

**SCHEDA INFORMATIVA PER INTERVENTO
DI UV-A CROSS-LINKING CORNEALE (CXL)**
Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana
Quarto aggiornamento - Febbraio 2019

Informazioni in merito al caso clinico del/la Signor/a _____
nato/a _____ il _____
Residente in _____ tel _____

Questa scheda contiene le informazioni sulla sua malattia, sul trattamento proposto, sui risultati e sui rischi. Tutte le informazioni contenute in questo documento possono essere accompagnate da un'ampia descrizione verbale di chiarimento. È invitato a chiedere tutte le spiegazioni necessarie.

La sua patologia visiva si chiama:.....
Il trattamento proposto è:.....
Il responsabile del trattamento chirurgico è:.....
Servizio Urgenze:.....

La cornea

La cornea è la prima lente naturale che la luce attraversa entrando nell'occhio e concorre a mettere a fuoco le immagini sulla retina. Trasparenza e regolarità della superficie corneale sono qualità essenziali per una visione nitida. La cornea è responsabile di circa l'80% della messa a fuoco, il resto è completato dal cristallino che è la lente interna dell'occhio.

Per avere le immagini perfettamente focalizzate sul piano retinico è necessario che la cornea abbia una forma regolare, sferica al centro e lievemente più piatta in periferia.

Esistono delle patologie (definite ectasie) che determinano una modificazione della forma e dello spessore della cornea rendendola progressivamente irregolare e sottile fino a determinare una riduzione dell'acutezza visiva tanto maggiore quanto più è deformata. Le ectasie più frequenti sono il cheratocono e quelle secondarie a interventi di chirurgia refrattiva.

Il cheratocono

Il cheratocono è una patologia non infiammatoria caratterizzata dal progressivo assottigliamento e deformazione della cornea, che diviene più curva e asimmetrica nella parte centrale (ectasia) fino ad assumere la forma di un cono.

Le cause della malattia non sono ancora del tutto chiare, ma è scientificamente provato che alla base vi è una degradazione delle fibre di collagene, che costituiscono l'impalcatura di sostegno e rinforzo della cornea, con conseguente perdita dei legami intermolecolari.

Questi fenomeni di assottigliamento e deformazione, sono in genere ad evoluzione più accentuata nel giovane che nell'anziano, e possono proseguire per tutta la durata della vita. Negli stadi più avanzati, l'apice del cono corneale si può opacizzare, e raramente perforarsi.

La deformazione corneale genera un astigmatismo irregolare solitamente miopico con progressiva e invalidante alterazione della vista non sempre perfettamente correggibile con occhiali o lenti a contatto.

Terapie del cheratocono

La prima misura per cercare di ridurre le conseguenze dell'ectasia corneale sulla visione consiste nel correggere con occhiali e con le lenti a contatto, i difetti di vista, soprattutto l'astigmatismo, indotti dalla malattia. Si tratta di soluzioni spesso molto parziali, che sovente non riescono a garantire una qualità della vista atta a svolgere efficacemente le attività quotidiane.

Fino a tempi recenti, veri e propri trattamenti chirurgici del cheratocono consistevano:

- nell'impianto, nello spessore della cornea di segmenti di anelli di plastica (INTACS); l'intento è quello di regolarizzare la curvatura della cornea e migliorare quindi la visione o la sua possibilità di correzione; non è una tecnica scevra da complicanze (infezioni, rigetto dei segmenti, estrusione, perforazioni corneali), ed in genere il recupero visivo non è molto elevato a fronte del fatto di avere dei segmenti di plastica a permanenza nello spessore della cornea;

- nella sostituzione della zona ectasica della cornea, mediante trapianto, parziale (lamellare) od a tutto spessore. **Questa è l'unica possibilità terapeutica, nei casi avanzati, per ottenere un visus accettabile.**

Quest'opera di perizia chirurgica non può mai, comunque, prevenire astigmatismi elevati postoperatori, così come non può sempre garantire il raggiungimento di un visus di dieci decimi.

Il decorso post-operatorio è lungo poiché i punti di sutura vanno lasciati in sede per tempi che possono variare da sei mesi a più di un anno, periodo durante il quale può essere necessario rimuoverne alcuni ed applicarne altri al fine di gestire le più o meno elevate modifiche dell'astigmatismo post chirurgico.

Anche quando tutto procede al meglio, comunque, non si può scongiurare il rigetto del tessuto trapiantato, anche a distanza di molto tempo dalla chirurgia. Il rigetto comporta l'opacamento totale della cornea, dolori cronici e spesso glaucoma e cataratta. Il re-trapianto, dopo rigetto, ha una percentuale di successo del 50% a 5 anni, i successivi ancora meno.

