Luca Rossetti[1], Francesco Oddone[2], Vincenzo Russo[3], Matteo Sacchi[4], SUNIG Survey Group[5]

[1] Direttore Clinica Oculistica, Clinica Oculistica Ospedale San Paolo Università di Milano
[2] Direttore Unità Operativa Glaucoma Ospedale Britannico, IRCCS Fondazione Bietti, Roma
[3] Direttore Unità Operativa Complessa Oculistica Ospedali ASL Foggia
[4] Responsabile Centro Glaucoma Clinica Oculistica Universitaria, Università di Sassari

La Neuroprotezione nel Glaucoma in Italia: risultati della Survey Neuroprotection in Glaucoma Su.N.I.G - Stop the RoP

ABSTRACT
Obiettivi: *Esplorare l'uso clinico dei neuroprotettori nel glaucoma in Italia.*
Metodi: *La Survey Nazionale sulla Neuroprotezione nel Glaucoma Su.N.I.G. (Survey Neuroprotection in Glaucoma) è una raccolta di casistica clinica per finalità di pubblicazione condotta tra ottobre 2022 e ottobre 2023, che ha coinvolto 85 Specialisti in Oftalmologia distribuiti su tutto il territorio Nazionale. Ad ogni oculista è stato chiesto di monitorare, nella propria realtà clinica e in un arco temporale di 6 mesi, pazienti con Glaucoma Primario ad Angolo Aperto controllati dal punto di vista pressorio e, vista la precedente progressione non controllata dal solo ipotensivo, già in trattamento con neuroprotezione sistemica. La casistica clinica è stata raccolta attraverso l'inserimento su una apposita piattaforma online dei dati relativi alla tipologia di terapia neuroprotettiva in atto, con annotazione dei principali parametri strumentali secondo comune pratica clinica: fondo oculare, acuità visiva, esame gonioscopico, tonometrico e indici del campo visivo (MD, PSD).*
Risultati: *La Survey Su.N.I.G ha collezionato i dati raccolti da 85 Specialisti in Oftalmologia del territorio Nazionale su 2.339 pazienti glaucomatosi. Riguardo al trattamento neuroprotettivo in atto all'inizio della raccolta della casistica clinica, la quasi totalità dei pazienti (2.251, 96.3%) ha utilizzato citicolina in soluzione orale (Alimento a Fini Medici Speciali - AFMS).*
Dai dati raccolti emerge un significativo miglioramento degli indici medi del campo visivo (MD e PSD) dopo 6 mesi dall'inizio della Survey.
Conclusioni: *La Survey Su.N.I.G, sulla base delle nostre conoscenze, rappresenta la più grande raccolta di casistica clinica nell'ambito della neuroprotezione nel glaucoma. I dati di questa raccolta di casistica clinica con finalità di pubblicazione, hanno confermato su vastissima scala e nella real life i dati di ricerca clinica dei recenti RCT pubblicati.*

Keywords: *Glaucoma – Neuroprotezione – Citicolina in soluzione orale.*

Introduzione

Il glaucoma è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla perdita delle cellule gangliionari retiniche (RGC) e dei loro assoni.

È la principale causa di cecità irreversibile e la seconda causa di cecità nel mondo[1], e rappresenta un enorme onere su scala globale.

Il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) è il sottotipo predominante di glaucoma. Il numero di casi di POAG nella popolazione adulta (40-80 anni) è stato stimato a 52,68 milioni nel 2020 e a 79,76 milioni nel 2040[2].

La prevalenza del POAG nella popolazione varia ampiamente nelle diverse casistiche, a causa delle variazioni dei fattori di rischio come età, sesso e la posizione geografica della

popolazione in studio[3]. La prevalenza media complessiva a livello mondiale del POAG è stata stimata del 2,4% con un aumento significativo all'aumentare dell'età. In Italia si stima che siano diagnosticati circa 800.000 pazienti, il 20% dei quali è esposto al rischio concreto di perdere la vista. Il principale fattore di rischio è l'ipertensione oculare (IOP), che provoca un danno prima a livello delle cellule ganglionari retiniche e poi lungo le vie ottiche centrali, sino al nucleo genicolato laterale e alla corteccia visiva[4]. Le conseguenze anatomo-funzionali di tale processo sono rappresentate da un progressivo assottigliamento dello strato delle fibre nervose retiniche, da una progressiva escavazione della testa del nervo ottico e da conseguenti danni alla funzione visiva[5,6].

Il danno visivo conseguente alla perdita delle RGC si presenta sotto forma di comparsa ed estensione di aree scotomatose e riduzione progressiva del campo visivo che può condurre alla cecità. Essendo il danno visivo irreversibile, è fondamentale intercettare la patologia negli stadi più precoci in modo da poter instaurare un trattamento tempestivo con lo scopo di rallentare o arrestare la progressione della malattia prima che questa produca danni sintomatici[7]. Tuttavia, il decorso fino agli stadi pre-terminali è spesso asintomatico per il paziente e la patologia tipicamente viene diagnosticata casualmente in occasione di visite fatte di solito per altre ragioni.

