dei principali effetti collaterali della somministrazione topica di steroidi. In genere è di breve durata e reversibile in seguito alla sospensione del trattamento. In presenza di fattori che predispongono ad un incremento della pressione intraoculare (ipermetropia, anamnesi familiare, miopia >5 D, diabete, malattie autoimmuni ecc.) è utile eseguire il test preoperatorio di provocazione all'ibopamina cloridrato per verificare le modifiche di IOP prima e dopo 45 minuti dalla prima instillazione. L'ibopamina, aumentando la produzione di umore acqueo in seguito a stimolazione dei recettori dopaminergici D1, determina alterazione funzionale del sistema di deflusso dell'umore acqueo e un transitorio aumento della IOP. Questo test fornisce informazioni clinico-diagnostiche preziose riguardo allo stato funzionale delle vie di deflusso dell'umore acqueo e consente di scegliere la terapia antinfiammatoria più opportuna. Infatti, qualora il test riveli una disfunzione che comporti aumento di IOP, sarà suggerito il trattamento con FANS e sconsigliato l'uso di cortisonici.

Si preferisce utilizzare i FANS anche in pazienti con aumentato rischio di infezione. I corticosteroidi, infatti, possono mascherare i sintomi di un'infezione in corso (sviluppo o aggravamento di infezioni batteriche, sovrainfezione micotica) o abbassare le difese immunitarie a livello locale slatentizzando una pregressa infezione virale (HSV, VZV) latente. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che l'impiego prolungato di steroidi (Desametasone) si associa ad un ispessimento della sclera, midriasi e rilassamento della palpebra,

nonché ad eventi avversi sistemici⁽¹⁶²⁾.

L'utilizzo prolungato dei corticosteroidi nella chirurgia laser corneale si può associare infine all'insorgenza di cataratta. Pertanto in caso di necessità di terapie prolungate è preferibile utilizzare i FANS sia per il minor rischio di infezioni postoperatorie che per l'assenza di un effetto catarattogeno.

In Letteratura sono disponibili dati contrastanti riguardo all'effetto di FANS e corticosteroidi su riepitelizzazione corneale e cicatrizzazione⁽¹⁶³⁻¹⁷⁰⁾. Studi più recenti di confronto tra associazione FANS-steroidi e steroidi in monoterapia hanno dimostrato che i FANS, anche associati al cortisone, non ritardano la riepitelizzazione corneale dopo PRK⁽¹⁶⁸⁾.

La cornea rappresenta il tessuto più innervato del corpo umano con una densità nervosa addirittura più alta rispetto alla polpa dentale (40 volte maggiore) e alla cute (600 volte maggiore)^(171,172). In condizioni fisiologiche le fibre nervose con funzione afferente dell'epitelio corneale rilasciano neuropeptidi ad effetto neuromodulatore che favoriscono proliferazione, differenziazione, migrazione ed adesione cellulare, e risultano indispensabili per i processi di guarigione. In assenza di tale attività neurotrofica, infatti, si assiste alla formazione di difetti ulcerativi o degenerativi corneali.

Nonostante la copertura con una lente a contatto terapeutica a fine intervento la chirurgia refrattiva laser PRK è generalmente più estesa e superficiale rispetto alla chirurgia LASIK e pertanto è in genere caratterizzata da un decorso operatorio più doloroso accompagnato dalla comparsa della seguente sintomatologia: lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, fotofobia, iperemia congiuntivale, secchezza oculare postoperatoria. Il dolore e la secchezza postoperatori vengono trattati con FANS e cortisonici in monoterapia o in associazione, nonché con lacrime artificiali, ciclosporina, *plugs* lacrimali, supplementi vitaminici per via sistemica. Nei casi più gravi, se associati a ritardo di riepitelizzazione, si può considerare l'uso prolungato di lente a contatto terapeutica (in genere rimossa dopo le prime 48-72 ore), siero autologo, eparan-solfato e membrana amniotica. Alcune evidenze hanno dimostrato come il trattamento con steroidi topici sia più efficace nella sintomatologia postoperatoria immediata, in quella tardiva da secchezza e nelle sindromi infiammatorie post femtochirurgia⁽¹⁷³⁻¹⁷⁷⁾. Il cortisone garantisce infatti un buon controllo della sinto-

matologia iniziale, dell'edema e dell'opacizzazione corneale (*haze*) grazie all'inibizione dell'attività fibroblastica, a scapito però della riepitelizzazione. Al contrario il FANS, meno efficace sul dolore iniziale, garantisce tempi più rapidi di cicatrizzazione.

L'impiego dei FANS è controindicato in alcune categorie di pazienti: soggetti con accertata ipersensibilità ai FANS (asma, rinite, orticaria), con patologie autoimmuni (artrite reumatoide, Sjögren) e rosacea. Dolore puntorio e irritazione sono i più comuni eventi avversi correlati all'uso di FANS; cheratite puntata superficiale e difetti epiteliali persistenti sono invece meno frequenti⁽¹⁷⁸⁾. In Letteratura è riportata inoltre in associazione all'utilizzo di FANS una riduzione della sensibilità corneale con secchezza oculare per effetto della riduzione delle prostaglandine e dell'effetto diretto a carico delle fibre nocicettive da parte del farmaco⁽¹⁷⁹⁾. Gli eventi avversi gravi e fortunatamente molto rari sono sostanzialmente rappresentati dalla formazione di *melting* corneale legato a cheratolisi indotta dall'aumento di permeabilità di membrana per riduzione della concentrazione di acido arachidonico⁽¹⁸⁰⁾ e dall'azione delle metalloproteinasi⁽¹⁸¹⁾.

■ UTILIZZO DEI FANS NELLA CHIRURGIA OFTALMICA: CHIRURGIA REFRAATTIVA CON LENTI FACHICHE

Messaggi chiave

- L'utilizzo dei FANS nell'impianto di IOL fache che ha un razionale sovrapponibile a quello di impiego nella chirurgia della cataratta: stabilizzare la midriasi, ridurre il dolore e il discomfort postoperatorio, prevenire e gestire l'infiammazione postoperatoria.
- L'impiego di FANS trova un suo razionale nel preoperatorio di IOL fache in camera posteriore e nel postoperatorio, con una posologia da 2 a 4 volte al giorno per almeno due settimane.

Il laser ad eccimeri non consente la correzione di difetti refrattivi molto elevati⁽¹⁸²⁾ pertanto, sin dai primi anni '50 del secolo scorso, si è tentato l'impianto di lenti addizionali intraoculari. Ciò si è però reso possibile, per limitazioni legate alla tecnica e ai materiali,

Tabella 4.

IOL fachee approvate FDA e con marchio CE

(Mod da: Güell JL, et al. *J Cataract Refract Surg* 2010)⁽¹⁸⁶⁾

Tipo/marchio	FDA/CE	Materiale	Potere (D)	Diametro ottico (mm)	Diametro complessivo (mm)
Con angolo supportato CA					
Kelman Duet	-/+	PMMA, silicone	-8 a -20	5,5	12,5 a 13,5
Acrysof	-/+	Acrilico idrofobico, 1 pezzo	-6 a -16,5	6	12,5 a 14,0
Con aggancio irideo CA					
Verisyse/Artisan	-/+	PMMA, 1 pezzo	Miopia -3 a -15,5 Miopia -16 a -23,5 Ipermetropia +1 a +12 Torica +12 a -23,5, torus +1 to +7	6	8,5
Veriflex/Artiflex	-/+	PMMA, polisilossano	Miopia -2 a -14,5 Torica -1 a -13,5, torus -1 a -5	6	8,5
Camera posteriore					
ICL	+/+	Collamer	Miopia -3 a -23,0 Torus +1 o +6 Ipermetropia +3 o +22	4,65 a 5,5* 5,5	11,5 a 13,0 11,0 a 12,5
PRL	-/+	Silicone	Miopia -3 o -20 Ipermetropia +3 o +15	4,5 a 5,5* 4,5	10,8 e 11,3 10,6

CA = Camera anteriore; PMMA = polimetil metacrilato
* In funzione del potere diottrico.

soltanto a partire dagli anni '80. Fechner e Worst, che hanno sostenuto la strategia basata sulla fissazione iridea, utilizzata per correggere occhi afachici, hanno contribuito alla rinascita delle IOL fachee⁽¹⁸³⁾, insieme a Baikoff⁽¹⁸⁴⁾, che introdusse le lenti da camera anteriore a supporto angolare, mentre Fyodorov⁽¹⁸⁵⁾, sviluppò le IOL da camera posteriore con fissazione nel solco ciliare.

I rischi e le potenziali complicanze dipendono dalla tipologia di lente intraoculare utilizzata. Attualmente soltanto due tipologie di lenti fachee sono autorizzate dall'FDA: una lente da camera posteriore e due ad aggancio irideo (non pieghevoli). Sono invece disponibili altre tipologie di lenti marchiate CE (Tab. 4)⁽¹⁸⁶⁾.

In assenza di controindicazioni, le IOL fachee rappresentano il miglior approccio possibile soprattutto in pazienti giovani con miopia da moderata ad elevata, e nei quali sia controindicata la chirurgia corneale

(ad es. cornee sottili).

È evidente come le caratteristiche di camera anteriore, endotelio, iride e angolo camerulare possano indirizzare verso la scelta della lente più opportuna oppure, al contrario, rappresentare una controindicazione all'impianto⁽¹⁸⁷⁾. Attualmente l'impianto di lenti ad aggancio irideo⁽¹⁸⁸⁾ è molto impiegato anche per l'impianto secondario in occhio afachico.

L'utilizzo dei FANS nell'impianto di IOL fachee ha un razionale sovrapponibile a quello di impiego nella chirurgia della cataratta: stabilizzare la midriasi (prevenzione miosi) intraoperatoria, ridurre il dolore e il *discomfort* postoperatorio, prevenire e gestire l'infiammazione postoperatoria (congestione bulbare, edema corneale, reazione in camera anteriore, prevenzione e trattamento dell'EMC)^(30,101). Per quanto riguarda la flogosi postoperatoria, in particolare nel caso di impianto di lenti ad aggancio irideo, deve essere tenuto

presente che il rischio potenziale di infiammazione cronica può inficiare la sicurezza a lungo termine della lente⁽¹⁸⁹⁻¹⁹¹⁾. In uno studio realizzato su pazienti di razza asiatica, maggiormente predisposti a sviluppare reazione infiammatoria a livello oculare, si è effettuata un'iridectomia periferica ad ore XII dopo la fissazione della IOL, aggiungendo quindi un ulteriore stimolo infiammatorio⁽¹⁸⁹⁾. I risultati hanno permesso di dimostrare come un FANS (Bromfenac) possa raggiungere la stessa efficacia dello steroide topico per il controllo dell'infiammazione postoperatoria.

Alla luce di queste considerazioni, è possibile concludere che l'impiego di FANS trova il suo razionale nel preoperatorio di IOL fache in camera posteriore (per sfruttare l'effetto anti-miotico nelle IOL ad appoggio angolare e ad aggancio irideo) e, in generale, nel postoperatorio, con una posologia da 2 a 4 volte al giorno per un periodo di trattamento di almeno due settimane.

**■ UTILIZZO DEI FANS
NELLA CHIRURGIA OFTALMICA:
CHIRURGIA DEL TRAPIANTO
DI CORNEA**

Messaggi chiave

- I FANS possono indurre persistenza di difetti epiteliali e fusione corneale dopo PK.
- I FANS non hanno un ruolo di prevenzione immunologica nel trapianto di cornea.
- I FANS possono indurre problemi di interfaccia dopo DSAEK.

Il trapianto di cornea, o cheratoplastica, consiste nella sostituzione totale o parziale del tessuto corneale con tessuto corneale equivalente proveniente da un donatore. In passato la cornea malata veniva asportata in toto e sostituita con un bottone corneale di diametro uguale o superiore mediante intervento di cheratoplastica perforante (PK) o trapianto di cornea a tutto spessore. I risultati a lungo termine della cheratoplastica perforante possono essere compromessi dal rigetto immunologico e dal decadimento endoteliale nel tempo. La causa più comune di fallimento del tra-

pianto di cornea a breve medio termine è il rigetto del trapianto allogenico⁽¹⁹²⁾. È ancora dibattuto il valore della compatibilità dell'antigene HLA (o MHC) ed è incerto il rapporto costo/beneficio dell'immunosoppressione. Inoltre, il rischio di rigetto è incrementato in pazienti con infiammazione della superficie oculare (Fig. 22); infatti, il processo infiammatorio oculare si correla a neovascolarizzazione corneale e linfangiogenesi, attivazione e reclutamento delle cellule di Langerhans, aumento dell'espressione dell'antigene MHC, rilascio di citochine infiammatorie⁽¹⁹²⁾. Gli agenti immunosoppressori e i corticosteroidi rimangono i farmaci di prima scelta per il trattamento e la prevenzione del rigetto⁽¹⁹²⁾. È stato dimostrato, infatti, che il trattamento con steroidi a lungo termine dopo PK aumenta la sopravvivenza del trapianto e protegge dal rigetto⁽¹⁹³⁾ (Fig. 23). L'aumento della pressione intraoculare è tra i rischi principali associati alla terapia steroidea. Si è dimostrato che l'ipertono e il glaucoma derivanti dalla terapia steroidea in seguito a PK sono da monitorare in pazienti con cheratocono e distrofia endoteliale di Fuchs⁽¹⁹⁴⁾. La frequenza di aumento della IOP ≥ 22 mmHg è infatti del 22,3% in pazienti con cheratocono e del 29% in soggetti con distrofia endoteliale di Fuchs.

