

ZOOM

VET-CXL®: la nuova frontiera della terapia delle infezioni corneali



Storia del VET-CXL®

La fototerapia corneale, oggi meglio nota come VET-CXL®, è stata introdotta per la prima volta in medicina veterinaria da VISION ENGINEERING ITALY s.r.l. nel 2015.

VISION ENGINEERING ITALY s.r.l. è un'impresa italiana, fondata da un medico oculista ed un ingegnere elettronico biomedico, dalla cui esperienza nel campo della ricerca e sviluppo nel cross-linking corneale (CXL) con riboflavina e luce UV-A per la terapia del cheratocono scaturisce il VET-CXL®. L'idea di sperimentare l'innovativa procedura nasce infatti per risolvere il bisogno espresso dai ricercatori veterinari nel trattamento delle infezioni corneali che, per la scarsa efficacia dei trattamenti farmacologici, sono molto spesso causa di perdita di vista negli animali da compagnia e nei cavalli.

La progettazione del dispositivo UV-A Vetuvir® e della prima soluzione oftalmica di riboflavina 0.22%, Equirvis®, per il VET-CXL® è stata sin dal principio guidata dal rispondere al bisogno di curare in modo efficace, sicuro e minimamente invasivo, le infezioni corneali in ambito veterinario.

Il dispositivo UV-A Vetuvir®

Vetuvir® è l'unico dispositivo UV-A compatto progettato e fabbricato per il VET-CXL®. Il dispositivo possiede caratteristiche tecniche uniche che rendono semplice l'esecuzione della procedura in ogni condizione d'uso, sia in clinica che sul campo.

La radiazione luminosa UV-A è trasmessa in fibra ottica ed è focalizzata con precisione ed uniformemente su una un'area di 8 mm o 16 mm a seconda dell'adattatore ottico scelto per il trattamento di animali di piccola o grande taglia. L'intensità luminosa UV-A è selezionabile tra due modalità di densità di potenza: 10 mW/cm² e 30 mW/cm² a seconda dell'indicazione d'uso. L'elevata densità di potenza, 30 mW/cm², è utilizzata per il trattamento dell'ulcera corneale e del melting corneale. La densità di potenza di 10 mW/cm² è utilizzata per il trattamento coadiuvante delle erosioni corneali recidivanti, della cheratopatia bollosa e delle degenerazioni corneali. In entrambe le modalità di irradiazione, il dispositivo Vetuvir® spegne l'illuminazione UV-A quando si emette una dose di energia UV-A di 5.4 J/cm² sul tessuto corneale da trattare.

Ulteriore segno di distinzione di Vetuvir® è la pratica borsa che ne consente il trasporto agevole, l'uso sul campo e la custodia elegante.

La soluzione di riboflavina 0.22% Equirvis®

Equirvis® è una soluzione oftalmica a base di riboflavina 0.22% ad esclusivo uso in medicina veterinaria. E' una soluzione sterile confezionata in flacone da 3 ml. Equirvis® consente l'imbibizione omogenea e profonda dello stroma corneale garantendo la massima sicurezza del VET-CXL® anche per le ulcere corneali profonde. La concentrazione di riboflavina è elevata nella cornea dopo soli 10 minuti di applicazione.

La procedura VET-CXL®

Il VET-CXL® consiste nell'irradiazione UV-A della cornea dopo aver imbibito il tessuto con una soluzione oftalmica a base di riboflavina (vitamina B2) ad alta concentrazione.

La procedura ha una durata tra 13 e 19 minuti a seconda del protocollo di irradiazione UV-A. In caso di ulcera corneale, ad esempio, l'applicazione con Equirvis® ha durata di 10 minuti e l'illuminazione UV-A, con densità di potenza di 30 mW/cm², dura 3 minuti. In caso di trattamento di cheratopatia bollosa, l'applicazione con Equirvis® ha sempre una durata di 10 minuti, mentre l'illuminazione UV-A con densità di potenza di 10 mW/cm² dura 9