Il tessuto trapiantato da donatore è sottoposto allo stress dell'espianto, della conservazione e della chirurgia e, per questo, ha spesso una durata inferiore alla vita del paziente.

La conseguenza è che andranno previsti più interventi di trapianto nel corso della vita. Inoltre, qualora dovesse essere necessaria altra chirurgia oculare (per esempio l'intervento di cataratta), anche se il lembo trapiantato fosse in buone condizioni potrebbe non resistere ad altra chirurgia oculare e potrebbe essere necessario un ulteriore trapianto. Nel caso della chirurgia della cataratta, poiché l'intervento prevede l'impianto di un cristallino artificiale calcolato sulla base dello stato della cornea prima dell'intervento, l'eventuale ulteriore necessità di sostituire la cornea indurrà un nuovo e complesso difetto di vista per la correzione del quale saranno necessari occhiali pesanti e poco tollerati per la frequente differenza fra i due occhi e, quindi, la necessità di ricorrere nuovamente alle lenti a contatto.

Tutti i trattamenti e le procedure proposte, pur migliorando la vista in diversi modi e con risultati variabili, essendo finalizzati a regolarizzare la deformità della cornea, non trattano però la causa primaria delle patologie ectasiche (in particolar modo il cheratocono): il processo evolutivo di assottigliamento e sfiancamento del tessuto corneale. Per questo motivo, non impediscono la progressione del cheratocono. Inoltre, appare utile rimandare il più possibile l'intervento di trapianto di cornea.

Il Cross-linking corneale si propone di affrontare questo problema. Esso ha maggiori possibilità di successo quando la cornea ha ancora sufficiente spessore, l'ectasia non si è ancora estesa in zona ottica e l'astigmatismo è correggibile con occhiali o lenti a contatto, mentre ha minori possibilità di

successo quando la cornea è molto assottigliata, l'ectasia interessa anche la zona ottica e l'astigmatismo non è più gestibile con occhiali o lenti a contatto.

Il trattamento di Cross-Linking Corneale (CXL)

La cornea è costituita da lunghe fibre sovrapposte, definite lamelle, formate da più molecole di collagene. Queste agiscono come molteplici corde di sostegno che attraversano tutta la cornea. Il collagene è una parte normale e importante della struttura di molti tessuti del corpo, in particolare della pelle e della cornea.

Il CXL utilizza sostanze fotosensibili per formare connessioni, o legami incrociati, tra le fibre adiacenti di collagene. Attualmente il cross-linking corneale (reticolazione) viene eseguito utilizzando la riboflavina (vitamina B2) e la luce ultravioletta (UV-A). La reticolazione (cross-linking) del collagene determina il consolidamento e l'aumento dell'intreccio e dei legami incrociati di tali fibre producendo un irrigidimento del tessuto corneale, ed attraverso una maggiore stabilizzazione dell'ectasia, un arresto della sua progressione.

Numerosi studi clinici e sperimentali hanno dimostrato un significativo aumento della rigidità corneale dopo il trattamento terapeutico con procedura di reticolazione (cross-linking) utilizzando la riboflavina con luce UV-A. Lo scopo del trattamento terapeutico principale è quello di ottenere l'irrigidimento o rinforzo strutturale della cornea per impedire al cheratocono di progredire verso il peggioramento, e forse anche di ottenere un eventuale miglioramento refrattivo attraverso il risultato di un appiattimento parziale dell'apice del cheratocono nel tempo. Questo effetto è variabile, può essere abbastanza marcato in alcune persone che sono state trattate e solo marginali in altre, così come invece può determinare il solo rallentamento od arresto della progressione del cheratocono senza altri miglioramenti refrattivi o di appiattimento del cono.

L'efficacia a lungo termine del trattamento è ancora in esame. Non è noto se i pazienti richiederanno un secondo trattamento sebbene sia possibile che un solo trattamento possa essere sufficiente. È importante sapere e capire che il trattamento terapeutico delle patologie ectasiche corneali ed in particolare del cheratocono, con CXL non è una cura risolutiva, poiché la distorsione corneale rimane anche dopo il trattamento. Piuttosto, il trattamento terapeutico mini invasivo del cross-linking corneale punta a rallentare o addirittura ad arrestare la progressione della malattia. Dopo il trattamento, si prevede, infatti, che continuerà ad essere necessario indossare occhiali o lenti a contatto (sebbene con una modifica della prescrizione rispetto a prima del trattamento). Quindi non è assolutamente certo che il trattamento possa impedire un ulteriore deterioramento della visione e la necessità di ricorrere al trapianto di cornea.