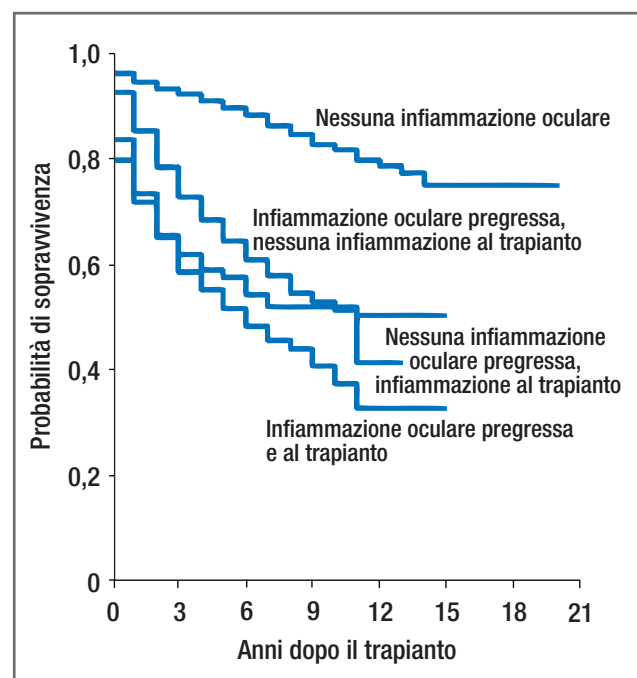


Figura 22. Probabilità di rigetto del trapianto in funzione del grado di infiammazione del paziente.
(Mod da: Coster DJ, et al. Am J Ophthalmol 2005)⁽¹⁹²⁾

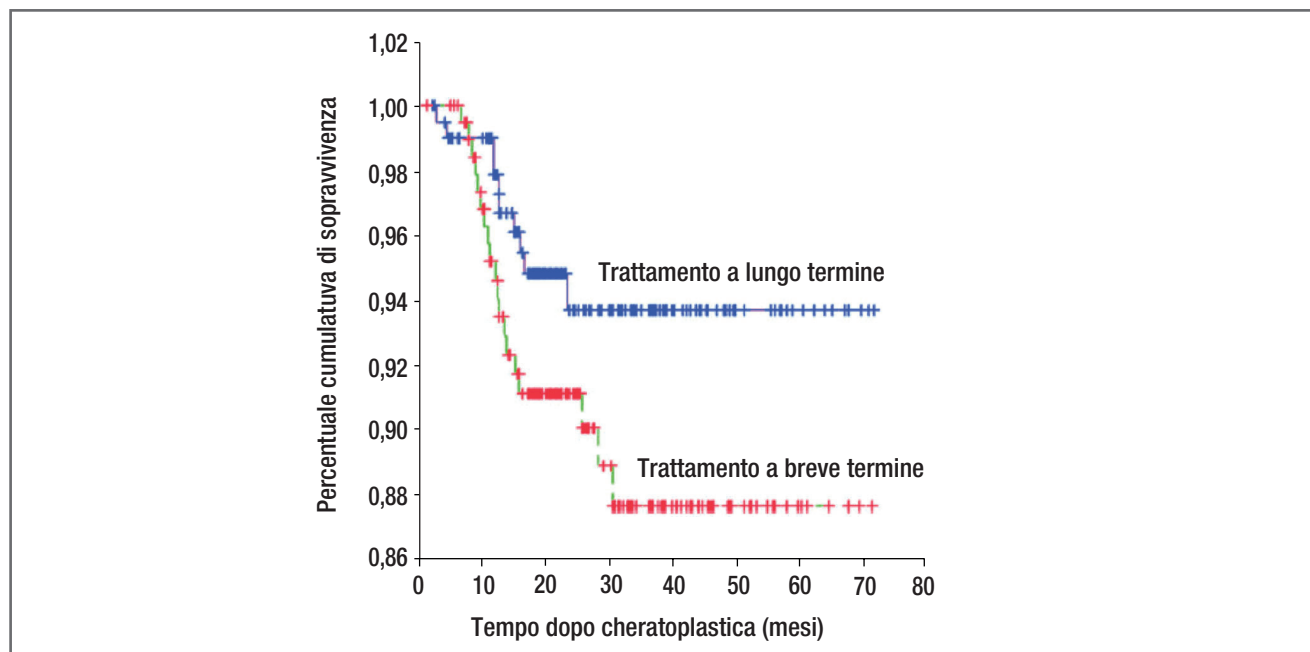


Figura 23. Effetti della terapia steroidea sul rigetto.

(Mod da: Nguyen NX, et al. Am J Ophthalmol 2007)⁽¹⁹³⁾

Le più recenti tecniche di trapianto corneale quali la DSAEK (acronimo di *Descemet Stripping Endothelial Automated Keratoplasty*) e la DALK (acronimo di *Deep Anterior Lamellar Keratoplasty*), sono tecniche di cheratoplastica lamellare che prevedono la sostituzione della sola porzione di cornea danneggiata dalla patologia con una analoga prelevata da un donatore.

La DSAEK è una tecnica di cheratoplastica endoteliale o posteriore che assicura la rimozione e sostituzione del solo endotelio corneale. Dati in nostro possesso indicano che in seguito a cheratoplastica endoteliale la frequenza e la gravità di rigetto siano ridotte rispetto alla cheratoplastica perforante⁽¹⁹⁵⁾. La ridotta porzione di tessuto trapiantato e l'assenza di suture determinano un minore carico antigenico e una maggiore

integrità corneale. Oltre al vantaggio immunologico, è possibile misurare agevolmente la IOP sin dal primo periodo postoperatorio e utilizzare gli steroidi per un periodo più lungo⁽¹⁹⁵⁾.

La DALK è una tecnica che consente di sostituire gli strati anteriori della cornea preservando l'endotelio del ricevente, riducendo il rischio di rigetto immunologico⁽¹⁹⁶⁻²⁰¹⁾ (Tab. 5) e permettendo dunque di aumentare la durata del trapianto stesso.

I FANS non sembrano avere un ruolo nella prevenzione immunologica nel trapianto di cornea. Alcuni studi hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra impiego di FANS topici e difetti epiteliali persistenti dopo PK, e problemi di opacità all'interfaccia dopo DSAEK per ragioni non ancora del tutto chiarite^(178,202).

Tabella 5.
Rischio di rigetto dopo DALK in pazienti con cheratocono.

Autore	n.	Rigetto	Fallimento del trapianto	Ritrapianto
Coombes AG 2001	44	0	0	0
Watson SL 2005	25	2 (8%)	0	0
Al-Torbak A 2006	127	4 (3%)	0	0
Watson SL 2006	-	7	2	0
Fontana L 2006	78	2 (2,5%)	0	0
Noble BA 2007	58	6 (10%)	0	0

■ UTILIZZO DEI FANS NEL TRATTAMENTO YAG LASER E PRONTO SOCCORSO E NELLE PATOLOGIE AMBULATORIALI

Messaggi chiave

- Il trattamento con FANS trova un razionale scientifico nell'infiammazione acuta osservata dopo capsulotomia YAG laser.
- Il trattamento con FANS è inoltre indicato in diverse patologie ambulatoriali:
 - Congiuntiviti (allergiche, batteriche ecc.);
 - Cheratiti (dopo terapia antibiotica);
 - Corpi estranei (dopo chiusura dell'ulcera superficiale);
 - Pazienti residenti in comunità, che non possano essere controllati a breve (case di riposo, lungodegenze ecc).

YAG laser

Nella maggior parte dei soggetti sottoposti ad intervento di cataratta, alcuni mesi o anni dopo l'intervento, si assiste ad un progressivo processo di fibrosi e opacizzazione della capsula posteriore, che determina nuovamente annebbiamento della visione. Questo fenomeno comunemente e impropriamente indicato come cataratta secondaria necessita talvolta di un trattamento laser denominato capsulotomia posteriore. L'intervento di capsulotomia posteriore si avvale dell'utilizzo di un laser YAG, in grado di praticare piccolissime incisioni, similmente ad un bisturi ad altissima precisione, senza necessità di utilizzare alcuno strumento chirurgico. Il raggio laser viene focalizzato sulla superficie posteriore della capsula opacizzata per creare una piccolissima apertura, liberare nuovamente l'asse ottico e ripristinare una visione chiara e nitida. I rischi e le complicanze dell'intervento di capsulotomia posteriore sono estremamente rari e tra questi si annoverano: distacco di retina, aumento della pressione intraoculare, dislocazione della IOL attraverso l'apertura praticata nella capsula, infiammazione intraoculare che può necessitare del trattamento con colliri antinfiammatori. Un modello animale ha dimostrato che l'infiammazione acuta osservata dopo capsulotomia laser YAG è correlata alla presenza di tessuto interrotto sospeso

nell'acqueo, piuttosto che agli insulti meccanici delle onde d'urto ripetute⁽²⁰³⁾.

Il controllo dell'infiammazione dopo capsulotomia YAG laser viene in genere gestito tramite la somministrazione post intervento di FANS in collirio tre volte al dì per 7 gg per prevenire la cascata dell'infiammazione dovuta all'effetto del trattamento.

Pronto Soccorso e patologie ambulatoriali

Uno studio multicentrico, randomizzato, controllato *vs* placebo condotto su 104 occhi di 52 pazienti con diagnosi di congiuntivite allergica stagionale (SAC) ha permesso di valutare gli effetti terapeutici dell'associazione antiallergico-antinfiammatorio non steroideo e dell'associazione antiallergico-antinfiammatorio steroideo⁽²⁰⁴⁾. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rispettivamente Olopatadina 0,01% e Fluorometolone 0,1% in un occhio e placebo nell'occhio controlaterale, oppure Olopatadina 0,01% e Ketorolac 0,4% in un occhio e placebo nel controlaterale. Segni clinici (chemosi, secrezione di muco, edema palpebrale) e sintomi (prurito, arrossamento, lacrimazione, bruciore) sono stati valutati mediante punteggi ottenuti utilizzando una scala a 3 gradi e i risultati sono stati analizzati mediante test U di Mann-Whitney, ritenendo significativi valori di *p* inferiori a 0,05. Il Fluorometolone si è dimostrato superiore al Ketorolac nella riduzione di rossore ($p=0,032$), secrezione di muco ($p=0,028$), chemosi ($p=0,030$) ed edema palpebrale ($p=0,042$); i due farmaci, invece, sono sovrapponibili nell'alleviare la sintomatologia da prurito, bruciore e lacrimazione.

La prevalenza di congiuntivite allergica è in aumento negli Stati Uniti⁽²⁰⁵⁾ e in Europa con un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti, a causa dei fastidiosi sintomi nasali e oculari. Nonostante lo sviluppo di nuovi interventi terapeutici, l'allergia oculare è spesso sotto diagnosticata e non trattata. Il trattamento a lungo termine (circa 3 mesi) con FANS topici associati nei primi 7 gg al cortisonico topico sembra essere l'unico rimedio per il controllo dell'allergia stagionale negli adulti.

Nei bambini con età inferiore a 10 anni la congiuntivite primaverile è una delle principali cause di arrossamento e fastidio oculare. Nella maggior parte dei casi un trattamento topico con cortisonici per i primi 10 gg associato a FANS per 3 mesi è sufficiente a controlla-

re segni e sintomi della patologia. Nei casi più gravi è necessario associare anche un trattamento sistemico con corticosteroidi, concordando con il pediatra dosaggi e tempi di trattamento.

Cheratiti

Nelle cheratiti, soprattutto di origine infettiva, il FANS e i corticosteroidi non sono ben visti dagli esperti soprattutto nella fase iniziale della malattia.

I corticosteroidi possono incrementare la crescita e lo sviluppo di alcuni batteri, invece i FANS possono attivare le metalloproteinasi nei pazienti sensibili e quindi provocare *melting* corneale⁽²⁰⁶⁾. Pertanto il trattamento con FANS o corticosteroidi nei pazienti con cheratiti infettive deve essere iniziato, per controllare la risposta infiammatoria, dopo circa 5-6 gg dall'inizio del trattamento con antibiotico o quando la coltura microbiologica si sia negativizzata.

Corpi estranei

Nei pazienti che si presentino con problematiche di ritenzione di corpi estranei corneali, l'utilizzo di corticosteroidi in associazione agli antibiotici è pratica comune. I FANS non vengono utilizzati per la possibile attivazione delle metalloproteinasi con conseguente sviluppo di *melting* corneale nei soggetti sensibili. L'utilizzo del FANS può essere utile per il controllo dell'infiammazione e del fastidio dopo chiusura dell'ulcera epiteliale superficiale.

Pazienti residenti in comunità

In caso di lievi infiammazioni congiuntivali o allergie di pazienti allettati o residenti in comunità può essere utile l'utilizzo dei FANS topici. Gli scarsi effetti collaterali da essi provocati rendono questi farmaci ideali per pazienti allettati o che non possano essere controllati frequentemente. I FANS non aumentano il tono oculare e non inducono cataratta, controllano l'infiammazione oculare superficiale e tutti i sintomi e i segni correlati. La loro somministrazione può essere prolungata nel tempo senza il timore di effetti collaterali o di aumento del tono oculare anche nei pazienti *steroid responders*.

Trattamenti a lungo termine

In tutti i casi di pazienti che vivano in comunità isolate o che non possano essere controllati frequentemente il FANS topico può essere una valida alternativa al

trattamento con corticosteroide: pur essendo minore la sua potenza antinfiammatoria, rispetto al corticosteroide può avere un maggiore effetto sul controllo del fastidio e del dolore oculare, senza i suoi effetti collaterali.

■ FANS E INIEZIONI INTRAVITREALI

Messaggi chiave

- I FANS potrebbero avere un ruolo in associazione alle iniezioni intravitreali in caso di edema cistoide cronico in soggetti pseudofachici.
- L'associazione dei FANS topici alle iniezioni intravitreali nell'AMD essudativa sembra avere effetto sulla riduzione dello spessore retinico, senza tuttavia alcun miglioramento dell'*outcome* visivo.
- Non sono disponibili dati sufficienti a confermare in maniera conclusiva un razionale utilizzo di tale terapia di associazione.

L'associazione di FANS e iniezioni intravitreali per il controllo dell'edema maculare cistoide trova un razionale nella migliore efficacia della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia. Il vantaggio della terapia di associazione, spesso impiegata nella pratica clinica, è stata suggerita anche da studi su animali⁽²⁰⁷⁾ che hanno confermato come nell'edema retinico si abbia effetto additivo dovuto alla somministrazione concomitante di corticosteroidi e terapia antiangiogenica.

Le sostanze antiangiogeniche vengono iniettate direttamente nel vitreo per bloccare la proliferazione dei neovasi. L'associazione di iniezioni intravitreali di farmaci antiangiogenetici con Triamcinolone in pazienti con edema maculare diabetico ha dimostrato una riduzione dello spessore retinico simile alla monoterapia antiangiogenica, con un ulteriore miglioramento in termini di acuità visiva⁽²⁰⁸⁾ e maggiore velocità di raggiungimento dei risultati.

La terapia di associazione di iniezioni intravitreali di farmaci antiangiogenetici con FANS è risultata efficace nel trattamento di condizioni che interessano il segmento posteriore dell'occhio: in pazienti trattati con Bromfenac è necessario un numero di iniezioni di Ranibizumab significativamente minore, suggerendo un ruolo dei FANS nell'aumentare l'efficacia della

terapia antiangiogenica⁽²⁰⁹⁾.

L'efficacia della terapia di associazione dei FANS con steroidi e farmaci antiangiogenetici è stata valutata anche in pazienti con EMC cronico pseudofachico. Uno studio clinico, randomizzato, a gruppi paralleli, ha permesso di valutare l'effetto sul miglioramento dell'*outcome* visivo in seguito all'aggiunta di un FANS topico (Nepafenac, Diclofenac, Ketorolac o Bromfenac) rispetto a placebo, al Triamcinolone intravitreale, e all'iniezione di Bevacizumab⁽²¹⁰⁾. Nei gruppi in trattamento aggiuntivo con Nepafenac e Bromfenac è stata dimostrata una riduzione significativa dello spessore retinico rispetto al gruppo placebo; tale riduzione nel caso del Nepafenac si è mantenuta fino a 16 settimane (Fig. 24).