È nozione accertata, inoltre, che non tutti i pazienti progrediscono allo stesso modo. A fronte di alcuni che progrediscono in modo molto lento nel corso degli anni, in altri la malattia può decorrere in modo più aggressivo con una progressione più veloce, mettendo a rischio la funzione visiva e la qualità di vita in tempi molto più brevi. Secondo le Linee Guida della Società Europea del Glaucoma (EGS), l'obiettivo della terapia medica del glaucoma è preservare la funzione visiva e la qualità di vita ad essa correlata[8].

A differenza di altre malattie neurodegenerative che non hanno trattamenti di comprovata efficacia, il glaucoma dispone di terapie (farmacologiche, laser o chirurgiche) che, attraverso la riduzione della pressione oculare, sono in grado di controllarne il decorso clinico nella maggior parte dei casi. Queste conoscenze derivano da numerosi studi clinici randomizzati e controllati condotti nelle ultime decadi che hanno dimostrato come la riduzione della IOP nel glaucoma si associa ad una riduzione del rischio di progressione del danno visivo consacrando così questa strategia terapeutica a pilastro del trattamento del glaucoma. Tuttavia, diversi trial Internazionali, a partire dall'Early Manifest Glaucoma Trial fino ai più recenti risultati dell'United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS) pubblicati su Lancet, sono concordi nel rilevare che in una significativa proporzione di pazienti glaucomatosi, che arriva sino al 46%, la neurodegenerazione ed il danno visivo continuano a progredire inesorabilmente fino alla cecità nonostante un'apparentemente efficace riduzione della IOP [1,9,10,11,12]. Questo si spiega con la complessa fisiopatologia del glaucoma, per la quale, seppur la patogenesi del danno a carico della cellula ganglionare retinica e del suo assone non è ancora del tutto caratterizzata, è stata documentata una vasta gamma di meccanismi di danno neurodegenerativo tra cui: l'eccitotossicità da glutammato, alterazioni nei livelli di neurotrofine, lo sbilanciamento nei livelli di ossido nitrico e la disfunzione mitocondriale con conseguente morte cellulare. Tutti meccanismi su cui la sola riduzione della IOP non riesce ad agire. L'ampliamento delle conoscenze sull'eziopatogenesi del glaucoma e la necessità di un intervento per arrestare la progressione dei difetti visivi, hanno quindi orientato la

Ricerca Scientifica Internazionale ad esplorare e studiare molecole in grado di esercitare un effetto neuroprotettivo, di neuropotenziamento o neurorigenerazione sulle cellule ganglionari retiniche, sul nervo ottico e le vie ottiche centrali, con un meccanismo d'azione diretto sulle strutture nervose e quindi non necessariamente legato all'effetto ipotonizzante.

Per "neuroprotezione" si intende quel paradigma terapeutico finalizzato a rallentare o prevenire la morte del neurone e a mantenere la fisiologica funzione ad esso associata e rappresenta, già da molto tempo, l'obiettivo clinico e sperimentale del trattamento di molte malattie neurodegenerative dell'occhio, del cervello e del sistema nervoso periferico[8].

Il termine "neuroenhancement" fa invece riferimento all'effetto di terapie in grado di determinare un potenziamento nel breve termine, solitamente dose-dipendente, della funzione neurologica residua nel corso di malattie neurodegenerative (es. funzione cognitiva o emozionale nell'Alzheimer o funzione visiva nel glaucoma). Al contrario, quando parliamo di "neurorigenerazione" intendiamo la possibilità di rigenerare in parte o in toto le cellule neuronali danneggiate[5].

La neuroprotezione in tutte le sue declinazioni è una strategia terapeutica ampiamente studiata nell'ambito della famiglia delle malattie neurodegenerative di cui il glaucoma a tutti gli effetti fa parte. Il glaucoma, infatti, nonostante colpisca una popolazione neuronale diversa (cellule ganglionari retiniche) presenta caratteristiche molto simili alle altre malattie neurodegenerative.

La specificità per una popolazione neuronale, la propagazione del danno neuronale tramite degenerazione transinaptica e la morte cellulare prevalentemente per apoptosi sono infatti alcune delle caratteristiche che accomunano il glaucoma a patologie quali la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson o la Sclerosi Laterale Amiotrofica.

Come riportato nelle Linee Guida dell'EGS[8], in quei pazienti glaucomatosi ad alto rischio di perdere la vista e in cui la sola riduzione della IOP si sia mostrata insufficiente ad assolvere a questo compito, è necessario un trattamento neuroprotettivo da affiancare alla riduzione della IOP che concorra ad aumentare le probabilità di stabilizzazione del danno visivo.

Nella scelta del trattamento neuroprotettivo, il gruppo del Vanderbilt Eye Institute, University Medical Center di Nashville (USA) nella recente pubblicazione su Progress in Retinal and Eye Reserach (2024)[13], conferma che è importante la scelta di molecole con robuste evidenze cliniche.

Infatti, un neuroprotettore per essere definito tale deve avere certamente un meccanismo d'azione provato a livello delle RGC e/o sul nervo ottico; aver dimostrato con studi di farmacocinetica di raggiungere alla giusta concentrazione i siti target; dimostrata efficacia nel rallentare la progressione del glaucoma con evidenze sperimentali e cliniche elettrofunzionali, morfologiche e perimetriche[14]. Di fianco a questi ovviamente sarebbe auspicabile avere una Indicazione Terapeutica approvata.