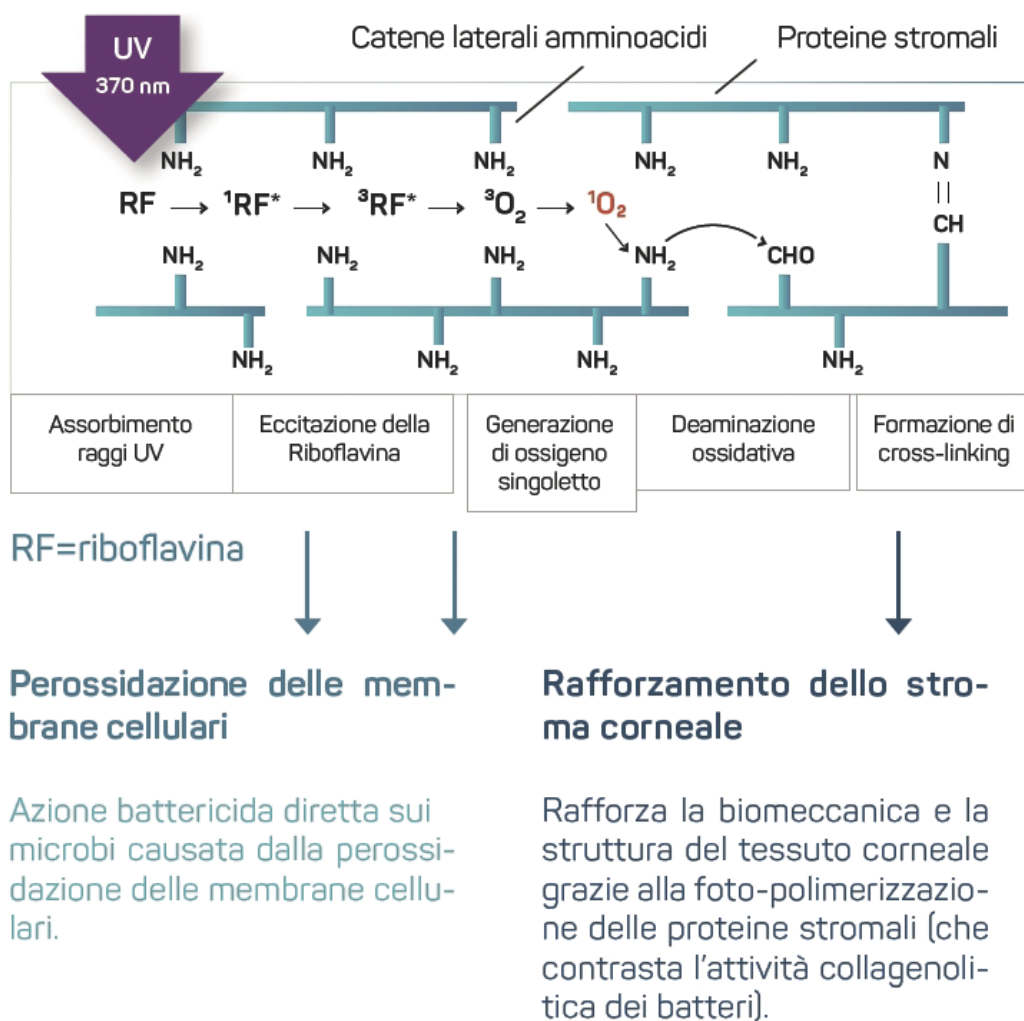


Figura 1 – Meccanismo d'azione del VET-CXL®

minuti. La breve durata del trattamento non consente l'esecuzione in sedazione senza intervenire con l'anestesia al paziente.

Meccanismo d'azione del VET-CXL®

La luce ultravioletta (UV-A) è una radiazione elettromagnetica con lunghezza d'onda più corta della luce visibile. In combinazione con sostanze fotosensibilizzanti, come la riboflavina, la radiazione UV-A innesca reazioni foto-ossidative che danneggiano i componenti cellulari. Queste reazioni generano nel tessuto corneale irradiato due principali meccanismi d'azione (figura 1): 1) la perossidazione delle membrane lipidiche e 2) la generazione di legami chimici tra le proteine stromali.

1. L'azione foto-chimica innescata dall'interazione dei raggi UV-A con la riboflavina è istantanea e agisce direttamente sui microrganismi mediante un meccanismo di lipo-perossidazione delle membrane cellulari. Nessun microrganismo è immune alle reazioni foto-ossidative generate da raggi UV-A e dalla riboflavina, grazie ai quali si possono inattivare virtualmente tutti i microrganismi viventi, virus, batteri, funghi, clamidie e parassiti.

2. La generazione di nuovi legami chimici covalenti tra le proteine stromali è il meccanismo più noto del cross-linking (dall'inglese "legame crociato"). Questo meccanismo è alla base del rafforzamento della struttura stromale e del ripristino della trasparenza del tessuto corneale dopo il VET-CXL®.

Evidenze cliniche e scientifiche sull'efficacia del VET-CXL®

Il protocollo VET-CXL® nasce dalla ricerca applicata di VISION ENGINEERING ITALY s.r.l. sull'interazione della luce UV-A con la cornea imbibita di riboflavina per applicazioni cliniche in medicina veterinaria. La validazione dell'efficacia di VET-CXL è stata inizialmente confermata in studi pre-clinici, i cui risultati principali sono

stati pubblicati su riviste scientifiche specialistiche.^{1,2,3} Il protocollo VET-CXL®, ad alta irradiazione UV-A, ha dimostrato di ripristinare, in modelli di ulcera corneale profonda, la fisiologica microstruttura dello stroma corneale ripristinando la trasparenza del tessuto.