Nel gruppo Nepafenac si è inoltre rilevato un miglioramento significativo dell'acuità visiva a 12 e a 16 settimane, suggerendo dunque un potenziamento degli effetti dei corticosteroidi somministrati per via intravitreale e della terapia anti-VEGF per il trattamento di EMC cronico pseudofachico. Non sono disponibili in Letteratura studi di associazione dei FANS con terapia cortisonica e/o antiangiogenetica nel tratta-

mento dell'edema maculare diabetico. Sono disponibili diverse opzioni terapeutiche per il trattamento dell'edema maculare diabetico (EMD). È stata dimostrata infatti l'efficacia a lungo termine della terapia con anti-VEGF^(211,212) e l'efficacia e sicurezza di un impianto vitreale di corticosteroide⁽²¹³⁾.

Le terapie intravitreali non sono prive di inconvenienti e, a dispetto della rapida riduzione dell'edema, si associano a rischio di endoftalmite e, nel caso degli steroidi, a rischi supplementari di insorgenza di glaucoma e cataratta.

Nei casi di edema maculare lieve può essere quindi preferibile utilizzare trattamenti con un maggiore profilo di sicurezza: i FANS rappresentano una buona alternativa terapeutica in questi casi. La sicurezza e l'efficacia del trattamento dell'edema maculare diabetico con Nepafenac per uso topico è stata valutata in uno studio mediante misurazione dell'acuità visiva e dello spessore foveale⁽²¹⁴⁾. I risultati hanno confermato in tutti i pazienti una riduzione dello spessore foveale, rilevata all'OCT nell'occhio trattato, suggerendo dunque un effetto benefico del FANS nell'edema maculare diabetico. Questi dati devono essere confer-

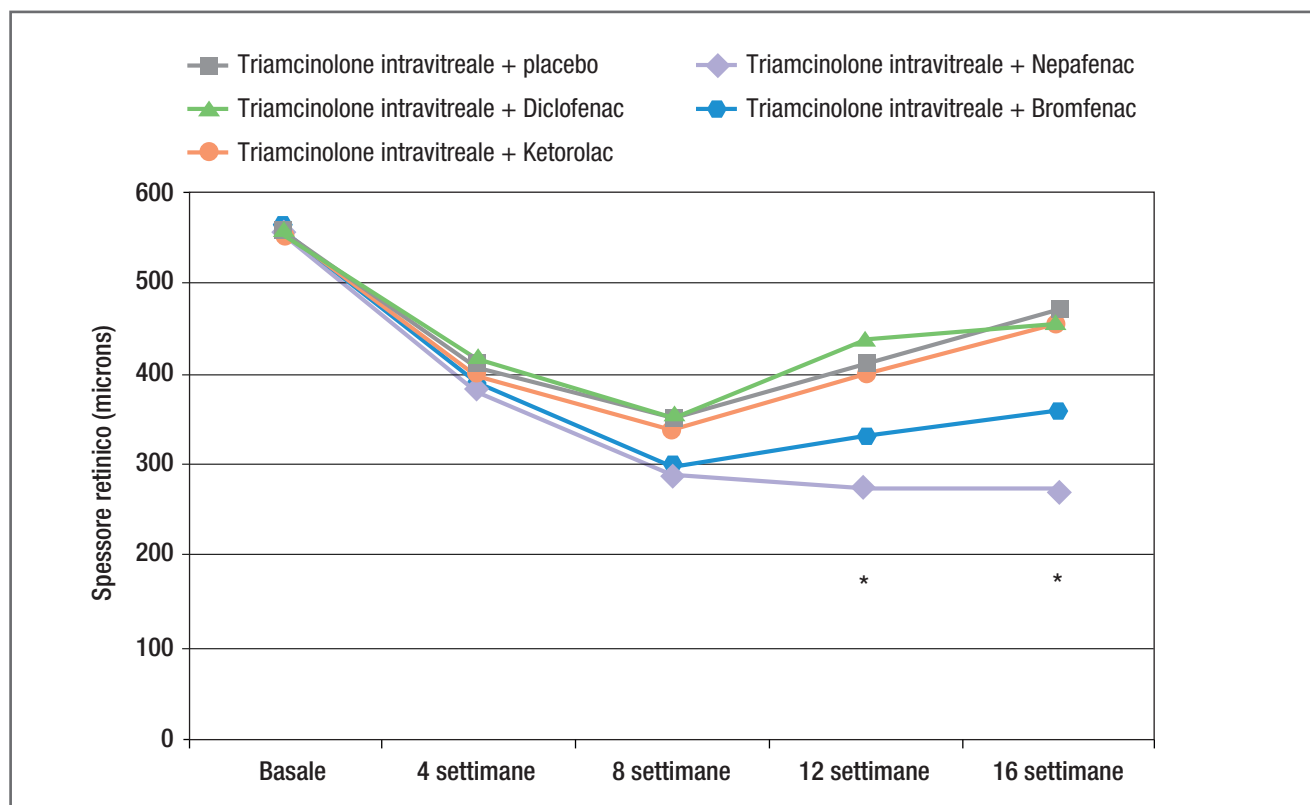


Figura 24. Spessore retinico medio nel tempo.

(Mod da: Warren KA, et al. Retina 2010)⁽²¹⁰⁾

DOCUMENTO DI CONSENSO: RAZIONALE DI UTILIZZO CLINICO DEGLI ANTINFIAMMATORI IN OFTALMOLOGIA

mati da ulteriori studi randomizzati, controllati, con numerosità più elevata. Il trattamento con FANS sembra efficace anche in pazienti affetti da degenerazione maculare senile (AMD)⁽⁹⁵⁾. L'effetto protettivo del trattamento con FANS dovuto al controllo dell'infiammazione mediante inibizione della COX-2 (noto promotore di angiogenesi), insieme alla terapia antiangiogenetica nell'AMD essudativa, è stato recentemente riportato in alcuni studi clinici prospettici,

randomizzati, controllati (Tab. 6).

Nel complesso tuttavia, le evidenze disponibili non sostengono la somministrazione concomitante di FANS topici e anti-VEGF intravitreali per gli effetti benefici in termini di riduzione dello spessore maculare. È opportuno realizzare ulteriori studi per valutare l'efficacia dei FANS topici e, soprattutto, le eventuali complicanze corneali associate all'impiego a lungo termine in caso di patologie croniche come l'AMD.

Tabella 6.

Studi su FANS in combinazione con terapia anti-VEGF in pazienti con AMD.

(Mod da: Russo A, ET AL. Mediators Inflamm 2013)⁽⁹⁵⁾

Studio	Disegno, dimensione del campione, durata dello studio	FANS	Bracci di trattamento	Risultati	Conclusioni Autori
Russo et al. (2013)	Randomizzato, prospettico, controllato, 56 occhi, 6 mesi	Ketorolac 0,45% 3 volte/die	Ketorolac + RIV vs solo RIV per nuova DMLE essudativa	Lo spessore maculare centrale è significativamente più basso (-37,1 micron) dopo 6 mesi nel braccio Ketorolac + RIV, nonostante nessuna differenza di AV, o di n° delle iniezioni tra i due bracci	Ketorolac topico integra l'attività di Ranibizumab intravitreale riducendo lo spessore maculare centrale e NC
Gomi et al. (2012)	Randomizzato, prospettico, controllato con placebo, 30 occhi, 6 mesi	Bromfenac 0,1% 2 volte/die	Bromfenac + RIV vs solo RIV per DMLE essudativa	Ridotto spessore maculare centrale e meno iniezioni nel gruppo Bromfenac, ma simile AV	Bromfenac può ridurre la frequenza di RIV in 6 mesi in occhi con lieve NC
Flaxel et al. (2012)	Randomizzato, prospettico, controllato, 30 occhi, 12 mesi	Bromfenac 0,09% 2 volte/die	Bromfenac + RIV vs solo RIV per DMLE essudativa	Lo spessore maculare centrale è significativamente più basso (-63,3 micron) dopo 12 mesi nel braccio Bromfenac + RIV, nonostante nessuna differenza di AV, o di n° delle iniezioni tra i due bracci	L'associazione è efficace per il trattamento della DMLE essudativa
Chen et al. (2010)	Retrospectivo, non controllato 25 occhi 3 mesi	Nepafenac 0,1% 3 volte/die	Nepafenac + RIV/BIV per DMLE essudativa recalcitrante	Nessuna variazione di AV o di spessore maculare centrale	Nessun cambiamento significativo in AV o spessore maculare centrale, ma lieve tendenza verso il miglioramento anatomico
Zweifel et al. (2009)	Retrospectivo, non controllato 22 occhi 2 mesi	Bromfenac 0,09% 2 volte/die	Bromfenac + RIV/BIV per DMLE essudativa persistente	Nessuna variazione di AV o di spessore maculare centrale	Nessun beneficio associando Bromfenac nella DMLE essudativa persistente

DMLE=Degenerazione Maculare Legata all'Età; RIV=Ranibizumab intravitreale; BIV=Bevacizumab intravitreale; AV=acuità visiva; NC=neovascolarizzazione coroideale.

■ PROFILO DI SICUREZZA DEI FANS AD USO TOPICO

Messaggi chiave

- Nonostante i FANS inibiscano la COX e, dunque, la sintesi di prostaglandine, possono favorire nell'epitelio corneale vie alternative di metabolismo dell'acido arachidonico, con produzione di diversi mediatori dell'infiammazione.
- È importante porre particolare attenzione a:
 - condizioni predisponenti del paziente (sistemiche/locali);
 - fattori aggravanti;
 - interazioni con altri farmaci topici.
- È necessario rispettare la posologia consigliata per i FANS ad uso topico.
- Il rapporto rischio/beneficio rimane a favore dell'impiego dei FANS, nonostante possano avere degli effetti indesiderati.
- La comprensione della farmacodinamica, appropriate modalità di somministrazione e un diligente monitoraggio di questi farmaci assicurano il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico in sicurezza e senza particolari effetti collaterali.

I FANS per uso topico oftalmico sono stati introdotti nel 1990 con un'ampia varietà di indicazioni. Il meccanismo d'azione principale prevede l'inibizione reversibile di COX-1 e COX-2 e dunque riduzione dei livelli di prostaglandine (PGs). Sono stati riportati rari effetti collaterali sistemici in seguito all'impiego per uso topico oftalmico^(215,216). I FANS per uso topico oftalmico hanno dimostrato un minimo assorbimento sistemico attraverso la mucosa nasale, responsabile talvolta di eventi avversi sistemici⁽²¹⁵⁾ e pertanto sono generalmente controindicati in caso di orticaria, rinite o asma in concomitanza alla somministrazione di altri FANS o aspirina per la possibilità di fenomeni di sensibilità crociata⁽²¹⁵⁾. Non sono stati riportati casi di tossicità gastrointestinale, renale o piastrinica in seguito all'assunzione topica oculare.

Alcuni *Case Report* disponibili in Letteratura hanno

riportato casi isolati di esacerbazione di crisi di asma bronchiale in pazienti trattati con FANS topici oftalmici⁽²¹⁷⁻²¹⁹⁾. Il meccanismo patogenetico per questo effetto può essere giustificato dall'azione indiretta dei FANS sulla cascata dell'acido arachidonico (*Fig. 25*). Infatti, in seguito alla deviazione della cascata dalla via COX-dipendente a quella lipossigenasi-dipendente, si verifica un incremento della produzione dei leucotrieni, che contribuiscono ai processi infiammatori e/o ai meccanismi immunitari, in particolare nell'asma e nella bronchite, provocando chemiotassi, vasodilatazione e aumento della permeabilità vasale⁽²¹⁵⁾. La maggior parte dei FANS topici non sono raccomandati in donne in età fertile che non usino misure contraccettive, in gravidanza, in particolare durante il terzo trimestre, e durante l'allattamento. Durante la gravidanza, la riduzione delle prostaglandine potrebbe infatti provocare, attraverso il rallentamento della chiusura del dotto arterioso, il prolungamento della gestazione⁽²¹⁵⁾. Il loro impiego è invece talvolta consentito durante l'allattamento. Considerando che l'indicazione è differente a seconda della molecola in oggetto*, il suggerimento prima della somministrazione in gravidanza o durante l'allattamento è quello di verificare attentamente le caratteristiche riportate in scheda tecnica.

Per quanto riguarda la tossicità locale, non è semplice stabilire se gli effetti tossici dei FANS topici siano correlati al principio attivo, alla loro acidità intrinseca, oppure alla presenza di conservanti ed eccipienti nella soluzione oftalmica. Gli effetti tossici locali più comuni sono l'iperemia congiuntivale ed il bruciore (molto comuni). Più raramente possiamo osservare una dermatite da contatto (reazione immediata o ritardata dopo settimane), una cheratopatia puntata o la riduzione della sensibilità corneale^(215,226-228). È stato infatti dimostrato che il flusso sensoriale dai nocicettori corneali al sistema nervoso centrale subisce una riduzione in seguito a somministrazione di dosi terapeutiche di FANS per uso topico oftalmico⁽²²⁶⁾. Si ipotizza che tale effetto possa essere generato da meccanismi diversi dall'inibizione delle COX, come ad

* Come riportato nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" di alcuni FANS: Nevanac può essere utilizzato; Acular non è raccomandato; Oufen, Piroftal e Pranoflog possono essere assunti solo in caso di effettiva necessità; non sono disponibili dati sui livelli di escrezione nel latte umano in seguito a somministrazione topica di Voltaren oft⁽²²⁰⁻²²⁵⁾.