Prima del trattamento

Se si stanno utilizzando lenti a contatto sarà necessario sospendere le lenti a contatto per un periodo adeguato che verrà stabilito dal suo medico oculista. Nei giorni immediatamente precedenti il trattamento, il suo oculista potrebbe ritenere opportuno avviare una terapia pre-trattamento.

Tecniche di trattamento

Il Cross-Linking corneale prevede l'instillazione di un collirio a base di vitamina B2, o riboflavina, che deve penetrare negli strati intermedi della cornea e la sua reazione fotochimica con essi mediante attivazione con irradiazione UV-A. Il tutto ha l'obiettivo di migliorare la solidità del tessuto corneale attraverso lo stimolo alla ricostituzione dei legami persi a causa della malattia. Il processo di consolidamento si instaura immediatamente e prosegue anche per diversi mesi dopo il trattamento.

Prima dell'inizio della procedura verranno instillate nell'occhio da trattare gocce di un collirio miotico (per restringere la pupilla) ed anestetico, in modo da non avere alcun dolore durante la procedura e per ridurre il fastidio ed i potenziali danni della luce UV-A. Il trattamento viene eseguito con il paziente steso su una poltrona o lettino operatorio. L'occhio da trattare viene mantenuto aperto attraverso una mollettina denominata blefarostato.

Il CXL può essere effettuato mediante rimozione dell'epitelio corneale (CXL EPI-OFF) e senza la rimozione dell'epitelio corneale (CXL EPI-ON)

Protocolli di CXL EPI-OFF

- Protocollo standard con intensità UV-A pari a 3mW (detto protocollo di Dresda)

In questo trattamento l'epitelio corneale viene rimosso mediante spatolina o spazzolino o imbibizione alcolica. Quindi si procede con la fase definita di imbibizione corneale in cui gocce di una soluzione di riboflavina saranno instillate ogni 3 minuti per 30 minuti per impregnare completamente la cornea. A questa fase segue l'irraggiamento di luce UV-A sull'occhio con una intensità fissa di 3 mW/cm² per un totale di 30 minuti divisi in 6 passaggi di 5 minuti. Alcune gocce di riboflavina vanno instillate sull'occhio del paziente ogni 2 minuti durante tutta la fase di irraggiamento. Questo protocollo dev'essere eseguito in una sala operatoria assimilabile a quella per la chirurgia refrattiva.

- Protocolli accelerati con alta intensità UV-A (da 9 mW a 45 mW) e luce continua o pulsata. I protocolli accelerati hanno l'obiettivo di accorciare il tempo del trattamento entro i 20-25 minuti. Si tratta di protocolli che prevedono comunque la rimozione dell'epitelio corneale. La fase d'imbibizione con riboflavina in questi casi varia da 10 a 15 minuti e la fase di irradiazione UV-A con luce continua o pulsata varia a seconda dell'energia scelta. Prevedendo la rimozione dell'epitelio anche questi protocolli devono essere eseguiti in una sala operatoria assimilabile a quella per la chirurgia refrattiva.

Protocolli di CXL EPI-ON

- Protocollo standard con intensità UV-A pari a 3mW

In questo trattamento l'epitelio corneale non viene rimosso ma una apposita soluzione di riboflavina associata a sostanze che favoriscono la penetrazione della stessa attraverso l'epitelio viene instillata per 30 minuti. A questa fase segue l'irraggiamento di luce UV-A sull'occhio con un'intensità fissa di 3 mW/cm² per un totale di 30 minuti divisi in 6 passaggi di 5 minuti. Alcune gocce di riboflavina vanno instillate sull'occhio del paziente ogni 2 minuti durante tutta la fase di irraggiamento.

- Protocollo con iontoforesi corneale ad alta energia in luce continua o pulsata

Si tratta di un protocollo accelerato epi-on che non prevede la rimozione dell'epitelio. Si caratterizza per il fatto che la penetrazione della riboflavina attraverso l'epitelio viene facilitata dall'uso di una debole corrente elettrica che si applica con appositi elettrodi perioculari e attraverso un anello di suzione mantenuto sulla superficie oculare per 5 minuti. Una volta effettuata l'imbibizione corneale di 5 minuti ed effettuato il lavaggio della superficie oculare mediante BSS o soluzione fisiologica, si esegue la fase d'irraggiamento UV-A con alta intensità variabile da 10 a 18 mW/cm² per un tempo di esposizione che varia da 9 a 13 minuti.