La sicurezza e l'efficacia del protocollo VET-CXL® è stata confermata in uno studio clinico randomizzato controllato multi-centrico ("VEI_vet01").^{4,5} Scopo dello studio è stato quello di valutare il tempo di guarigione, misurato come fluorescenza negativa dell'epitelio corneale, in pazienti (cani e cavalli) con diagnosi di ulcera corneale settica. Ogni paziente arruolato è stato randomizzato a ricevere il VET-CXL® (30 mW/cm² per 3 minuti dopo applicazione di riboflavina) o la terapia farmacologica antimicrobica topica basata sull'antibiogramma. Sono stati arruolati 44 pazienti, di cui 27 hanno ricevuto il VET-CXL® e 17 la terapia topica antimicrobica; tutti pazienti, eccetto 1 nel gruppo



Figura 2 – Cane Shitzu di 5 anni di età con diagnosi di ulcera corneale settica, positiva a *Staphylococcus* spp e *Enterococcus* spp. A) Prima del trattamento VET-CXL®. B) Il primo giorno postoperatorio. Si nota la notevole neovascolarizzazione perilesionale. C) 10 giorni dopo il trattamento. L'ulcera è in via di completa guarigione D) 20 giorni dopo il trattamento. L'ulcera è completamente cicatrizzata. Nessuna terapia topica farmacologica è stata applicata nel periodo postoperatorio. Nel corso delle settimane successive alla guarigione epitelio-stromale della lesione ulcerativa, il tessuto corneale ripristina gradualmente la propria fisiologica trasparenza. Immagini cortesia del Dr. A. Marchegiani (Univ. Camerino, studio clinico VEI_vet01).

della terapia topica antimicrobica, hanno concluso lo studio.

Il VET-CXL® ha dimostrato di essere efficace nel 96% dei casi trattati (26/27); nessun paziente ha ricevuto alcuna terapia postoperatoria, quali antimicrobici topici; 1 caso (positivo all'aspergillo) ha avuto una perforazione corneale al 21° giorno dopo il trattamento. Il tempo medio di guarigione dell'ulcera corneale è stato di 16.9 ± 8.4 giorni. Nel gruppo di studio della terapia topica antimicrobica, solo 2 pazienti (12% di efficacia; tempo di guarigione medio: 21.0 ± 15.6 giorni) sono guariti, mentre 3 pazienti hanno avuto una perforazione corneale; i restanti 11 pazienti di questo gruppo, non dimostrando alcun miglioramento clinico dopo 14 giorni di terapia, sono stati trattati, come da protocollo, con il VET-CXL®; tutti gli 11 casi (100%) sono completamente guariti a 16.5 ± 6.1 giorni dal trattamento con Vetuvir® senza necessità di aggiungere alcuna terapia topica dopo la procedura, tranne in un caso molto complicato (positivo a *Aspergillus flavus*, *Alternaria* spp, *Enterobacter*, *E. coli* ed *E. coli* emolitico) che ha ricevuto un antibiotico topico.

In base ai risultati dello studio controllato e dalle crescenti evidenze cliniche, il VET-CXL® rappresenta un'opzione terapeutica valida, come trattamento primario, per accelerare la guarigione delle ulcere corneali con la completa risoluzione clinica di queste gravi patologie infettive (figura 2). Il VET-CXL® ha altresì dimostrato di essere efficace nei casi che non rispondono ai farmaci antimicrobici per uso topico. Sempre più spesso, infatti, le terapie farmacologiche attualmente disponibili non garantiscono la risoluzione della malattia a causa del ritardo della diagnosi, della mancanza di antibiogramma, della ridotta compliance alla terapia da parte dei pro-



Equirvis è l'unica soluzione oftalmica di riboflavina ad esclusivo uso veterinario per il VET-CXL.

prietari e del fenomeno della resistenza agli antibiotici. Il VET-CXL® invece non induce resistenza, è efficace con una sola seduta di trattamento ed è efficace anche in casi di ulcera cronica.

Vantaggi clinici del VET-CXL®

I principali vantaggi del VET-CXL® e del suo meccanismo d'azione per il trattamento delle ulcere corneali settiche rispetto alla terapia antimicrobica topica sono molteplici:

- meccanismo d'azione foto-chimico;
- non selettivo;
- non induce resistenza agli antibiotici;
- rinforza la struttura corneale;
- ripristina la fisiologica trasparenza della cornea;
- efficace con una sola seduta di trattamento di pochi minuti.

Bibliografia

1. Lombardo M et al.. Interaction of ultraviolet light with the cornea: clinical implications for corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(2):446-459.
2. Lombardo M, Lombardo G. Non-invasive and real time assessment of riboflavin consumption in standard and accelerated corneal cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2019;45(1):80-86.
3. Perazzi A et al. An assay system to evaluate riboflavin/UV-A corneal phototherapy efficacy in a porcine corneal organ culture model. *Animals* 2020;10(4). pii: E730.
4. Marchegiani A et al. Corneal phototherapy for the treatment of deep septic corneal ulcer in dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2019; E81-E89.
5. Marchegiani A et al. A. Efficacy of riboflavin/UV-A corneal phototherapy as stand-alone treatment for ulcerative keratitis in horses. *Czech Academy of Agricultural Sciences*; 2021 in print.

Redatto da: Dr. Marco Lombardo
Ing. Giuseppe Lombardo
Vision Engineering Italy s.r.l.