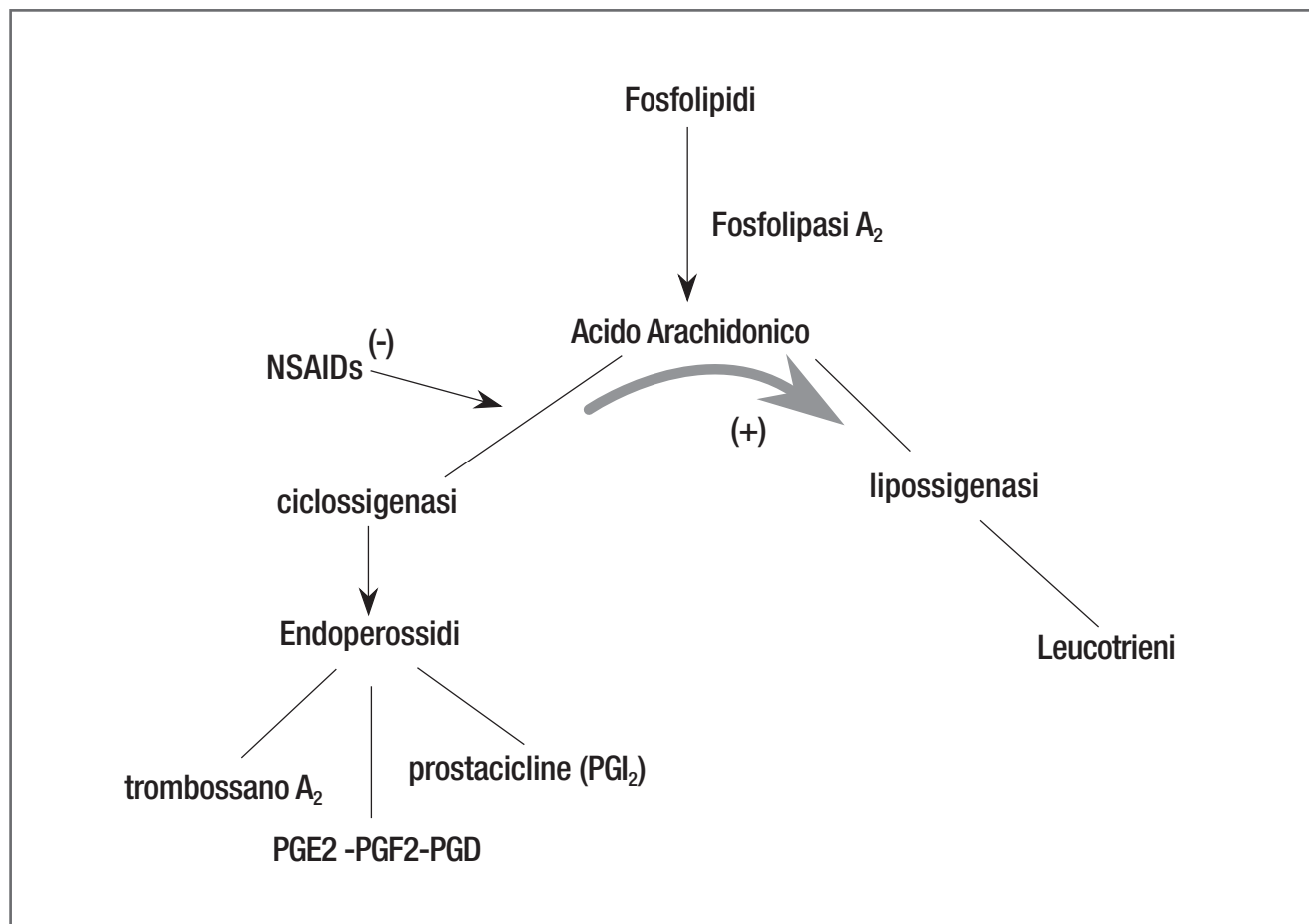


Figura 25. Meccanismo d'azione dei FANS.

esempio il blocco diretto dei canali ionici a livello delle terminazioni nervose, che interferisce dunque con la loro eccitabilità e che è in grado di giustificare la riduzione della sensibilità corneale.

L'impiego di colliri a base di FANS necessita di particolare cautela in caso di pazienti con pregresse patologie corneali e/o congiuntivali^(179,215,228). In tal caso, infatti, l'utilizzo di alcuni FANS topici è correlato allo sviluppo di difetti epiteliali persistenti, in caso di utilizzo nell'infiammazione post cheratoplastica, e di ulcere marginali corneali sterili, dopo chirurgia refrattiva⁽¹⁶⁶⁾. Il *melting* corneale in seguito all'impiego di FANS per uso topico oftalmico, invece, è una complicanza più rara^(54,56,229-231). Potenziali fattori di rischio per gli effetti tossici includono: condizioni predisponenti al danno corneale, un regime posologico con dosi eccessivamente ravvicinate (anche ogni 2 ore), somministrazione concomitante di steroidi topici e antibiotici.

Anche a livello oculare, così come avviene a livello sistemico, l'incremento delle concentrazioni dei leucotrieni rappresenta il principale meccanismo patogenetico della tossicità dei FANS. I leucotrieni sono infatti un potente stimolo per la degranolazione dei neutrofili che, a sua volta, attraverso il rilascio di collagenasi e altri enzimi idrolitici, rappresenta un ulteriore stimolo per il *melting* corneale⁽²¹⁵⁾, provocando talvolta danno diretto a cellule epiteliali e microvilli (Fig. 26). Inoltre, durante i processi di guarigione delle ferite, risultano iperesprese le metalloproteinasi di matrice (MMPs), enzimi proteolitici coinvolti nel rimodellamento della matrice extracellulare⁽²³⁰⁾. In seguito alla riduzione delle prostaglandine ad opera dei FANS, si verifica un'aumentata attivazione delle MMPs, in particolare di MMP-9 e MMP-3, responsabili del rallentamento nella guarigione delle ferite e della formazione di *melting* corneale. Altri possibili meccanismi patogenetici del danno tissutale da FANS sono rappresentati da:

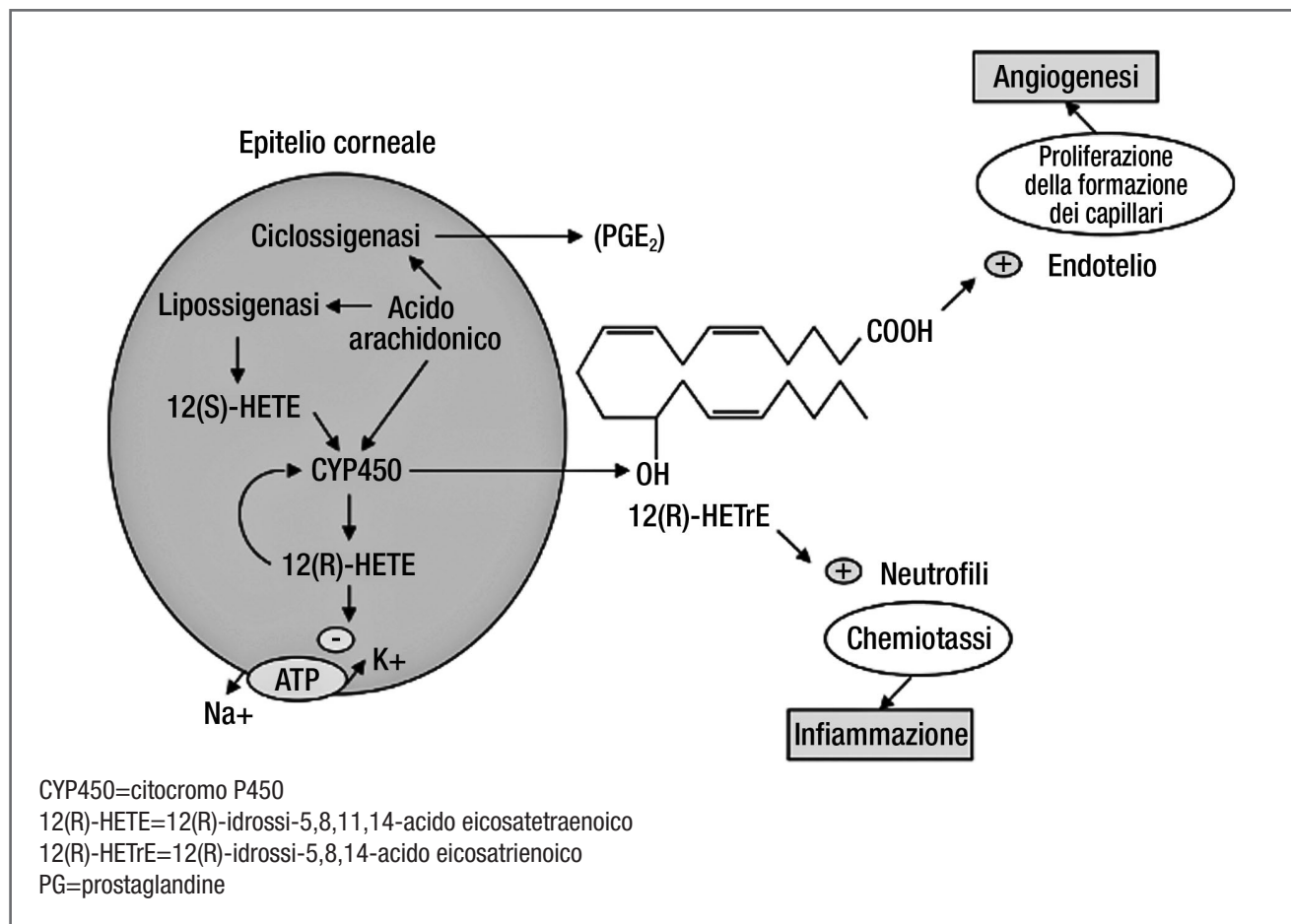


Figura 26. Principale meccanismo patogenetico della tossicità dei FANS topici.

(Mod da: Gaynes BI, et al. Drug Saf 2002)⁽²¹⁵⁾

ipossia corneale, soppressione della proliferazione dei cheratinociti e inibizione non selettiva della COX-2. L'ipossia corneale, determinata ad esempio dall'utilizzo di lenti a contatto, aumenta il livello dei leucotrieni e costituisce dunque un potenziale fattore di rischio per la tossicità da FANS. L'utilizzo di tali farmaci in condizioni di ipossia corneale determina una risposta terapeutica insoddisfacente, nonché paradossale esacerbazione dell'infiammazione. La soppressione della proliferazione dei cheratinociti può avere un ruolo patogenetico in quanto interferisce con il normale processo di guarigione corneale. Concludendo, gli effetti avversi in seguito all'utilizzo dei FANS per uso topico oftalmico sono frequentemente correlati ad un uso improprio di tali farmaci⁽²³²⁻²³⁴⁾ (dosaggi più elevati e somministrazioni troppo ravvicinate). Inoltre, alcuni fattori possono aggravare la situazione: la tossicità diretta a causa di eccipienti citotossici (tensioattivi, solubilizzanti e conser-

vanti delle preparazioni oftalmiche)⁽²¹⁵⁾, l'uso concomitante di altri farmaci per via topica (antibiotici, β-bloccanti, cortisonici), che può aumentare la penetrazione dei FANS e comportare una sommatoria di effetti tossici di altri principi attivi, con aumentato rischio di effetti collaterali. Importante è anche la concomitanza di condizioni patologiche preesistenti a livello sistemico e/o oculare (diabete mellito, artrite reumatoide, rosacea) che predispongono ad effetti collaterali in seguito a terapia con FANS. Nonostante questo, il rapporto rischio/beneficio risulta a favore dell'impiego dei FANS topici oftalmici nella chirurgia oculare. La comprensione della farmacodinamica di tali farmaci, un'appropriatezza posologia di somministrazione e un diligente monitoraggio del paziente consentono di raggiungere soddisfacenti obiettivi terapeutici. È opportuno suggerire particolare cautela nell'impiego di tali farmaci in presenza di noti fattori di rischio.

■ ESPERIENZA CLINICA SULL'UTILIZZO DEI FANS IN EU/USA

Messaggi chiave

- I FANS sono più attivi dei cortisonici nella riduzione della flogosi immediata, quando la chemiotassi delle cellule flogistiche è ancora ridotta.
- I FANS si differenziano per: attività di inibizione della COX-2, rapidità di penetrazione, durata a livello intraoculare.
- I FANS si sono dimostrati efficaci nella prevenzione della miopia intraoperatoria indotta dal trauma chirurgico.
- I FANS hanno dimostrato la propria efficacia nella riduzione della flogosi postoperatoria.
- Studi clinici sul segmento posteriore hanno evidenziato la superiorità dei FANS rispetto agli steroidi nella prevenzione dell'edema maculare cistoide o comunque dell'ispessimento maculare dopo intervento di cataratta.

Numerose manovre realizzate durante un intervento di chirurgia oculare standard possono favorire lo sviluppo di un processo infiammatorio: apertura della camera anteriore, manipolazione iridea, rotazione del nucleo, effetti chimici della faco, effetti meccanici della faco, dilatazione delle incisioni. L'apertura della camera anteriore e la manipolazione iridea sono particolarmente flogogene.

La flogosi può inoltre aumentare, in misura considerevole, in seguito all'instaurarsi di piccole complicanze dell'intervento oppure all'impiego di femtolaser. Si tratta di flogosi essenzialmente chimica, che si sviluppa già durante l'intervento, raggiunge rapidamente un *plateau* e infine si riduce progressivamente.

La miopia intraoperatoria e, nel postoperatorio, la corpuscolatura dell'umor acqueo e l'edema retinico rappresentano le conseguenze della flogosi più facilmente misurabili. È stato dimostrato che i FANS sono più efficaci dei cortisonici nella riduzione della flogosi immediata, quando la chemiotassi delle cellule flogistiche è ancora ridotta. Infatti, i FANS bloccano più velocemente la cascata dell'acido arachidonico, e di conseguenza è necessario un breve periodo di trattamento preoperatorio (da un giorno prima) per assicurare la presenza a livello oculare al momento del

trauma chirurgico. Un ulteriore vantaggio dei FANS riguarda l'attività di inibizione verso la COX-2, isoforma dell'enzima espresso specificamente durante il processo infiammatorio. Le varie molecole di FANS si differenziano per: attività di inibizione della COX-2, rapidità di penetrazione e durata a livello intraoculare. È evidente che il pretrattamento è utile esclusivamente per assicurare la disponibilità del farmaco al momento della produzione della COX-2, senza alcun effetto di "prevenzione" della flogosi. Nel postoperatorio, invece, il trattamento per qualche settimana è consigliato per ridurre le conseguenze della liberazione di prostaglandine a livello della retina.

L'efficacia dei FANS nella prevenzione della miopia indotta da trauma chirurgico, già nota da circa 30 anni⁽²³⁵⁾, è stata confermata da una rassegna pubblicata nel 2010⁽⁸⁾.

Ulteriori conferme sono state ottenute più di recente riguardo all'efficacia di Ketorolac che, pur essendo più selettivo per l'inibizione di COX-1, è risultato molto efficace nella chirurgia della cataratta⁽²³⁶⁾. L'efficacia dei FANS sulla flogosi postoperatoria del segmento anteriore, dimostrata già da circa venti anni⁽²³⁷⁾, è stata confermata in tempi recenti⁽²³⁸⁻²⁴²⁾.

La disponibilità del *Laser Flare Meter* per misurare la cellularità dell'umor acqueo ha ribadito i vantaggi dei FANS nella riduzione della flogosi postoperatoria, in particolare nel controllo di *flare* acquosi e dolore oculare.

Numerosi studi clinici sul segmento posteriore hanno inoltre evidenziato la superiorità dei FANS rispetto agli steroidi topici nella prevenzione dell'edema maculare cistoide e dell'ispessimento maculare in seguito ad intervento di cataratta^(80,126,127,243-245).

Una rassegna *Cochrane*, che ha valutato quattro studi con risultati contrastanti^(42,72,246,247), ha invece evidenziato l'assenza di indicazioni conclusive riguardo all'utilità e alle modalità di impiego dei FANS nel postoperatorio dopo chirurgia della cataratta. Studi più recenti, apparsi in Letteratura tra il 2011 e il 2012, dimostrano che i FANS con maggiore selettività per l'isoforma enzimatica COX-2 assicurano una maggiore riduzione della flogosi e dell'edema retinico nel postoperatorio^(49,81,248).

Una rassegna condotta per valutare il recepimento delle indicazioni dei FANS dalla comunità oftalmologica in Europa e negli Stati Uniti ha evidenziato che il

100% degli intervistati ha dichiarato di utilizzare gli steroidi topici dopo facoemulsificazione, con prevalenza di Prednisolone negli USA e di Desametasone in Europa⁽²⁴⁹⁾.