Ad oggi l'approccio neuroprotettivo nel glaucoma è sempre più integrato nella pratica clinica. Diverse sono le molecole testate in questo ambito e la citicolina è quella con più evidenze. A fronte di queste evidenze il Ministero della Salute ha approvato la citicolina in soluzione orale come Alimento a Fini Medici Speciali con indicazione glaucoma[15]. Con l'obiettivo di esplorare l'uso clinico dei neuroprotettori nel glaucoma in Italia è stata condotta tra ottobre 2022 e ottobre 2023 la Survey Nazionale Neuroprotection in Glaucoma Su.N.I.G – Stop the RoP.

Materiali e Metodi

La Survey Nazionale sulla Neuroprotezione nel Glaucoma Su.N.I.G. (Survey Neuroprotection in Glaucoma) è una raccolta di casistica clinica per finalità di pubblicazione che ha coinvolto 85 Specialisti in Oftalmologia distribuiti su tutto il territorio Nazionale. È stata condotta con la supervisione scientifica del Prof. Luca Rossetti (Direttore della Clinica Oculistica Ospedale San Paolo Università di Milano) e l'ausilio di un Board Scientifico composto dal Dott. Francesco Oddone (Direttore Unità Operativa Glaucoma Ospedale Britannico, IRCCS Fondazione Bietti, Roma), dal Dott. Vincenzo Russo (Direttore U.O.C. Oculistica Ospedali ASL Foggia) e dal Prof. Matteo Sacchi (Responsabile Centro Glaucoma Clinica Oculistica Universitaria, Università di Sassari).

Ad ogni oculista è stato chiesto di monitorare, nella propria realtà clinica e in un arco temporale "indice" di 6 mesi, pazienti con POAG controllati dal punto di vista pressorio e, vista la precedente progressione non controllata dal solo ipotonizzante, già in trattamento con neuroprotezione sistemica. La casistica clinica è stata raccolta attraverso l'inserimento su una apposita piattaforma online dei dati relativi alla tipologia di terapia neuroprotettiva in atto, con annotazione dei principali parametri strumentali secondo comune pratica clinica: fondo oculare, acuità visiva, esame gonioscopico, tonometrico e indici del campo visivo (MD, PSD). La casistica clinica è stata raccolta in due diversi momenti a distanza di 6 mesi.

Analisi Statistica

I dati sono stati analizzati con il software Stata SE17. Surveymed S.r.l., provider della Survey Su.N.I.G., ha condotto l'analisi statistica.

Per i confronti di variabili categoriche tra i due momenti è stato usato il test di McNemar che confronta proporzioni tra due campioni dipendenti e per le variabili continue è stato utilizzato il t-test per campioni appaiati. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p<0.05$.

Risultati

La Survey Su.N.I.G ha collezionato i dati raccolti da 85 Specialisti in Oftalmologia del territorio Nazionale su 2.339 pazienti glaucomatosi controllati dal punto di vista pressorio e, vista la precedente progressione non controllata dal solo ipotonizzante, già in trattamento con neuroprotezione sistemica. In Tabella 1 le caratteristiche dei pazienti all'inizio della Survey.

Per 2.215 pazienti (94.7%) sono stati raccolti dati in due momenti a distanza di 6 mesi.

I neuroprotettori sistemici per il glaucoma erano già utilizzati in ugual misura in soggetti

	N=2.339
Sesso, n (%)	
M	1.200 (51.3%)
F	1.139 (48.7%)
Età in anni, media (SD)	
M	65.5 (12.0)
F	66.2 (12.1)
Trattamento neuroprotettivo in atto, n (%)	
Citicolina in soluzione orale	2.251 (96.3%)
Altro trattamento	43 (1.8%)
Dato non disponibile	45 (1.9%)
Ampiezza angolo irido-corneale, n (%)	
- OD	
aperto	2.268 (97.0%)
stretto	71 (3.0%)
- OS	
aperto	2.264 (96.8%)
stretto	75 (3.2%)
Spessore corneale centrale (CCT), µm, media (SD)	
OD	532 (55)
OS	532 (55)

Tabella 1 - Dati raccolti all'inizio della Survey Su.N.I.G.