- Protocollo personalizzato e veloce a bassa energia

Questo protocollo personalizzato e veloce (custom fast epi-on crosslinking), si basa sullo spessore corneale senza rimozione epiteliale e su dati scientifici basati sul consumo medio di riboflavina e sulla concentrazione media di riboflavina presente nello stroma corneale. La fase di imbibizione corneale dura 15 minuti con una soluzione di vitamina E TPGS riboflavina a elevata capacità di penetrazione corneale. L'irraggiamento viene centrato esattamente sull'apice del cheratocono derivante dai valori x-

y della mappa corneale. La fluenza del raggio UV-A, l'energia totale e il tempo di esposizione sono significativamente inferiori rispetto ai protocolli standard.

Dopo il trattamento

Al termine delle procedure epi-off ed epi-on ad alta energia è necessario applicare una lente a contatto morbida terapeutica e impostare una terapia topica antibiotico-steroidica. La lente a contatto viene rimossa dal medico oculista entro 3-5 giorni.

Nei protocolli ad alta energia sia epi-off sia epi-on, l'occhio può essere anche molto dolente.

Con i protocolli epi-on a bassa energia la sintomatologia è più attenuata e non è necessaria l'applicazione della lente a contatto.

Prima di lasciare il centro oculistico saranno fornite tutte le informazioni per la gestione del dolore seguente al trattamento.

Con qualsiasi protocollo utilizzato è comune nei primi giorni avvertire sensazione di occhio acquoso, di visione sfocata, di sensazione di corpo estraneo. Le palpebre potranno apparire gonfie e l'occhio arrossato. La vista può apparire peggiore rispetto a prima del trattamento anche per tempi molto prolungati. Se prima del trattamento si utilizzava una lente a contatto, se ne potrà riprendere l'uso solo dopo autorizzazione del medico oculista. Potrebbe essere necessario dopo il trattamento cambiare gli occhiali e le lenti a contatto. Sarà necessario seguire scrupolosamente la terapia prescritta per tutto il tempo necessario indicato dal medico oculista.

L'attività lavorativa, sportiva e la guida dell'auto sono sconsigliati per un periodo di tempo limitato che sarà definito dal medico oculista.

Nel corso dei primi uno o due anni dopo la procedura si possono osservare variazioni della rifrazione con necessità di adeguare più volte occhiali e lenti a contatto.

Recupero della vista.

Non è possibile garantire il miglioramento della vista. Se questo avviene, è condizionato dallo stato preoperatorio dell'occhio. La presenza di altre lesioni dell'occhio può limitare il recupero della vista. Se i controlli non vengono effettuati secondo le prescrizioni dell'oculista, il risultato dell'intervento può essere compromesso.

ATTENZIONE: la manipolazione e lo strofinamento dell'occhio trattato determina la progressione dell'ectasia.

Alternative terapeutiche

L'UVA Cross-Linking corneale è un trattamento che si pone come obiettivo quello di contrastare l'evoluzione della patologia ectasica, procrastinando la possibile prospettiva del trapianto. Non esistono altre terapie che possono rallentare la progressione del cheratocono.

Il mancato trattamento comporta la possibilità, in tempi variabili da soggetto a soggetto di progressiva riduzione della capacità visiva fino alla necessità del trapianto di cornea.

Eventi avversi

Per quanto nella stragrande maggioranza dei casi seguito da eccellenti risultati, il trattamento di CXL non sfugge alla regola secondo cui non esiste alcun atto sanitario privo di rischi. Per questo non è possibile per l'oculista garantire il successo dell'intervento o garantire che non si verifichino eventi avversi prima, durante e dopo l'intervento chirurgico.

Il paziente che sottoscrive il modello di informazione e consenso al trattamento si assume necessariamente i rischi previsti per la procedura e anche quelli non previsti poiché mai segnalati in letteratura scientifica.

Il paziente con patologia che richiede un trattamento CXL ha tre opzioni:

- a) rifiutare di essere trattato per non incorrere in qualcuno dei rischi prevedibili e con ciò perdere la funzione visiva a causa dell'evoluzione della malattia con necessità di trapianto di cornea
- b) rimandare il trattamento sapendo che questa decisione riduce nel tempo l'efficacia dello stesso e aumenta la possibilità di incorrere in eventi avversi prevedibili ma non prevenibili;
- c) accettare di essere trattato assumendosi i rischi prevedibili ma non prevenibili connessi con tale scelta.

Di seguito sono riportati gli eventi avversi noti, prevedibili ma non prevenibili che possono comparire prima, durante e dopo l'intervento di CXL. Fra gli eventi avversi citati ve ne sono alcuni controllabili con terapia medica, altri che richiedono un ulteriore intervento chirurgico. In ogni caso la comparsa di un evento avverso può ritardare o impedire il completo recupero funzionale.