L'impiego dei FANS nel postoperatorio non è contemplato dal 9% degli intervistati negli USA, dove comunque è preponderante l'impiego di Nepafenac e Bromfenac. In Europa il Diclofenac è molto utilizzato e risulta in considerevole crescita l'utilizzo di Nepafenac e Bromfenac, che per la riduzione del numero di somministrazioni giornaliere (due/die e una/die) possono essere vantaggiosi per gli oftalmologi ed i pazienti (Fig. 27).

L'impiego preoperatorio dei FANS è molto più controverso: negli USA il 77% degli intervistati somministra FANS nel periodo preoperatorio; in Europa tale percentuale si riduce al 38%, suggerendo che l'effetto di tali farmaci sulla prevenzione della miopia intraoperatoria non sia opportunamente considerato. Sembrerebbe inoltre emergere un utilizzo improprio dei FANS nel preoperatorio: molti specialisti impiegano i "vecchi" farmaci o addirittura gli inibitori della COX-1. I FANS più recenti, con solo una o due somministrazioni giornaliere, stanno però gradualmente guadagnando la fiducia degli oftalmologi (Fig. 28).

A questo proposito deve essere ribadito che l'uso preoperatorio dei FANS non è necessario che sia protratto per più giorni. Infatti, poiché l'obiettivo è garantire la presenza del farmaco nei tessuti al momento dell'intervento, non si ottiene alcun beneficio o effetto additivo dalla somministrazione per più giorni prima dell'intervento chirurgico. Diclofenac e Nepafenac, che penetrano rapidamente, possono essere somministrati addirittura il giorno stesso, qualche ora prima dell'intervento. Bromfenac, caratterizzato da una penetrazione più lenta, può invece essere somministrato da 24 ore prima dell'intervento. Un trattamento più precoce, pur non essendo giustificato nei casi standard, probabilmente viene suggerito per iniziare contemporaneamente il trattamento con l'antibiotico ed evitare confusione al paziente.

I dati raccolti dalla rassegna riflettono l'assenza di posizioni univoche riguardo all'impiego preoperatorio e postoperatorio dei FANS, e suggeriscono quindi la necessità di proporre alla comunità oftalmologica una seria riflessione sull'argomento, basata su dati scientifici pubblicati. Può inoltre essere utile proporre degli specifici protocolli di trattamento in funzione del paziente trattato e delle varie tipologie di intervento chirurgico.

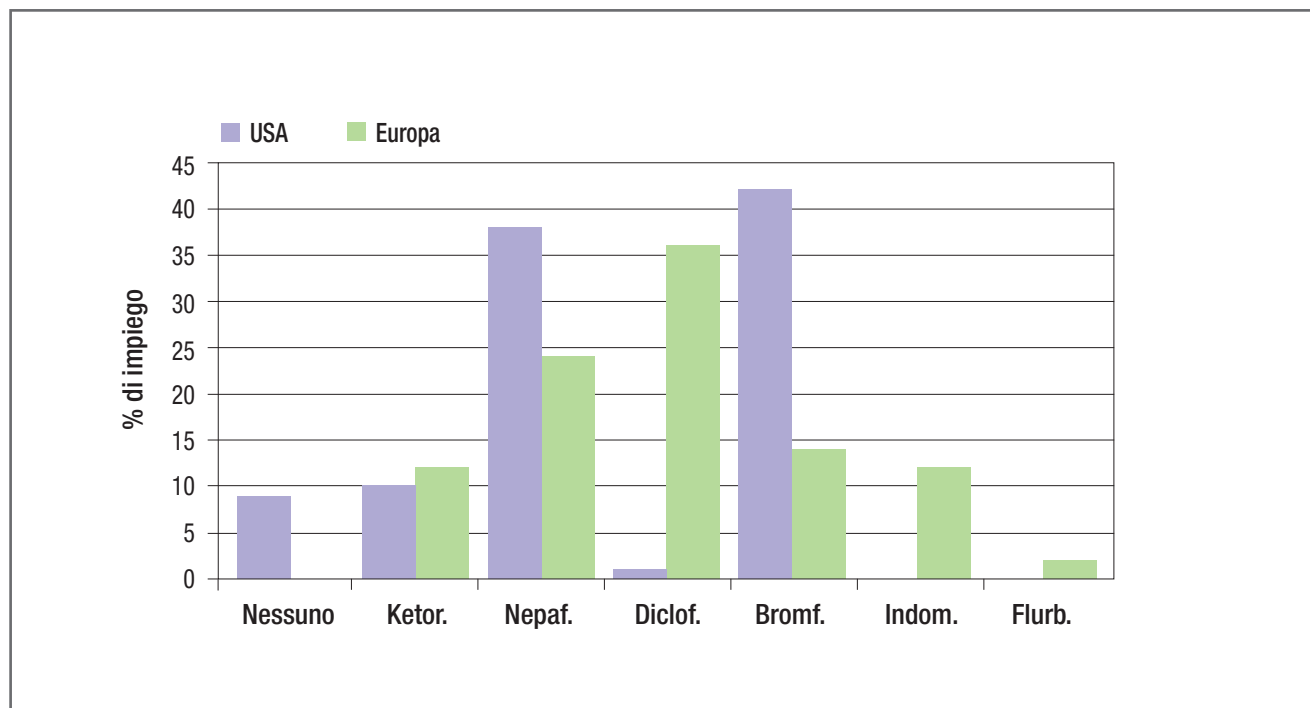


Figura 27. FANS topici dopo facoemulsificazione negli USA ed in Europa nel 2012.

(Mod da: Leaming 2013)⁽²⁴⁹⁾

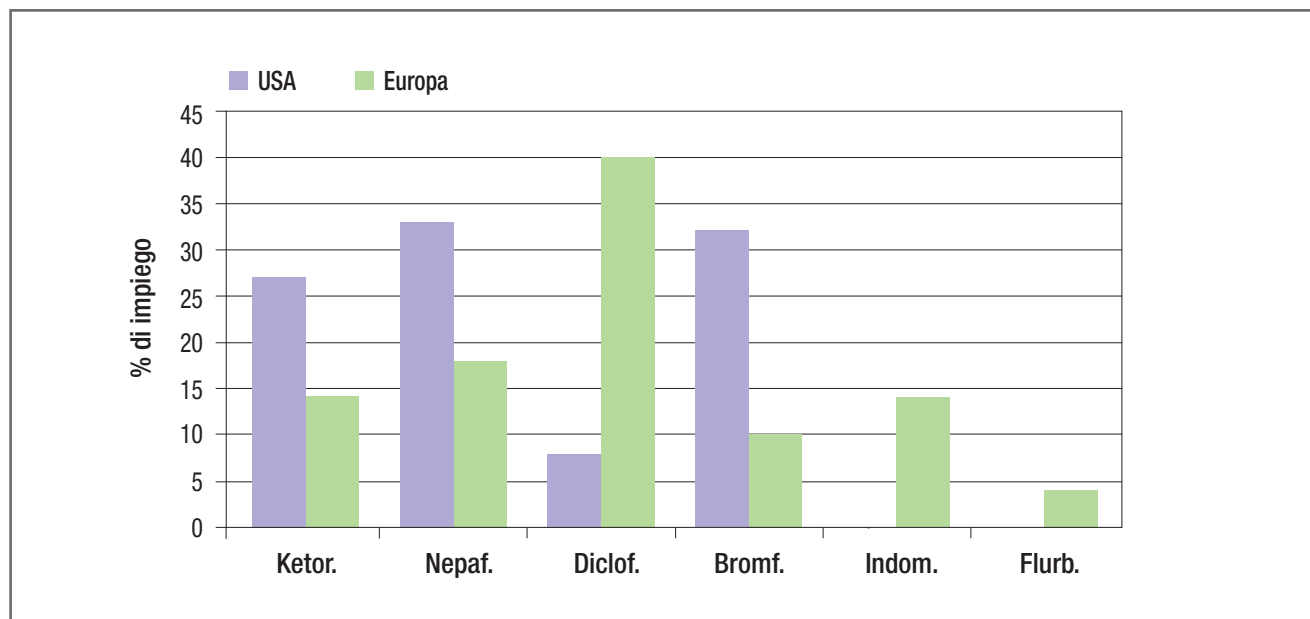


Figura 28. FANS topic preoperatori negli USA ed in Europa nel 2012.

(Mod da: Leaming 2013)⁽²⁴⁹⁾

■ VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA DELL'IMPIEGO DEI FANS IN CHIRURGIA OFTALMICA

Messaggi chiave

- Il crescente invecchiamento della popolazione e la disponibilità limitata delle risorse economiche rendono sempre più essenziale la dimostrazione del valore e dei benefici dei farmaci anche sul piano di costo-efficacia.
- I progressi della ricerca scientifica e tecnologica hanno nel tempo assicurato la disponibilità di procedure chirurgiche più sicure ed efficienti, e di un ricco armamentario terapeutico per il trattamento farmacologico, consentendo di operare scelte anche sulla base dell'utilità e della convenienza.
- Nepafenac è l'unico FANS con indicazione approvata da EMA nella prevenzione dell'edema maculare nei pazienti diabetici sottoposti a chirurgia per cataratta.
- L'impiego di Nepafenac, grazie al suo favorevole profilo di costo-efficacia, potrebbe ridurre significativamente il rischio di tale complicanza nei pazienti diabetici operati di cataratta, con un considerevole vantaggio in termini di costi sanitari per il SSN.
- Nepafenac è stato recentemente riclassificato in regime di rimborsabilità per questa indicazione.

Si stima che in Italia la popolazione anziana oltre i 65 anni passerà dal 17% della popolazione totale nel 2010 a circa il 25% nel 2020. Il progressivo invecchiamento della popolazione, con conseguente aumento della morbilità, unitamente all'introduzione di nuove tecnologie e farmaci innovativi e alla limitata disponibilità di risorse economiche incrementali, hanno creato le basi per una sfida importante relativa alle spese per la salute; nel tempo è indubbiamente cresciuto il ruolo dei cosiddetti *decision makers* economici/non clinici, che richiedono sempre più dimostrazioni del valore o dei costi delle tecnologie utilizzate in maniera tale da poter operare scelte su basi condivise.

Grazie ai progressi della ricerca scientifica e tecnologica, e alle recenti acquisizioni scientifiche, la nostra epoca è caratterizzata dalla disponibilità di procedure chirurgiche più sicure, precise ed efficienti, con procedure personalizzate e innovativi standard qualitativi, e dalla possibilità di utilizzare molecole altamente innovative, con nuove indicazioni e formulazioni per il trattamento farmacologico. Nella *Figura 29* è rappresentata l'evoluzione della chirurgia della cataratta che negli ultimi anni ha compiuto passi significativi tanto da essere oramai effettuata in pochi minuti ed in un *setting* di *day-surgery*.

Sempre più sicura ed efficace, la chirurgia presenta comunque livelli di rischio di possibili complicanze legate sia al tipo di pazienti operati che alle tecniche

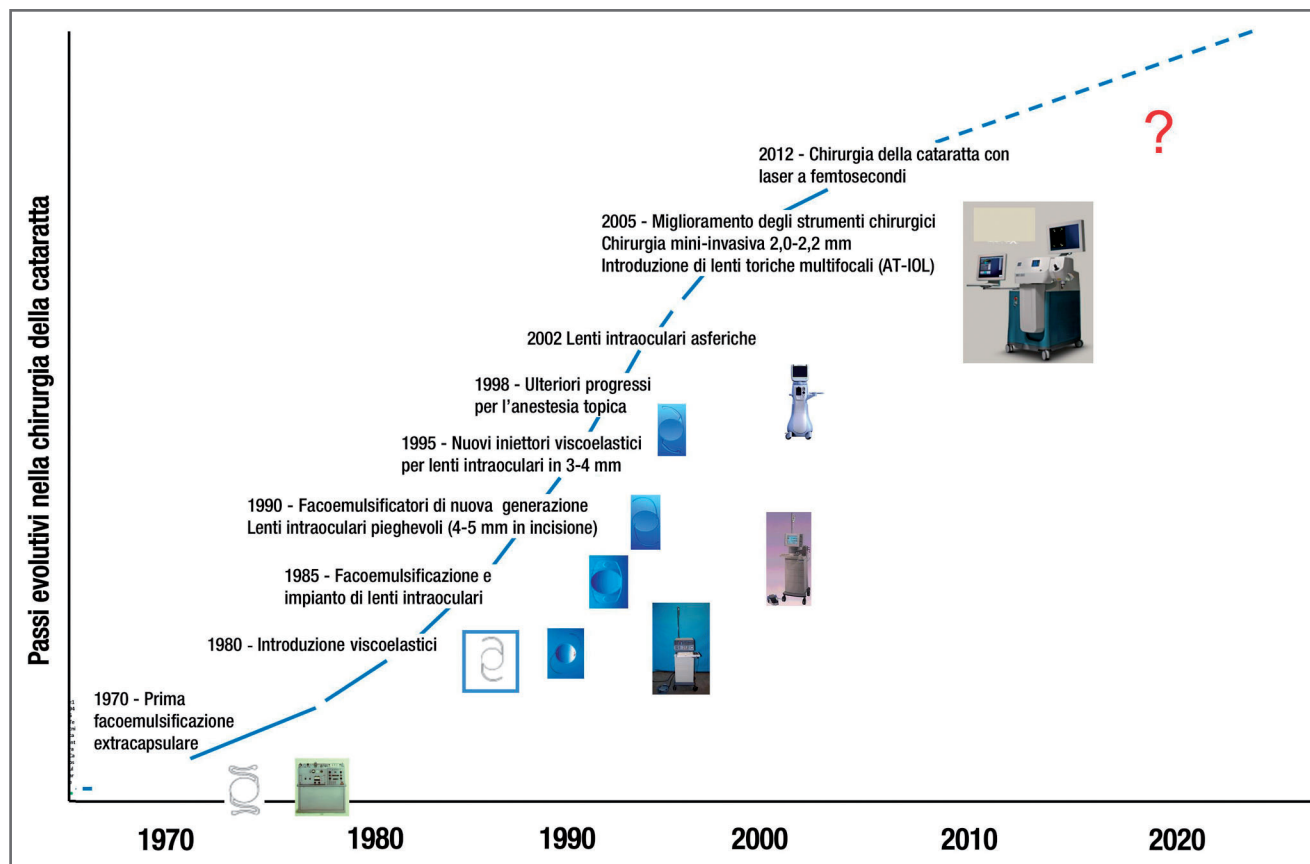


Figura 29. Evoluzione della chirurgia della cataratta.

utilizzate. Ai fini del presente articolo va sottolineato il caso relativo al paziente diabetico, per il quale recenti stime suggeriscono che dal 2000 al 2030 si assisterà ad un crescente aumento della prevalenza della malattia diabetica nei soggetti sopra i 30 anni.

È noto come, la profilassi in chirurgia si possa associare ad una riduzione dei costi per la gestione di tali pazienti.