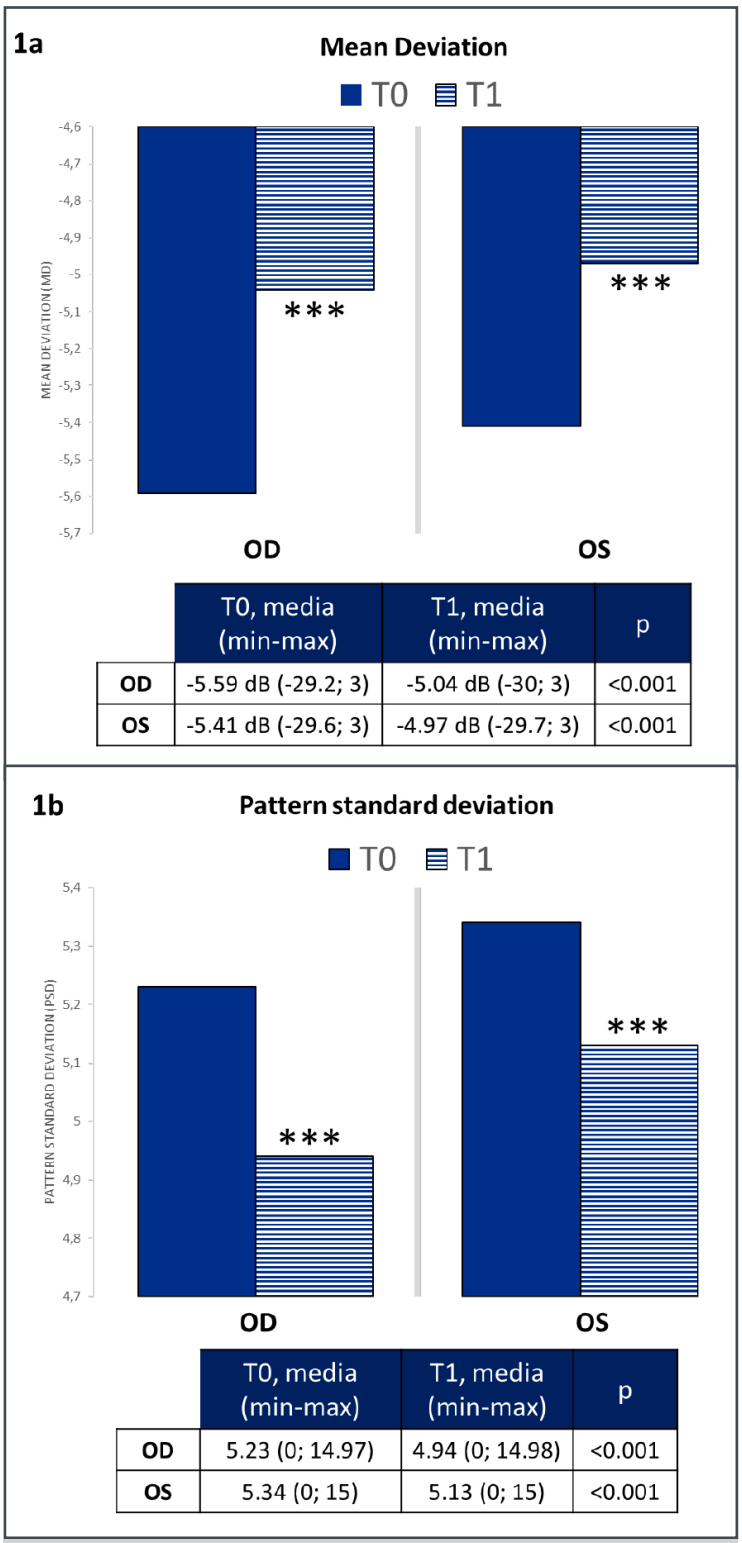
maschi (1.200, 51.3%) e femmine (1.139, 48.7%) e l'età media dei pazienti glaucomatosi osservati è stata di 66 anni (maschi: 65.5; femmine: 66.2).

Riguardo il trattamento neuroprotettivo in atto già prima dell'inizio della raccolta della casistica clinica, la quasi totalità dei pazienti (2.251, 96.3%) utilizzava citicolina in soluzione orale.

Dai dati raccolti emerge un significativo miglioramento degli indici medi del campo visivo (MD e PSD) dopo 6 mesi dall'inizio della Survey come mostrato in Figura 1 (a e b, rispettivamente). In particolare, al termine del periodo "indice" di 6 mesi, l'MD era migliorato significativamente (di circa + 0,5 dB in entrambi gli occhi), passando da -5,59 dB a -5,04 dB e da -5,41 dB a -4,97 dB, rispettivamente nell'occhio destro e sinistro.

Tale variazione è stata accompagnata da un miglioramento degli indici di affidabilità degli esami perimetrici come espresso da una riduzione delle perdite di fissazione, dei falsi negativi e dei falsi positivi.

Dalla Survey è emerso che parametri quali l'acuità visiva, l'aspetto oftalmoscopico del nervo ottico o la presenza di cataratta non sono stati soggetti a cambiamento durante il periodo "indice" (vedi Tabella 2). La coorte di oculisti ha inoltre osservato una generale stabilità o una lieve riduzione della IOP. Gli specialisti hanno affermato che in 97 casi su 100 l'uso del neuroprotettore è rivolto ai pazienti affetti da glaucomi ad angolo aperto e solo in 3 casi su 100 nei glaucomi ad angolo stretto.



	T0, media (min-max)	T1, media (min-max)	p
OD	-5.59 dB (-29.2; 3)	-5.04 dB (-30; 3)	<0.001
OS	-5.41 dB (-29.6; 3)	-4.97 dB (-29.7; 3)	<0.001

	T0, media (min-max)	T1, media (min-max)	p
OD	5.23 (0; 14.97)	4.94 (0; 14.98)	<0.001
OS	5.34 (0; 15)	5.13 (0; 15)	<0.001

Figura 1 - Indici perimetrici (1a Mean Deviation; 1b Pattern Standard Deviation) raccolti all'inizio e al termine della Survey Su.N.I.G.