Preparazione al trattamento:

- arrossamento dell'occhio da operare da ipersensibilità o allergia ai farmaci necessari per la preparazione
- riduzione dell'acuità visiva per effetto della miosi farmacologica necessaria per poter eseguire il trattamento

Durante il trattamento:

- causticazione corneale
- danno irreversibile delle cellule endoteliali corneali e conseguente scompenso corneale
- lesione dell'iride
- lesione del cristallino
- causticazione retinica

Dopo il trattamento:

- infezione esterna o interna all'occhio; ambedue possono comportare, in casi estremi, la perdita funzionale e anatomica dell'occhio
- melting dello stroma corneale
- ritardata riepitelizzazione
- formazione di cicatrici corneali (haze e/o smerigliatura corneale)
- edema corneale
- cataratta
- retinopatia
- maculopatia
- aumento della pressione oculare (ipertono)
- riduzione della pressione oculare (ipotono)
- uveite cronica
- astigmatismo
- fluttuazione e/o diminuzione della vista
- infiammazione cronica della superficie oculare da occhio secco con fotofobia e sintomi irritativi cronici

Questo elenco può risultare incompleto. Possono anche verificarsi effetti collaterali sconosciuti o imprevisti.

Casi di speciale difficoltà

Esistono condizioni sistemiche e oculari che rendono l'intervento di UVA Cross-Linking corneale a maggior rischio di comparsa di eventi avversi.

Condizioni sistemiche: ipertensione arteriosa, diabete, depressione del sistema immunitario, alterazioni dei processi di cicatrizzazione (cheloidi) creano maggiori rischi di complicanze soprattutto nelle procedure epi-off.

Condizioni oculari: occhio infossato, rima palpebrale stretta, occhio secco, congiuntivite allergica cronica, opacità corneale, bassa conta endoteliale, distrofia endoteliale, ridotto spessore corneale, camera anteriore bassa, precedenti procedure chirurgiche o laser oculari.

Non sono noti effetti collaterali del crosslinking in gravidanza, tuttavia è preferibile effettuare il trattamento dopo la gravidanza ove si verifichi un peggioramento delle condizioni visive per evoluzione dell'ectasia.

Altre eventuali condizioni che possono rendere a maggior rischio il suo specifico caso sono:

Controlli postoperatori

Oltre ai controlli prescritti dal chirurgo il paziente ha la responsabilità di programmare ed eseguire almeno due controlli l'anno. In caso di comparsa di sintomi è necessario consultare con sollecitudine il medico oculista.

La presente nota informativa ha la finalità di permetterle di rilasciare un consenso che sia effettivamente informato, consapevole e condiviso con il suo medico. È quindi invitato a leggere accuratamente questo documento prima di sottoporsi al trattamento, evidenziando qualsiasi aspetto non le sia sufficientemente chiaro e/o qualsiasi perplessità.

Per quanto riguarda le informazioni riguardanti la struttura (personale, macchinari, servizi, ecc.) la invitiamo a rivolgersi direttamente al Direttore Sanitario.

Il sottoscritto paziente/genitore/tutore (Cognome e Nome in stampatello)

Data di consegna del documento di informazione ____/____/____

Firma leggibile

Cognome e nome di chi ha fornito le informazioni (medico) (scrivere in Stampatello)

Firma leggibile (medico)

Dopo il documento d'informazione deve essere allegato l'Atto di Consenso che diviene parte integrante del processo di informazione e consenso.

ATTO DI CONSENSO

Il sottoscritto Sig. _____ CF: _____
Affetto da _____ nell'occhio

dichiara in piena coscienza

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse
- di essere stato informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarà operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è eseguito l'intervento cui ora acconsente, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza
- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto d'informazione sullo scopo e sulla natura dell'intervento di _____
- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sull'evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche e di condividere i possibili vantaggi e i rischi o svantaggi derivanti dal trattamento
- di aver ricevuto dal responsabile del trattamento altri chiarimenti sui seguenti punti: _____
- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni
- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo
- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato
- di aver ricevuto le informazioni in data _____ e di aver avuto il tempo necessario per riflettere e pertanto rilascia il consenso all'intervento di _____ in occhio _____

e autorizza l'equipe chirurgica

- all'eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, se necessario, anche al trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata
- a eseguire tutte le altre terapie che si rendessero necessarie durante o a seguito dell'intervento
- a eseguire durante l'intervento tutte le variazioni necessarie, anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati inclusi quelli "impiantabili"

Data ____ / ____ / ____

Firma del paziente

Firma leggibile di chi riceve il presente documento