Negli USA è stata condotta un'accurata analisi dei costi per il trattamento dell'edema maculare cistoide nei pazienti sottoposti a cataratta⁽²⁵⁰⁾. Si tratta di uno studio retrospettivo, di caso-controllo, realizzato valutando le richieste di rimborso e i pagamenti effettuati per trattamenti oftalmici compresi nel periodo dal 1997 al 2001, in pazienti operati per cataratta e seguiti dopo la procedura chirurgica per un anno, per valutare l'eventuale insorgenza di EMC. I risultati hanno dimostrato che su un totale di 139.759 pazienti sottoposti a procedura chirurgica per cataratta, l'1,95% ha avuto necessità di sottoporsi ad un "intervento" per EMC entro 12 mesi dalla procedura chirurgica. In tali pazienti il 16% circa era affetto da diabete,

confermando dunque che l'incidenza di edema maculare in pazienti diabetici è considerevolmente più elevata (22%) rispetto a quella dei soggetti non diabetici (6%). La valutazione dell'impiego di risorse sanitarie ha dimostrato che nei pazienti che hanno sviluppato EMC in seguito all'intervento chirurgico per cataratta, rispetto ai controlli, sono state utilizzate il 41% di risorse in più. È pertanto possibile concludere che lo sviluppo di edema maculare cistoide, successivo a procedura chirurgica per cataratta, si associa ad un incremento dei costi di gestione dei pazienti. Quindi un trattamento farmacologico che documentasse una significativa attività clinica di prevenzione della comparsa di EMC potrebbe essere interessante anche per i risvolti economici, assicurando una riduzione dei costi complessivi di trattamento, certamente più evidente nel caso della popolazione diabetica.

L'importanza della profilassi è ben nota e va evidenziato che la profilassi con farmaci antinfiammatori non steroidei potrebbe rivelarsi utile nella riduzione del rischio di complicanze associate alla chirurgia di cataratta così come la profilassi antibiotica si è rivelata

utile nella riduzione delle complicanze infettive. Nepafenac, unico FANS con indicazione nella prevenzione dell'edema maculare (EM) in pazienti diabetici, ha una posologia terapeutica che prevede l'instillazione del collirio 3 volte/die a partire dal giorno precedente l'intervento fino a 60 giorni nel periodo postoperatorio. Uno studio randomizzato, multicentrico, controllato *vs* placebo in doppio cieco su 263 pazienti diabetici adulti ha valutato l'impiego di Nepafenac 0,1% nella prevenzione dell'edema maculare derivante dalla chirurgia per cataratta⁽¹²³⁾. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi (1:1) di trattamento con Nepafenac o veicolo tre volte/die dal giorno che precede l'intervento chirurgico fino a 90 giorni dopo. L'efficacia è stata misurata in base alla percentuale di pazienti che hanno sviluppato edema maculare e che hanno mostrato diminuzioni dell'acuità visiva dal giorno 7 al giorno 90. I risultati hanno dimostrato che dopo 90 giorni una percentuale significativamente inferiore di pazienti ha sviluppato edema maculare nel gruppo Nepafenac, rispetto al gruppo controllo (3,2% *vs* 16,7%, $p < 0,001$) (Fig. 30). Inoltre, una percentuale significativamente inferiore di pazienti ha mostrato diminuzione dell'acuità visiva nel gruppo Nepafenac, rispetto al gruppo controllo, dopo 30 ($p < 0,001$), 60 ($p = 0,002$), e 90 giorni ($p = 0,006$). Nepafenac ha dimostrato vantaggi statisticamente si-

gnificativi e clinicamente rilevanti nella prevenzione dell'edema maculare e nel mantenimento dell'acuità visiva. Il favorevole profilo di sicurezza e l'efficacia dimostrano che Nepafenac ha un favorevole rapporto rischio/beneficio in pazienti diabetici sottoposti a chirurgia della cataratta.

Analisi recenti hanno dimostrato sulla base dei dati clinici che l'impiego di Nepafenac ha un favorevole rapporto di costo/efficacia, tanto da risultare addirittura *cost-saving* nella prospettiva dei costi italiani. Il risparmio dei costi sanitari associati alla prevenzione dell'edema maculare rende il trattamento vantaggioso anche sotto il profilo farmaco-economico.

In conclusione, i pazienti diabetici sottoposti a chirurgia per cataratta sono caratterizzati da un più elevato rischio di sviluppare edema maculare cistoide, pertanto in tali soggetti, rispetto alla popolazione di controllo, l'impiego di risorse associate al trattamento della complicanza è superiore del 40%. Il trattamento con Nepafenac consente di ridurre significativamente il rischio di edema maculare cistoide nei pazienti diabetici e risulta costo-eficace. In base a queste evidenze, l'European Medicines Agency (EMA) ha approvato questa nuova indicazione terapeutica nel 2011 ed il farmaco è stato del tutto recentemente riclassificato in regime di rimborso (H/RR) limitatamente a questa indicazione.

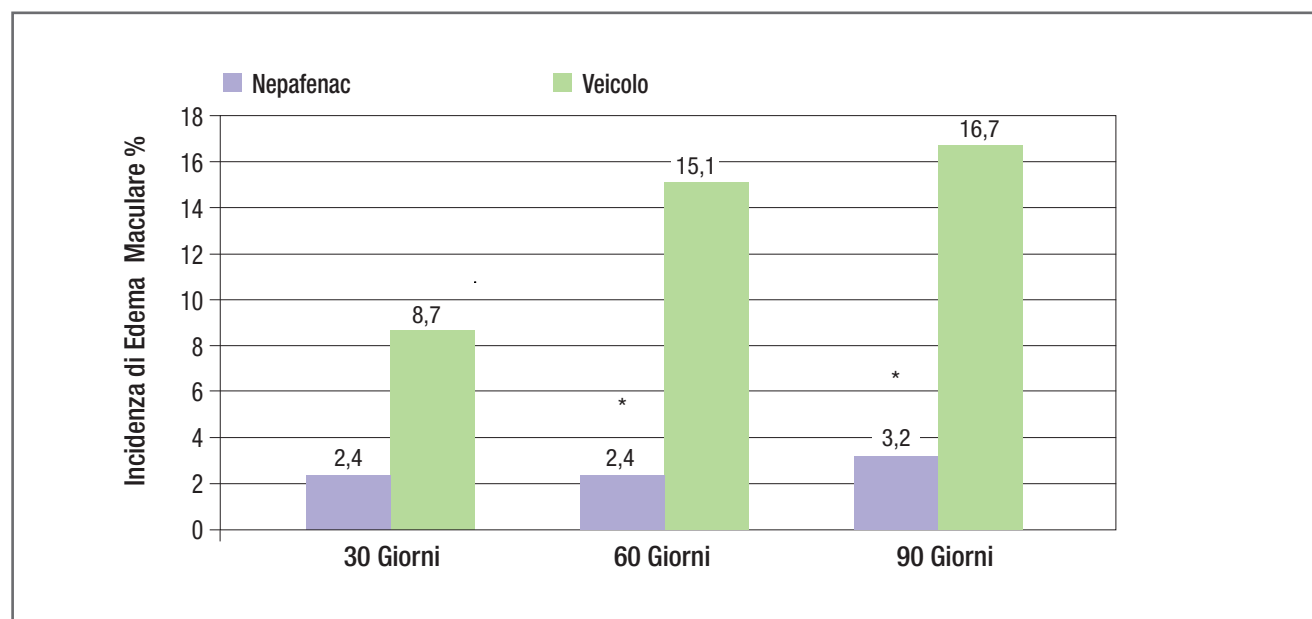


Figura 30. Incidenza di EM nel postoperatorio nei due gruppi di studio.

(Mod da: Singh R, et al. Clin Ophthalmol 2012)⁽¹²³⁾

BIBLIOGRAFIA

1. Bryant JS, Busbee BG, Reichel E. Overview of ocular anesthesia: past and present. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(3):180-4.
2. Source: 2012 Learning Survey of ASCRS Members.
3. Bissen-Miyajima H. Ophthalmic viscosurgical devices. *Curr Opin Ophthalmol* 2008 Jan;19(1):50-4.
4. Rekas M, Montés-Micó R, Krix-Jachym K, et al. Comparison of torsional and longitudinal modes using phacoemulsification parameters. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(10):1719-24.
5. Miyake K. The significance of inflammatory reactions following cataract extraction and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1996;22(1):759-63.
6. Cho H, Wolf KJ, Wolf EJ. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. *Clin Ophthalmol* 2009;3:199-210.
7. McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf* 2002;25(1):33-55.
8. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2010;55(2):108-133.
9. Gaynes BI, Onyekwulufe A. Topical ophthalmic NSAIDs: a discussion with focus on nepafenac ophthalmic suspension. *Clin Ophthalmol* 2008;2(2):355-68.
10. Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971;75(4):813-20.
11. O'Malley C, Heintz RM Sr. Vitrectomy with an alternative instrument system. *Ann Ophthalmol* 1975;7(4):585-8, 591-4.
12. Fujii GY, De Juan E Jr, Humayun MS, et al. Initial experience using the transconjunctival sutureless vitrectomy system for vitreoretinal surgery. *Ophthalmology* 2002;109(10):1814-20.
13. Avitabile T, Castiglione F, Bonfiglio V, et al. Transconjunctival sutureless 25-gauge versus 20-gauge standard vitrectomy: correlation between corneal topography and ultrasound biomicroscopy measurements of sclerotomy sites. *Cornea* 2010;29(1):19-25.
14. Oshima Y, Ohji M, Tano Y. Surgical outcomes of 25-gauge transconjunctival vitrectomy combined with cataract surgery for vitreoretinal diseases. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35(3):175-80.
15. Eckardt C. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina* 2005;25(2):208-11.
16. Oshima Y, Wakabayashi T, Sato T, Ohji M, Tano Y. A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery. *Ophthalmology* 2010;117(1):93-102.
17. Fabian ID, Moisseiev J. Sutureless vitrectomy: evolution and current practices. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(3):318-24.
18. Aylward GW. Sutureless vitrectomy. *Ophthalmologica* 2011;225(2):67-75.
19. Williams GA. 25-, 23-, or 20-gauge instrumentation for vitreous surgery? *Eye (Lond)* 2008;22(10):1263-6.
20. Hubschman JP, Gupta A, Bourla DH, Culjat M, Yu F, Schwartz SD 20-, 23-, and 25-gauge vitreous cutters: performance and characteristics evaluation. *Retina* 2008;28(2):249-57.
21. Nam Y, Chung H, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Comparison of 25- and 23-gauge sutureless microincision vitrectomy surgery in the treatment of various vitreoretinal diseases. *Eye (Lond)* 2010;24(5):869-74.
22. Kumar A, Duraipandi K, Gogia V, et al. Comparative evaluation of 23- and 25-gauge microincision vitrectomy surgery in management of diabetic macular traction retinal detachment. *Eur J Ophthalmol* 2014;24(1):107-13.
23. Inoue Y, Kadonosono K, Yamakawa T, et al. Surgically-induced inflammation with 20-, 23-, and 25-gauge vitrectomy systems: an experimental study. *Retina* 2009;29(4):477-80.
24. Ribeiro RM, Teixeira AG, Diniz B, et al. Performance analysis of ultrahigh-speed vitreous cutter system. *Retina* 2013;33(5):928-32.
25. Teixeira A, Chong LP, Matsuoka N, et al. Vitreoretinal traction created by conventional cutters during vitrectomy. *Ophthalmology* 2010;117(7):1387-92.
26. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Belting C. Comparative study between a standard 25-gauge vitrectomy system and a new ultrahigh-speed 25-gauge system with duty cycle control in the treatment of various vitreoretinal diseases. *Retina* 2011;31(10):2007-13.
27. Savastano A, Savastano M, Barca 3, et al. Combining cataract surgery with 25-gauge high-speed pars plana vitrectomy: results from a retrospective study. *Ophthalmology* 2014;121(1):299-304.
28. Pinarci EY, Bayar SA, Sizmaz S, et al. Anterior segment complications after phacovitrectomy in diabetic and nondiabetic patients. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(2):223-9.
29. Kim SJ, Martin DE, Hubbard GB, et al. Incidence of postvitrectomy macular edema using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116(8):1531-7.
30. Flach AJ. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin* 2002;42(1):1-11.
31. Miyake K, Masuda K, Shirato S, et al. Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: a multicentered prospective trial. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44:58-67.
32. Solomon LD. Efficacy of topical flurbiprofen and in-

DOCUMENTO DI CONSENSO: RAZIONALE DI UTILIZZO CLINICO DEGLI ANTINFIAMMATORI IN OFTALMOLOGIA

- domethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema; the Flurbiprofen-CME Study Group I. *J Cataract Refract Surg* 1995;21(1):73-81.
33. O'Brien TP. Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. *Curr Med Res Opin* 2005;21(7):1131-7.
 34. Stewart R, Grosserode R, Cheetam JK, et al. Efficacy and Safety Profile of Ketorolac 0.5% Ophthalmic Solution in the Prevention of Surgically Induced Miosis During Cataract Surgery. *Clin Ther* 1999;21:723-32.
 35. Zhang M, Wei H. Clinical study of diclofenac sodium eyedrops used before and after cataract operation. *Yan Ke Xue Bao* 1999;15:36-37, 45.
 36. Donnenfeld ED, Perry HD, Wittpenn JR, et al. Preoperative ketorolac tromethamine 0.4% in phacoemulsification outcomes: pharmacokinetic-response curve. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(9):1474-82.
 37. Lane SS, Modi SS, Lehmann RP, et al. Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(1):53-8.
 38. Walters TR, Goldberg DF2, Peace JH, et al. Bromfenac ophthalmic solution 0.07% dosed once daily for cataract surgery: results of 2 randomized controlled trials. *Ophthalmology* 2014;121(1):25-33.
 39. Cervantes-Coste G, Sánchez-Castro YG, Orozco-Carroll M, et al. Inhibition of surgically induced miosis and prevention of postoperative macular edema with nepafenac. *Clin Ophthalmol* 2009;3:219-26.
 40. Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical Prophylaxis and Treatment of Cystoid Macular Edema after Cataract Surgery. The Results of a Meta-analysis. *Ophthalmology* 1998;105:397-405.
 41. Henderson BA, Kim JY, Ament CS, et al. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1550-8.
 42. Wittpenn JR, Silverstein S, Heier J, et al. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):554-560.
 43. Ray S, D'Amico DJ. Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin Ophthalmol* 2002;17(3-4):167-80.
 44. Menten J, Erakgun T, Afrashi, et al. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica* 2003;217(6):408-12.
 45. Lobo CL, Faria PM, Soares MA, et al. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(4):752-60.
 46. Gulkilik G, Kocabora S, Taskapili M, et al. Cystoid macular edema after phacoemulsification: risk factors and effect on visual acuity. *Can J Ophthalmol* 2006;41(6):699-703.
 47. Colin J. The role of NSAIDs in the management of postoperative ophthalmic inflammation. *Drugs* 2007;67:1291-308.
 48. O'Brien TP. Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1131-7.
 49. Miyake K, Ota I, Miyake G. Nepafenac 0.1% versus fluorometholone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(9):1581-8.
 50. Flach AJ, Stegman RC, Graham J, et al. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids. A paired-comparison, placebo-controlled double-masked study. *Ophthalmology* 1990;97:1253-8.
 51. Wang QW, Yao K, Xu W, et al. Bromfenac sodium 0.1%, fluorometholone 0.1% and dexamethasone 0.1% for control of ocular inflammation and prevention of cystoid macular edema after phacoemulsification. *Ophthalmologica* 2013;229(4):187-94.
 52. Roberts CW. Pretreatment with topical diclofenac sodium to decrease postoperative inflammation. *Ophthalmology* 1996;103(4):636-9.
 53. Khalifa YM, Mifflin MD. Keratitis and corneal melt with ketorolac tromethamine after conductive keratoplasty. *Cornea* 2011;30(4):477-8.
 54. Zanini M, Savini G, Barboni P. Corneal melting associated with topical diclofenac use after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1570-2.
 55. Congdon NG, Schein OD, von Kulajta P. Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:622-31.
 56. Mian SI, Gupta A, Pineda R. Corneal ulceration and perforation with ketorolac tromethamine (Acular®) use after PRK. *Cornea* 2006;25:232-4.
 57. Walters T, Raizman M, Ernest P, et al. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac and bromfenac. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1539-45.
 58. Schoenberger SD, Kim SJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for retinal disease. *Int J Inflam* 2013;2013:281981.
 59. Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992;36(4):259-284.
 60. Ke TL, Graff G, Spellman JM, et al. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. In vitro bioactivation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation* 2000;24(4):371-84.
 61. Bucci FA Jr, Waterbury LD, Amico LM. Prostaglandin E2 inhibition and aqueous concentration of ketorolac 0.4% (acular LS) and nepafenac 0.1% (nevanac) in patients undergoing phacoemulsification. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):146-7.
 62. Gallenga PE, Mastropasqua L, Lobefalo L, et al. Efficacy of diclofenac eyedrops in preventing postopera-