Questo riflette chiaramente la maggior prevalenza del POAG nel territorio italiano e ci permette di ipotizzare che nella real life della clinica quotidiana l'uso di neuroprotettori non è precluso anche a forme di glaucoma ad angolo stretto.
Altro dato interessante che è emerso dalla Survey Su.N.I.G. è quello riguardo la perimetria utilizzata: il 75% degli oculisti ha utilizzato un perimetro Humphrey, il 10% un perimetro Optopol, il 6% un perimetro Octopus, il 4% un perimetro Medmont, il 3% un perimetro Oculus e nei rimanenti casi altri perimetri non specificati. Questo dato evidenzia come sia diversificata l'offerta perimetrica sul territorio.

	T0 N=2.215	T1 N=2.215	p
Acuità visiva, media			
OD	8.4/10	8.4/10	0.985
OS	8.4/10	8.3/10	0.002
Fondo oculare, n (%)			
- OD			
normale	1.556 (70.2%)	1.556 (70.2%)	0.248
anormale	659 (29.8%)	659 (29.8%)	
- OS			
normale	1.573 (71.0%)	1.573 (71.0%)	0.475
anormale	642 (29.0%)	642 (29.0%)	
Cataratta, n (%)			
- OD			
nessuna	1.317 (59.5%)	1.317 (59.5%)	0.999
iniziale	672 (30.3%)	672 (30.3%)	
moderata	211 (9.5%)	211 (9.5%)	
avanzata	15 (0.7%)	15 (0.7%)	
- OS			
nessuna	1.316 (59.4%)	1.316 (59.4%)	0.999
iniziale	667 (30.1%)	667 (30.1%)	
moderata	210 (9.5%)	210 (9.5%)	
avanzata	22 (1.0%)	22 (1.0%)	

Tabella 2 - Dati clinici osservati durante la Survey Su.N.I.G.

Discussione

Il glaucoma, definito come "ladro silente" della vista, è la principale causa di cecità in tutto il mondo.
Sebbene l'elevata pressione intraoculare rimanga il fattore di rischio modificabile più importante e il principale bersaglio terapeutico, il raggiungimento del target IOP ottimale in molti casi non rallenta significativamente la progressione di questa patologia.
Questo è dovuto al fatto che il glaucoma non è esclusivamente pressione oculare (fattore di rischio importantissimo, ma, per esempio, nemmeno parte della definizione più moderna della malattia), ma neurodegenerazione delle cellule ganglionari retiniche fino alla corteccia cerebrale.
Ogni giorno nella realtà clinica, accanto a pazienti che mostrano una stabilizzazione o un rallentamento della malattia in risposta alla terapia ipotonizzante, vi sono i pazienti la cui patologia continua a progredire nonostante un apparente buon controllo della pressione oculare.
Questa problematica è tanto più rilevante quanto più critica è la situazione del paziente già alla diagnosi come nel caso di pazienti giovani con danno già molto avanzato o che abbiano già perso la vista in un occhio o che mostrino dopo l'esordio una elevata velocità di progressione della malattia.
Per questi pazienti, come riportato dalle Linee Guida dell'EGS[8], è riconosciuta la necessità di utilizzare, in aggiunta ai farmaci ipotensivi, trattamenti non correlati alla riduzione della pressione intraoculare ma rivolti ai processi neurodegenerativi, vale a dire i neuroprotettori.
Nei laboratori di ricerca di tutto il mondo esistono molecole in studio come potenziali neuroprotettori nel glaucoma[15].
Tuttavia, prima di essere utilizzata nella pratica clinica ogni molecola dovrebbe dimostrare di essere efficace non solo in laboratorio (in modelli in vitro e in modelli animali), ma anche in studi clinici effettuati sull'uomo in grado di fornire evidenze di efficacia e di forza crescente nella gestione clinica della patologia.

Ad oggi una delle molecole più studiate e utilizzate nella pratica clinica in questo ambito è senza dubbio la citicolina, con oltre 30 anni di Ricerca come neuroprotettore nel glaucoma.
Si tratta di un intermedio della biosintesi dei fosfolipidi delle membrane biologiche.
Diversi sono i meccanismi d'azione alla base delle proprietà neuroprotettive della citicolina[16].
Il Gruppo della New York University guidato da Faiq e colleghi nel 2019 descrive proprio il meccanismo d'azione multifattoriale della citicolina: neuroprotettivo strutturale con la protezione della membrana neuronale attraverso l'aumento della sintesi di fosfatidilcolina, di quella mitocondriale attraverso il supporto alla sintesi di cardiolipina e con la rigenerazione della guaina mielinica attraverso il supporto alla formazione della sfingomielina[17]. La citicolina è anche un precursore di alcuni neurotrasmettitori, tra cui dopamina e acetilcolina, caratteristica alla base della sua proprietà di neuroenhancer ben documentata in numerosi studi elettrofunzionali[18].
Più recentemente è stato documentato anche un rilevante ruolo nella regolazione della proteostasi cellulare attraverso una stimolazione del sistema Ubiquitina-Proteasoma essenziale per la sopravvivenza della cellula perché responsabile della degradazione delle proteine mal ripiegate o danneggiate[19].
Oggi, la citicolina è disponibile in commercio sia in formulazione topica (collirio) che per somministrazione sistemica. Tra le formulazioni per uso sistemico, quella in soluzione orale è caratterizzata da elevata biodisponibilità dimostrata, caratteristica fondamentale per assicurare elevati livelli della molecola nei tessuti target, ovvero le vie ottiche centrali. La formulazione in soluzione orale contiene il principio attivo in una forma immediatamente disponibile per la fase di assorbimento e garantisce, grazie alla massima superficie esposta, un intimo contatto del principio attivo con le fosfodiesterasi della parete gastrointestinale, garantendo così una elevata biodisponibilità[20,21].
La citicolina, infatti, ha mostrato una biodisponibilità prossima al 100% se somministrata in soluzione orale. Inoltre, la citicolina in soluzione orale come riportato nelle ultime Linee Guida dell'EGS, è attualmente registrata in 4 Paesi per il Glaucoma[22]. Il Ministero della Salute ha approvato la citicolina in soluzione orale come Prodotto a Fini Medici Speciali, da utilizzarsi sotto controllo medico con Indicazione Terapeutica glaucoma, per i pazienti stabilizzati dal punto di vista pressorio ma con il danno in progressione[15].
Studi clinici di recente pubblicazione hanno mostrato come l'uso della molecola in soluzione orale sia in grado di rallentare la velocità di progressione della malattia in pazienti progressor e di migliorare la qualità di vita, misurata attraverso questionari standardizzati e validati internazionalmente quali il National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25)[23,24].
Anche la formulazione in collirio è stata oggetto di recenti trials clinici randomizzati e controllati, che ne hanno documentato la capacità di rallentare la velocità di progressione del danno perimetrico in pazienti affetti da glaucoma con danno iniziale o moderato in progressione[25]. Tali evidenze hanno costituito la base scientifica per il recente avvio di un grande trial clinico prospettico multicentrico randomizzato e controllato di Fase III con la citicolina in collirio[26].
Tale trial, attualmente in fase di arruolamento di 1.000 pazienti in 32 Centri di Ricerca Europei, dovrebbe permettere di registrare il primo farmaco neuroprotettore per il glaucoma.
Visto il crescente interesse sulla neuroprotezione nel glaucoma e la validazione al suo utilizzo da parte delle Linee Guida Internazionali, considerando la Ricerca condotta in questi anni e quella attualmente in corso, si è voluto osservare

l'impatto del trattamento neuroprotettivo su un ampio campione di pazienti glaucomatosi con una iniziativa nella real life. La Survey Nazionale Su.N.I.G. ha infatti visto il coinvolgimento di 85 Specialisti in Oftalmologia e la raccolta di 2.339 casistiche cliniche.

I dati raccolti confermano un miglioramento significativo degli indici perimetrici durante il periodo della Survey. Riguardo il trattamento neuroprotettivo in atto si evidenzia come la real life segua la direzione della Ricerca Scientifica: difatti la quasi totalità dei pazienti (96.3%) era già in trattamento con citicolina in soluzione orale.

Il dato emerso dalla Survey sembra testimoniare una transizione verso l'utilizzo di molecole il cui ruolo clinico sia supportato da prove di efficacia provenienti da evidenze scientifiche di forza sempre crescente.

Conclusioni

La Survey Su.N.I.G, sulla base delle nostre conoscenze, rappresenta la più grande raccolta di casistica clinica nell'ambito della neuroprotezione nel glaucoma.

Sono stati coinvolti 85 Specialisti in Oftalmologia del territorio Nazionale e considerati 2.339 pazienti glaucomatosi controllati dal punto di vista pressorio e in trattamento con neuroprotezione sistemica.

I dati di questa raccolta di casistica clinica con finalità di pubblicazione hanno confermato su vastissima scala e nella real life i dati di ricerca clinica dei recenti RCT pubblicati.

REFERENCES

1. *Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: A systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health 5(12), e1221–e1234 (2017).*
2. *Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 121(11), 2081–2090 (2014).*
3. *Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. Lancet 390(10108), 2183–2193(2017).*
4. *Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. Arch Ophthalmol. 2000 Mar;118(3):378-84.*
5. *Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, Bidaisee L, Yücel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. Br J Ophthalmol. 2006 Jun;90(6):674-8.*
6. *Frezzotti P, Giorgio A, Toto F, De Leucio A, De Stefano N. Early changes of brain connectivity in primary open angle glaucoma. Hum Brain Mapp. 2016 Dec;37(12):4581-4596.*
7. *Caprioli J. The importance of rates in glaucoma. Am J Ophthalmol. 2008 Feb;145(2):191-2*
8. *European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. Publicomm, Savona, Italy, 2014.*
9. *Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group (CNTG Group). Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 1998; 126: 487–97.*
10. *Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002; 120:1268–79.*
11. *Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol 2003; 121: 48–56.*
12. *Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, Azuara-Blanco A, Bourne RR, Broadway DC, Cunliffe IA, Diamond JP, Fraser SG, Ho TA, Martin KR, McNaught AI, Negi A, Patel K, Russell RA, Shah A, Spry PG, Suzuki K, White ET, Wormald RP, Xing W, Zeyen TG. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Apr 4;385(9975):1295-304.*