- tive inflammation and long-term cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 1997;23(8):1183-9.
63. Blaydes JE, Jr., Kelley EP, Walt JG, DeGryse RE, Harper DG, Novack GD. Flurbiprofen 0.03% for the control of inflammation following cataract extraction by phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1993;19(4):481-7.
 64. Heier J, Cheetham JK, DeGryse R, et al. Ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution in the treatment of moderate to severe ocular inflammation after cataract surgery: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol* 1999;127(3):253-9.
 65. Duong HQ, Westfield KC, Chalkley THF. Ketorolac tromethamine LS 0.4% versus nepafenac 0.1% in patients having cataract surgery. Prospective randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(11):1925-9.
 66. Hirneiss C, Neubauer AS, Kampik A, Schönfeld C. Comparison of prednisolone 1%, rimexolone 1% and ketorolac tromethamine 0.5% after cataract extraction. A prospective, randomized, double-masked study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(8):768-73.
 67. Kraff MC, Martin RG, Neumann AC, Weinstein AJ. Efficacy of diclofenac sodium ophthalmic solution versus placebo in reducing inflammation following cataract extraction and posterior chamber lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1994;20(2):138-44.
 68. Missotten L et al. Topical 0.1% indomethacin solution versus topical 0.1% dexamethasone solution in the prevention of inflammation after cataract surgery. *Ophthalmologica* 2001;215(1):43-50.
 69. Simone JN, Pendelton RA, Jenkins JE. Comparison of the efficacy and safety of ketorolac tromethamine 0.5% and prednisolone acetate 1% after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1999;25(5):699-704.
 70. Solomon KD. Topical ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution in ocular inflammation after cataract surgery. *Ophthalmology* 2001;108(2):331-7.
 71. Modi SS, Lehmann RP, Walters TR, et al. Once-daily nepafenac ophthalmic suspension 0.3% to prevent and treat ocular inflammation and pain after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(2):203-11.
 72. Endo N, Kato S, Haruyama K, et al. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmol* 2010;88(8):896-900.
 73. Missotten L, Richard C, Trinquand C, et al. Topical 0.1% indomethacin solution versus topical 0.1% dexamethasone solution in the prevention of inflammation after cataract surgery. *Ophthalmologica* 2001;215(1):43-50.
 74. Flach AJ, Kraff MC, Sanders DR, et al. The quantitative effect of 0.5% ketorolac tromethamine solution and 0.1% dexamethasone sodium phosphate solution on postsurgical blood-aqueous barrier. *Arch Ophthalmol* 1988;106(4):480-3.
 75. Miyanaga M, Miyai T, Nejima R, et al. Effect of Bromfenac ophthalmic solution on ocular inflammation following cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 2009;87(3):300-5.
 76. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998;96:557-634.
 77. Miyake K, Sakamura S, Miura H. Long-term follow-up study on prevention of aphakic cystoid macular oedema by topical indomethacin. *British Journal of Ophthalmology* 1980;64(5):324-8.
 78. Yannuzzi LA, Landau AN, Turtz AI. Incidence of aphakic cystoid macular edema with the use of topical indomethacin. *Ophthalmology* 1981;88(9):947-54.
 79. Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM. Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology* 1982;89(8):885-90.
 80. Wolf EJ, Braunstein A, Shih C, et al. Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1546-9.
 81. Almeida DR, Khan Z, Xing L, et al. Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(9):1537-43.
 82. Davies P, MacIntyre DE. Prostaglandins and inflammation. In: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R Eds. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates* 1992. New York: Raven Press, Ltd, 123-37.
 83. Williams TJ, Morley J. Prostaglandins as potentiators of increased vascular permeability in inflammation. *Nature* 1973;246(5430):215-7.
 84. Williams TJ. Prostaglandin E2, prostaglandin I2 and the vascular changes of inflammation. *Br J Pharmacol* 1979;65(3):517-24.
 85. Moncada S, Ferreira SH, Vane JR. Prostaglandins, aspirin-like drugs and the oedema of inflammation. *Nature* 1973;246(5430):217-9.
 86. Ferreira SH. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nat New Biol* 1972;240(102):200-3.
 87. Ferreira SH, Nakamura M, de Abreu Castro MS. The hyperalgesic effects of prostacyclin and prostaglandin E2. *Prostaglandins* 1978;16(1):31-7.
 88. Davies P, Bailey PJ, Goldenberg MM, et al. The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Annu Rev Immunol* 1984;2:335-57.
 89. Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med* 2002;8(8):390-6.
 90. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56(3):387-437.
 91. Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, et al. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc*

DOCUMENTO DI CONSENSO: RAZIONALE DI UTILIZZO CLINICO DEGLI ANTINFIAMMATORI IN OFTALMOLOGIA

- Natl Acad Sci USA* 1998;95(22):13313-8.
92. Dirig DM, Yaksh TL. Spinal synthesis and release of prostanoids after peripheral injury and inflammation. *Adv Exp Med Biol* 1999;469:401-8.
 93. Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol* 2001;64(4):327-63.
 94. Price MO, Price FW. Efficacy of topical ketorolac tromethamine 0.4% for control of pain or discomfort associated with cataract surgery. *Curr Med Res Opin* 2004;20(12):2015-9.
 95. Russo A, Costagliola C, Delcassi L, et al. Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Macular Edema. *Mediators Inflamm* 2013;2013:476525.
 96. Flaxel C, Schain MB, Hamon SC, et al. Prospective randomized controlled trial of combination ranibizumab (Lucentis) and bromfenac (Xibrom) for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Retina* 2012;32(3):417-23.
 97. Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, et al. Topical bromfenac as an adjunctive treatment with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2012;32(9):1804-10.
 98. Souza Filho JP, Martins MC, Correa ZM et al., The expression of cyclooxygenase 2 in retinoblastoma: primary enucleated eyes and enucleation after conservative treatment. *Am J Ophthalmol* 2006;142(4):625-31.
 99. Russo A, Costagliola C, Delcassi L, et al. A randomised controlled trial of ranibizumab with and without ketorolac eyedrops for exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013;97(10):1273-6.
 100. Takahashi H, Yanagi Y, Tamaki Y, et al. COX-2-selective inhibitor, etodolac, suppresses choroidal neovascularization in a mice model. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;325(2):461-6.
 101. Lindstrom R, Kim T. Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and expert opinion on the clinical utility of nepafenac. *Curr Med Res Opin* 2006;22(2):397-404.
 102. Gamache DA, Graff G, Brady MT, et al. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation. *Inflammation* 2000;24(4):357-70.
 103. Salvado MD, Alfranca A, Haeggström JZ, Redondo JM. Prostanoids in tumor angiogenesis: therapeutic intervention beyond COX-2. *Trends Mol Med* 2012;18(4): 233-43.
 104. Yanni SE, Clark ML, Yang R, et al. The effects of nepafenac and amfenac on retinal angiogenesis. *Brain Res Bull* 2010;81(2-3):310-9.
 105. Masket S. Comparison of the effect of topical corticosteroids and nonsteroidals on postoperative corneal astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 1990;16(6):715-8.
 106. Heier JS, Topping TM, Baumann W, et al. Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 2000;107(11):2034-9.
 107. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery: interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous. The Seventh Francis I. Proctor lecture. *Am J Ophthalmol* 1953;36:599-619.
 108. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646-61.
 109. Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ, et al. A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology* 1997;104(12):2003-8.
 110. Jonas JB, Kreissiq I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):384-6.
 111. Sivaprasad S, Bunce C, Crosby-Nwaobi R. Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD004239.
 112. Catier A, Tadayoni R, Massin P, et al. Advantages of acetazolamide associated with anti-inflammatory medications in postoperative treatment of macular edema. *J Fr Ophthalmol* 2005;28(10):1027-31.
 113. Pendergast SD, Margherio RR, Williams GA, et al. Vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1999;128(3):317-23.
 114. Sevim MS et al. Intravitreal triamcinolone acetonide versus pars plana vitrectomy for pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Eye Res* 2012;37(12):1165-70.
 115. Hartley KL, Smiddy WE, Flynn HW Jr, et al. Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema. *Retina* 2008;28(3):410-9.
 116. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller JA, Qin H, Apte RS, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010;117(6):1087-93.
 117. DeCroos FC, Shuler RK Jr, Stinnett S, et al. Pars plana vitrectomy, internal limiting membrane peeling, and panretinal endophotocoagulation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2009;147(4):627-33.
 118. Hwang JC, Gelman SK, Fine HF, et al. Combined arteriovenous sheathotomy and intraoperative intravitreal triamcinolone acetonide for branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2010;94(11):1483-9.
 119. Porela-Tiihonen S, Kaarniranta K, et al. Postoperative pain after cataract. *J Cataract Refract Surgery* 2013;39:789-98.
 120. Guzek JP, Holm M, Cotter JB, et al. Risk factors for intraoperative complications in 1000 extracapsular cataract cases. *Ophthalmology* 1987;94:461-6.

121. Srinivasan R, Madhavaranga. Topical ketorolac tromethamine 0.5% versus diclofenac sodium 0.1% to inhibit miosis during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:517-20.
122. McColgin AZ, Raizman MB. Efficacy of topical Voltaren in reducing the incidence of post-operative cystoid macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:S289.
123. Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1259-69.
124. Heier JS. Preventing post-cataract extraction CME: Early identification of patients at risk and prophylactic treatment may avert vision loss. *Ophthalmology Management* 2004;63-72.
125. Kim A, Stark WJ: are topical NSAID needed for routine cataract surgery? *Am J Ophthalmol* 2008;146:483-5.
126. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):4-14.
127. Dowler JG, Hykin PG, Hamilton AM. Phacoemulsification versus extracapsular cataract extraction in patients with diabetes. *Ophthalmology* 2000;107(3):457-62.
128. Funatsu H, Yamashita H, Noma H. Prediction of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(8):1355.
129. Degenring RF, Vey S, Kampeter B, et al. Effect of uncomplicated phacoemulsification on the central retina in diabetic and non-diabetic subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(1):18-23.
130. Mirza SA, Alexandridou A, Marshall T, et al. Surgically induced miosis during phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 2003;17(2): 194-9.
131. Takamura Y, Tomomatsu T, Arimura S, et al. Anterior capsule contraction and flare intensity in the early stages after cataract surgery in eyes with diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 2013;39(5):716-21.
132. Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (I). A preliminary report. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1977;203(2):81-8.
133. Rho DS. Treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema: Diclofenac versus ketorolac. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(12):2378-8.
134. Elsayy MF, Badawi N, Khairy HA. Prophylactic post-operative ketorolac improves outcomes in diabetic patients assigned for cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1245-9.
135. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Diclofenac prevents an early event of macular thickening after cataract surgery in patients with diabetes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(3):284-9.
136. Sugar A. Ultrafast (femtosecond) laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:246-9.
137. Conrad-Hengerer I, Hengerer FH, Schultz T, et al. Effect of femtosecond laser fragmentation on effective phacoemulsification time in cataract surgery. *J Refract Surg* 2012;28:879-83.
138. Nagy Z, Takacs A, Filkorn T, et al. Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery. *J Refract Surg* 2009;25:1053-1060.
139. Nagy et al. Comparison of Intraocular Lens Decentration Parameters After Femtosecond and Manual Capsulotomies. *J Refract Surg* 2011;20:1-6.
140. Dick HB, Gerste RD, Schultz T, Waring GO 3rd. Capsulotomy or capsulorhexis in femtosecond laser-assisted cataract surgery? *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:1442.
141. Miháltz K, Knorz MC, Alió JL, et al. Internal aberrations and optical quality after femtosecond laser anterior capsulotomy in cataract surgery. *J Refract Surg* 2011;27:711-6.
142. Masket S, Sarayba M, Ignacio T, et al. Femtosecond laser-assisted cataract incisions: architectural stability and reproducibility. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36(6):1048-9.
143. Mastropasqua L, Toto L, Calienno R, et al. Scanning electron microscopy evaluation of capsulorhexis in femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013;39(10):1581-6.
144. Mayer WJ, Klapproth OK, Hengerer FH. In vitro immunohistochemical and morphological observations of penetrating corneal incisions created by a femtosecond laser used for assisted intraocular lens surgery. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(4):632-8.
145. Mayer WJ, Klapproth OK, Ostovic M, et al. Cell death and ultrastructural morphology of femtosecond laser-assisted anterior capsulotomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(2):893-8.
146. Abell RG, Allen PL, Vote BJ. Anterior chamber flare after femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013;39(9):1321-6.
147. Schultz T, Joachim SC, Kuehn M, et al. Changes in prostaglandin levels in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Refract Surg* 2013; 29(11):742-7.
148. Papa V, Russo S, Russo P, et al. Topical naproxen sodium for inhibition of miosis during cataract surgery. Prospective, randomized clinical trials. *Eye (Lond)* 2002;16(3):292-6.
149. Oztürk F, Kurt E, Inan UU, et al. The efficacy of 2.5% phenylephrine and flurbiprofen combined in inducing and maintaining pupillary dilatation during cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2000;10(2):144-8.
150. De Nie KF, Crama N, Tilanus MA, et al. Pars plana vitrectomy for disturbing primary vitreous floaters:

- clinical outcome and patient satisfaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(5):1373-82.
151. Schiff WM, Chang S, Mandava N, et al. Pars plana vitrectomy for persistent, visually significant vitreous opacities. *Retina* 2000;20(6):591-596.
152. Tan HS, Mura M, Lesnik Oberstein SY, et al. Safety of vitrectomy for floaters. *Am J Ophthalmol* 2011;151(6):995-8.
153. Naithani P, Puranik S, Vashisht N, et al. Role of topical nepafenac in prevention and treatment of macular edema after vitreoretinal surgery. *Retina* 2012;32(2):250-5.
154. Kim SJ, Lo WR, Hubbard GB, et al. Topical ketorolac in vitreoretinal surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-masked trial. *Arch Ophthalmol* 2008 Sep;126(9):1203-8.
155. Mirshahi A, Djalilian A, Rafiee F, et al. Topical administration of diclofenac (1%) in the prevention of miosis during vitrectomy. *Retina* 2008;28(9):1215-20.
156. Gwin TD, Stewart WC, Gwynn DR. Filtration surgery in rabbits treated with diclofenac or prednisolone acetate. *Ophthalmic Surg* 1994;25(4):245-50.
157. Breusegem C, Spielberg L, Van Ginderdeuren R. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy: a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2010;117(7):1324-30.
158. Levkovitch-Verbin H, Katz G, Kalev-Landoi M, et al. Postoperative treatment with topical diclofenac versus topical dexamethasone after combined phacotrabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma* 2013;22(3):177-82.
159. Yuen D, Buys Y, Jin YP, et al. Corticosteroids versus NSAIDs on intraocular pressure and the hypertensive phase after Ahmed glaucoma valve surgery. *J Glaucoma* 2011;20(7):439-44.
160. Scott GR, Weizer JS, Moroi SE, et al. Can topical ketorolac 0.5% improve the function of Ahmed® glaucoma drainage devices? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42(3):190-5.
161. Kent AR, Dubiner HB, Whitaker R, et al. The efficacy and safety of diclofenac 0.1% versus prednisolone acetate 1% following trabeculectomy with adjunctive mitomycin-C. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29(7):562-9.
162. Van der Linden MW, Penning-van Beest FJ, Nijsten T, Herings RM. Topical corticosteroids and the risk of diabetes mellitus: a nested case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2009;32(6):527-37.
163. Petroustos G, Guimaraes R, Giraud JP, Pouliquen Y. Corticosteroid and corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol* 1982;66:705-708.
164. Srinivasan BD, Kulkarni PS. The effect of steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents on corneal re-epithelialization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:688-691.
165. Srinivasan BD. Corneal reepithelialization and anti-inflammatory agents. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982;80:758-822.
166. Sugar A, Bokosky JE, Meyer RF. A randomized trial of topical corticosteroids in epithelial healing after keratoplasty. *Cornea* 1984/1985;3:268-271.
167. McCarey BE, Napalkov JA, Phippen PA, et al. Corneal wound healing strength with topical anti-inflammatory drugs. *Cornea* 1995;14:290-4.
168. Shahrokh Jalali, MD, Leonard H. Yuen, MD, MR-COphth, MPH, Brian S. Boxer Wachler, MD. Effect of nepafenac sodium 0.1% on delayed corneal epithelial healing and haze after photorefractive keratectomy. Retrospective comparative study. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1542-5.
169. Tomas-Barberan S, Fagerholm P. Influence of topical treatment on epithelial wound healing and pain in the early postoperative period following photorefractive keratectomy. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:135-8.
170. Hersh PS, Rice BA, Baer JC, et al. Topical nonsteroidal agents and corneal wound healing. *Arch Ophthalmol* 1990;108:577-83.
171. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal Nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003;76(5):521-42.
172. Müller LJ, Vrensen GF, Pels L, et al. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(5):985-94.
173. Durrie DS, Kennard MG, Boghossian AJ. Effects of nonsteroidal ophthalmic drops on epithelial healing and pain in patients undergoing bilateral photorefractive keratectomy (PRK). *Adv Ther* 2007;24(6):1278-85.
174. Dougherty PJ. Acular LS before and during LASIK for the control of pain: a randomized, masked contralateral eye trial. *J Refract Surg* 2009;25(2):210-3.
175. Eiferman RA, Hoffman RS, Sher NA. Topical diclofenac reduces pain following photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1022.
176. Stein R, Stein HA, Cheskes A, Symons S. Photorefractive Keratectomy and postoperative pain. *Am J Ophthalmol* 1994;117(3):403-5.
177. Graue E, Valdez J, Suarez R, et al. Ketorolac in the analgesia for photoablative refractive procedures for myopia. A comparison between drops, soaked collagen shields and impregnated disposable contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(4):712.
178. Shimazaki J, Saito H, Yang H-Y, et al. Persistent epithelial defect following penetrating keratoplasty: an adverse effect of diclofenac eyedrops. *Cornea* 1995;14:623-7.
179. Chen XJ, Gallar J, Belmonte C. Reduction by anti-inflammatory drugs of the response of corneal sensory nerve fibers to chemical irritation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1944-53.
180. Uyemura SA, Santos AC, Mingatto FE, et al. Di-

- clofenac sodium and mefenamic acid: potent inducers of the membrane permeability transition in renal cortex mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 1997;342:231-5.
181. Asai T, Nakagami T, Mochizuki M, et al. Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea* 2006;25:224-7.
182. Schallhorn SC, Farjo AA, Huang D, et al; American Academy of Ophthalmology. Wavefront-guided LASIK for the correction of primary myopia and astigmatism a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008;115(7):1249-61.
183. van der Heijde GL, Fechner PU, Worst JG. Optical consequences of implantation of a negative intraocular lens in myopic patients. *Klin Monbl Augenheilkd* 1988;193(1):99-102.
184. Baikoff G, Joly P. Surgical correction of severe myopia using an anterior chamber implant in the phakic eye. Concept-results. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1989;233:109-25.
185. Kwitko ML. The Fyodorov intraocular lens. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1977;97(4):526-8.
186. Güell JL, Morral M, Kook D, et al. Phakic intraocular lenses part 1: historical overview, current models, selection criteria, and surgical techniques. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(11):1976-93.
187. Huang D, Schallhorn SC, Sugar A, et al. Phakic intraocular lens implantation for the correction of myopia: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2009;116(11):2244-58.
188. Benedetti S, Casamenti V, Marcaccio L, et al. Correction of myopia of 7 to 24 diopters with the Artisan phakic intraocular lens: two-year follow-up. *J Refract Surg* 2005;21(2):116-26.
189. Torii H, Negishi K, Dogru M, et al. Inflammation after phakic implants. *Ophthalmology* 2011;118(12):2518.e1-2.
190. Moshirfar M, Whitehead G, Beutler BC, et al. Toxic anterior segment syndrome after Verisyse iris-supported phakic intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(7):1233-7.
191. Marcon GB, Galan A, Rappo G, et al. Edematous decompensation of the cornea after silicon implant of the posterior chamber in phakic eyes in myopia. *J Fr Ophthalmol* 1996;19(2):149-52.
192. Coster DJ, Williams KA. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 2005;140(6):1112-22.
193. Nguyen NX, Seitz B, Martus P, et al. Long-term topical steroid treatment improves graft survival following normal-risk penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2007;144(2):318-9.
194. Erdurmus M, Cohen EJ, Yildiz EH, et al. Steroid-induced intraocular pressure elevation or glaucoma after penetrating keratoplasty in patients with keratoconus or Fuchs dystrophy. *Cornea* 2009;28(7):759-64.
195. Allan BD, Terry MA, Price FW Jr, et al. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007;26(9):1039-42.
196. Coombes AG, Kirwan JF, Rostron CK. Deep lamellar keratoplasty with lyophilised tissue in the management of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2001;85(7):788-91.
197. Watson SL, Tuft SJ, Dart JK. Patterns of rejection after deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2006 Apr;113(4):556-60.
198. Al-Torbak AA, Al-Motowa S, Al-Assiri A, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 2006;25(4):408-12.
199. Watson SL, 2005.
200. Fontana L, Parente G, Tassinari G. Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2007;143(1):117-24.
201. Noble BA, Agrawal A, Collins C, et al. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK): visual outcome and complications for a heterogeneous group of corneal pathologies. *Cornea* 2007;26(1):59-64.
202. Paul S, Bonkowske JJ, Stone DU. Interface haze associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drug use after descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(9):809-11.
203. Mitchell PG, Blair NP, Deutsch TA, et al. The effect of neodymium: YAG laser shocks on the blood-aqueous barrier. *Ophthalmology* 1987;94(5):488-90.
204. Celik T, Turkoglu EB. Comparative evaluation of olopatadine 0.01% combined fluorometholone 0.1% treatment versus olopatadine 0.01% combined ketorolac 0.4% treatment in patients with acute seasonal allergic conjunctivitis. *Curr Eye Res* 2014;39(1):42-6.
205. Manganelli C, Turco S, Balestrazzi E. Ophthalmological aspects of IBD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009 Mar;13 Suppl 1:11-3.
206. Troumani Y, Beral L, Glatre F, et al. One case of corneal melting after instillation of bromfenac 0.09%. *J Fr Ophthalmol* 2014;37(8):e125-7.
207. Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of bloodretinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res* 2005;80:249-58.
208. Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:483-9.
209. Grant C. Combination therapy: lucentis (ranibizumab injection) and xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09% in the treatment of choroidal neovascular

DOCUMENTO DI CONSENSO: RAZIONALE DI UTILIZZO CLINICO DEGLI ANTINFIAMMATORI IN OFTALMOLOGIA

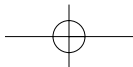
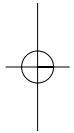
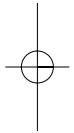
- membrane secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:E-Abstract 563.
210. Warren KA, Bahrani H, Fox JE. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2010;30(2):260-6.
211. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
212. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
213. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-14.
214. Callanan D, Williams P. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2008;2(4):689-92.
215. Gaynes BI, Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf* 2002;25(4):233-50.
216. VHA Pharmacy Benefits Management Services and the Medical Advisory Panel. Ophthalmic NSAIDs-Drug class review July 2009.
217. Sharir M. Exacerbation of asthma by topical diclofenac. *Arch Ophthalmol* 1997;115:294-5.
218. Polachek J, Shvartzman P. Acute bronchial asthma associated with the administration of ophthalmic indomethacin. *Isr J Med Sci* 1996;32(11):1107-9.
219. Sheehan GJ, Kutzner MR, Chin WD. Acute asthma attack due to ophthalmic indomethacin. *Ann Intern Med* 1989;111(4):337-8.
220. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) Nevanac (rev 08/2013).
221. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) Acular (rev. 05/2011).
222. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) Ocufen (rev. 10/2012).
223. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) Piroftal (rev. 05/2007).
224. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) Pranoflog (rev 10/2012).
225. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) Voltaren Ofta (01/2012).
226. Aragona P. et al. The effect of topical administration of NSAIDs on corneal epithelium and corneal sensitivity in normal subjects. *Eye* 2000;14:206-10.
227. Szerenji K, Sorken K, Garbus JJ, et al. Decrease in normal human corneal sensitivity with topical diclofenac sodium. *Am J Ophthalmol* 1994;118:312-5.
228. Gills JP. Voltaren associated with medication keratitis. *J Cataract Refract Surg* 1994;20(1):110.
229. Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology* 2001;108(5):936-44.
230. Gabison EE, Chastang P, Menashi S, et al. Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac: involvement of matrix metalloproteinases. *Ophthalmology* 2003;110(8):1626-31.
231. Isawi HI, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1644-6.
232. Flach AJ. Misuse and abuse of topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cornea* 2006;25(10):1265-6.
233. Rho DS. Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea* 2006;25(10):1266-8.
234. Price FW. New pieces for the puzzle: nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corneal ulcers. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(9):1263-5.
235. Bonomi L, Perfetti S, Bellucci R, et al. Prevention of surgically induced miosis by diclofenac eye drops. *Ann Ophthalmol* 1987;19(4):142-5.
236. Zanetti FR, Fulco EA, Chaves FR, et al. Effect of preoperative use of topical prednisolone acetate, ketorolac tromethamine, nepafenac and placebo, on the maintenance of intraoperative mydriasis during cataract surgery: a randomized trial. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(4):277-81.
237. Rossetti L, Bellucci R, Cillino S, et al. Efficacy and safety of combined diclofenac 0.1% and gentamicin 0.3% eyedrops after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1997;23(5):745-9.
238. Henderson BA, Gayton JL, Chandler SP, et al. Bromfenac Ophthalmic Solution (Bromday) Once Daily Study Group. Safety and efficacy of bromfenac ophthalmic solution (Bromday) dosed once daily for postoperative ocular inflammation and pain. *Ophthalmology* 2011;118(11):2120-7.
239. Bucci FA Jr, Waterbury LD. A randomized comparison of to-aqueous penetration of ketorolac 0.45%, bromfenac 0.09% and nepafenac 0.1% in cataract patients undergoing phacoemulsification. *Curr Med Res Opin* 2011;27(12):2235-9.
240. Yasuda K, Miyazawa A, Shimura M. A comparison of preservative-free diclofenac and preserved diclofenac eye drops after cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(3):283-9.
241. Bannale SG, Pundarikaksha HP, Sowbhagya HN. A Prospective, Open-label Study to Compare the Efficacy and the Safety of Topical Loteprednol Etabonate and Topical Flurbiprofen Sodium in Patients with

DOCUMENTO DI CONSENSO: RAZIONALE DI UTILIZZO CLINICO DEGLI ANTINFIAMMATORI IN OFTALMOLOGIA

- Post-Operative Inflammation after Cataract Extraction. *J Clin Diagn Res* 2012;6(9):1499-503.
242. Weber M, Kodjikian L, Kruse FE, et al. Efficacy and safety of indomethacin 0.1% eye drops compared with ketorolac 0.5% eye drops in the management of ocular inflammation after cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 2013;91(1):e15-21.
243. Donnenfeld ED, Donnenfeld A. Global experience with Xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09%: the first twice-daily ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Int Ophthalmol Clin* 2006; 46(4):21-40.
244. Miyake K, Nishimura K, Harino S, et al. The effect of topical diclofenac on choroidal blood flow in early postoperative pseudophakias with regard to cystoid macular edema formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(12):5647-52.
245. Yavas GF, Oztürk F, Küsbeci T. Preoperative topical indomethacin to prevent pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(5):804-7.
246. Asano S, Miyake K, Ota I, et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(1):57-63.
247. Almeida DR, Johnson D, Hollands H, et al. Effect of prophylactic nonsteroidal antiinflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(1):64-9.
248. Moschos MM, Chatziralli IP, Pantazis P, et al. Is topical diclofenac essential before and after uneventful phacoemulsification cataract surgery? *J Ocul Pharmacol Ther* 2012 Aug;28(4):335-9.
249. Leaming 2013.
250. Schmier K, Halpern MT, Covert DW, et al. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. *Retina* 2007 Jun;27(5): 621-8.

Coordinamento Organizzativo: Science Promotion s.r.l.





Questo Documento è stato possibile grazie al contributo incondizionato di Alcon Italia

Alcon[®]

a Novartis company