13. *Bou Ghanem GO, Wareham KL, Calkins DJ. Addressing neurodegeneration in glaucoma: Mechanisms, challenges, and treatments. Progress in Retinal and Eye Research, 2024;100.*
14. *Vishwaraj C R, Srinivasan K, Venkatesh R, Shukla AG, Chandran P, Tripathi S. Neuroprotection in glaucoma. Indian Journal of Ophthalmology 70(2):p 380-385, February 2022.*
15. *Nucci C, Martucci A, Giannini C, Morrone LA, Bagetta G, Mancino R. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. Eye (2018) 32:938–945.*
16. *Oddone F, Rossetti L, Parravano M, Sbardella D, Coletta M, Ziccardi L, Roberti G, Carnevale C, Romano D, Manni G, Parisi V. Citicoline in Ophthalmological Neurodegenerative Disease: A Comprehensive Review. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Mar 20;14(3):281.*
17. *Faiq MA, Wollstein G, Schuman JS, Chan KC. Cholinergic nervous system and glaucoma: From basic science to clinical applications. Prog Retin Eye Res. 2019 Sep;72:100767.*
18. *Parisi V, Centofanti M, Ziccardi L, Tanga L, Michelessi M, Roberti G, Manni G. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015 Aug;253(8):1327-40.*
19. *Sbardella D, Coletta A, Tundo GR, Ahmed IMM, Bellia F, Oddone F, Manni G, Coletta M. Structural and functional evidence for citicoline binding and modulation of 20S proteasome activity: Novel insights into its pro-proteostatic effect. Biochem Pharmacol. 2020 Jul;177:113977.*
20. *Goodman & Gilman, 11 ed; EMEA 26 July 2001.*
21. *Bianco S, Nunziata A. Farmaci©2017 • Volume 16 • N. 1 (Supplemento 3).*
22. *European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th ed. Publicomm, Savona, Italy, 2020.*
23. *Ottobelli L, Manni GL, Centofanti M, Iester M, Allevena F, Rossetti L. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? Ophthalmologica. 2013;229(4):219-26.*
24. *Rossetti L, Goni F, Montesano G, Stalmans I, Topouzis F, Romano D, Galantin E, Delgado-Gonzales N, Giammaria S, Coco G, Vandewalle E, Lemmens S, Giannoulis D, Pappas T, Manni G. The effect of citicoline oral solution on quality of life in patients with glaucoma: the results of an international, multicenter, randomized, placebo-controlled cross-over trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023 Jun;261(6):1659-1668.*
25. *Rossetti L, Iester M, Tranchina L, Ottobelli L, Coco G, Calcatelli E, Ancona C, Cirafici P, Manni G. Can Treatment With Citicoline Eyedrops Reduce Progression in Glaucoma? The Results of a Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. J Glaucoma. 2020 Jul;29(7):513-520.*
26. *Phase III Randomized Clinical Trial ongoing – ClinicalTrials.gov ID NCT05710198.*

DISCLOSURES

- *Luca Rossetti: consultant for Dompè, Fidia, NTC, OFFHEALTH, Omikron Italia*
- *Francesco Oddone: consultant for Dompè, OFFHEALTH, Omikron Italia*
- *Vincenzo Russo: none*
- *Matteo Sacchi: consultant for Bruschettini, FB Vision, Omega Pharma, Omikron Italia, Visufarma*

[5]SUNIG Survey Group

- **Albioni Giancarlo**, Libero professionista, Roma
- **Ambrogio Simone Antonio**, Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria (RC)
- **Andreassi Luca**, Libero professionista, Roma
- **Babighian Silvia**, UOC di Oculistica, Ospedale Sant'Antonio Azienda Ospedaliera, Padova
- **Bedei Andrea**, Clinica San Rossore, Pisa
- **Bianco Guido**, Tiberia Hospital - GVM, Roma
- **Breve Maria Angelica**, U.O.C. di Oftalmologia - A.O.U. Federico II di Napoli, Napoli
- **Campagna Orazio**, Libero professionista, Nocera Inferiore (SA)
- **Cantalamessa Elisa**, Ospedale Bassini, ASST Nord, Milano
- **Capuccini Marzia**, Libera professionista, Casa di Cura Madre Fortunata Toniolo-Bologna
- **Caputo Silvestro**, Ospedale Piero Palagi, Firenze
- **Carbonara Claudio**, Libero professionista, Ambulatorio Oculistico Emmeci srl, Roma
- **Cascavilla Maria Lucia**, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
- **Castellucci Massimo**, Policlinico P. Giaccone di Palermo
- **Cermola Silvano**, Libero professionista, Nettuno (RM)
- **Ciacci David**, Libero professionista, Torino
- **Cimino Caterina**, Libera professionista, Villa Medipró Sanità e Clinica Privata Villalba, Bologna
- **Ciracì Lorenza**, Libera professionista, Studio Ciracì, Bari
- **Cirigliano Gabriella**, Clinica Oculistica, Dipartimento Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste
- **Consolo Alberto**, Libero professionista, Catania
- **Corradi Raffaella**, Libera professionista, Roseto degli Abruzzi, Teramo
- **De Carlo Luca**, Libero professionista, Roma
- **De Marco Umberto**, Centro Oculistico Del Re, Salerno / Studio Oculistico De Marco, Vallo della Lucania (SA)
- **Del Re Annibale**, Centro Oculistico Del Re, Salerno
- **D'Errico Roberto**, Libero professionista, AST Pesaro Urbino
- **Di Cicco Maurizio**, Libero professionista, Roma
- **Di Clemente Daniele**, Studio Medico Di Clemente, Roma
- **Di Crescenzo Fabrizio**, Libero professionista, Francavilla al Mare (CH)
- **Faillace Luigi**, Libero professionista, Firenze
- **Fazio Paolo**, Studio oculistico dr. Paolo Fazio, Catania
- **Ferrante Roberto**, Clinica privata Villa Anna, San Benedetto del Tronto (AP)
- **Fiore Francesco Antonio**, Ambulatorio Oculistico dr Francesco Antonio Fiore, Trivento (CB)
- **Forattini Federico**, Centro di Medicina, Padova
- **Frates Elena Maria**, Libera professionista, Centro Diagnostico Italiano, Milano
- **Gagliardo Francesco**, Ofta Studio srl, Bagheria, Palermo
- **Galantuomo Alessandro**, Laservista Eye Clinic, Caserta
- **Galantuomo Guido** (MD), Laservista Eye Clinic, Caserta
- **Galantuomo Nicola** (MD), Laservista Eye Clinic, Caserta
- **Galeone Alessandra**, Libera professionista, Taranto
- **Giannini Roberta**, Libera professionista, Roma
- **Grammatico Carlo**, Libero professionista, Bologna
- **Gremmo Enrico**, Ospedale Koelliker, Torino
- **Lauretti Paolo**, Clinica San Marco, Latina
- **Leaci Rosachiara**, Libera professionista, Poliambulatorio Dalla Rosa Prati, Parma
- **Lelario Francesco**, ASL FG - P.O. Tatarella di Cerignola Oculistica
- **Lodigiani Luigi**, Centro Oculistico IOL Istituto Oftalmologico Laser di Piacenza
- **Maione Giulio**, ASST Ospedale Maggiore di Crema
- **Maiore Irene**, Centro Oculistico Sardo, Sassari
- **Mannini Andrea**, Centro Oculistico San Paolino, Viareggio
- **Mavilio Alberto Walter**, Azienda Sanitaria Locale Brindisi, Brindisi
- **Meloni Francesco**, Centro Vista di Cagliari
- **Melucci Martina**, Dirigente Medico, SC Oftalmologia Nuovo Ospedale degli Infermi, Biella
- **Menna Arcangelo**, Servizio di Oculistica, Poliambulatorio Giovino, Arciconfraternita della SS. Trinità dei Pellegrini, Napoli
- **Minerva Giulio**, Libero professionista, Bari
- **Molinari Simona**, ASL Roma 6
- **Monsellato Riccardo**, Dirigente medico, ASL di Taranto
- **Paderni Ruggiero**, U.O. Oculistica Centro Diagnostico Italiano, Milano
- **Panelli Andrea**, Casa di Cura "Suore dell'Addolorata", Pisa
- **Pasek Malgorzata Grazyna**, Libera professionista, Verona
- **Pelloni Simone**, Libero professionista, Modena
- **Piccinini Paola**, Centro Oculistico Sardo, Sassari
- **Piraino Domenica Carmen**, Clinica Madonna delle Grazie, Velletri
- **Pirani Vittorio**, U.O. Oculistica, Ospedale S. Severino Marche (MC)
- **Provenzano Antonio Realino**, Città di Lecce Hospital, Lecce
- **Quercia Andrea**, Ospedale "S. Paolo" di Civitavecchia - ASL Roma 4
- **Romano Beniamino**, Libero professionista, Napoli
- **Ruggiero Adriano**, Clinica Mediterranea, Napoli
- **Sacco Diego**, Libero professionista, Poliambulatorio AlbaSalute, Alba (CN)
- **Samà Nicola**, Centro Polidiagnostico gruppo San Donato di Treviglio (BG)
- **Sangermani Chiara**, AUSL Piacenza
- **Sangiorgio Vincenzo**, Libero professionista, Centro Oculistico Etneo Sangiorgio s.r.l., Catania
- **Santamaria Salvatore**, Unità di Oftalmologia - Rome American Hospital - Gruppo Nefrocenter, Roma
- **Scazzi Giovan Battista**, Clinica Promea-Affidea, Torino
- **Siniscalchi Cristina**, Ospedale San Paolo di Savona
- **Sivas Yulia**, Libero professionista, Palermo
- **Stella Andrea**, Centro Oculistico Fovea, Foggia / Ospedale Pubblico OORR, Foggia
- **Stocchino Maria Antonietta**, Libera professionista, Cagliari
- **Tomei Maria**, Libera professionista, San Raffaele Termini, Roma
- **Tranchina Laura**, ASST-Rhodense, Milano
- **Urbini Lara Enrica**, Istituto Auxologico IRCCS, Milano
- **Valazzi Benedetta**, Libera professionista / Libera professionista in convenzione AST Pesaro / AUSL Romagna
- **Venturino Gian Maria**, Studio Oculistica Venturino, Savona
- **Vico Pietro Paolo**, Studio Oculistico Vico - Humanitas Medical Care, Monza
- **Vincenti Patrizia**, Casa di Cura Nuova Itor, Roma
- **Zaccheddu Francesco**, Università di Sassari