



Non perdiamo di vista il Dry Eye



Raccomandazioni per il trattamento e la gestione della DED: Focus su Trealosio, Acido ialuronico e NAAGA



Malattia dell'occhio secco: fattori fisiopatogenetici e di mantenimento

La **malattia dell'occhio secco** (*Dry Eye Disease-DED*) è una condizione oculare comune con una prevalenza fino al 50% nella popolazione adulta.¹

Si tratta di un disturbo della funzione visiva che può diventare invalidante, con peggioramento della **qualità della vita ed un impatto socio-economico significativo**.¹

Ogni tipologia di secchezza oculare, in qualunque modo abbia avuto esordio, risulta in un pathway finale comune, in cui i seguenti elementi creano un **circolo vizioso**:²

- instabilità del film lacrimale
- iperosmolarità (lacrime e cellule)
- apoptosi a livello di congiuntiva e cornea
- infiammazione della superficie oculare.

La disfunzione delle ghiandole di Meibomio/blefarite ed una compromissione delle fibre nervose possono provocare un'ulteriore esacerbazione della malattia.¹

In generale, il trattamento della DED dovrebbe **ristabilire e mantenere l'omeostasi** del sistema della superficie oculare, interrotta dal circolo vizioso della secchezza (**Figura 1**).^{1,2}

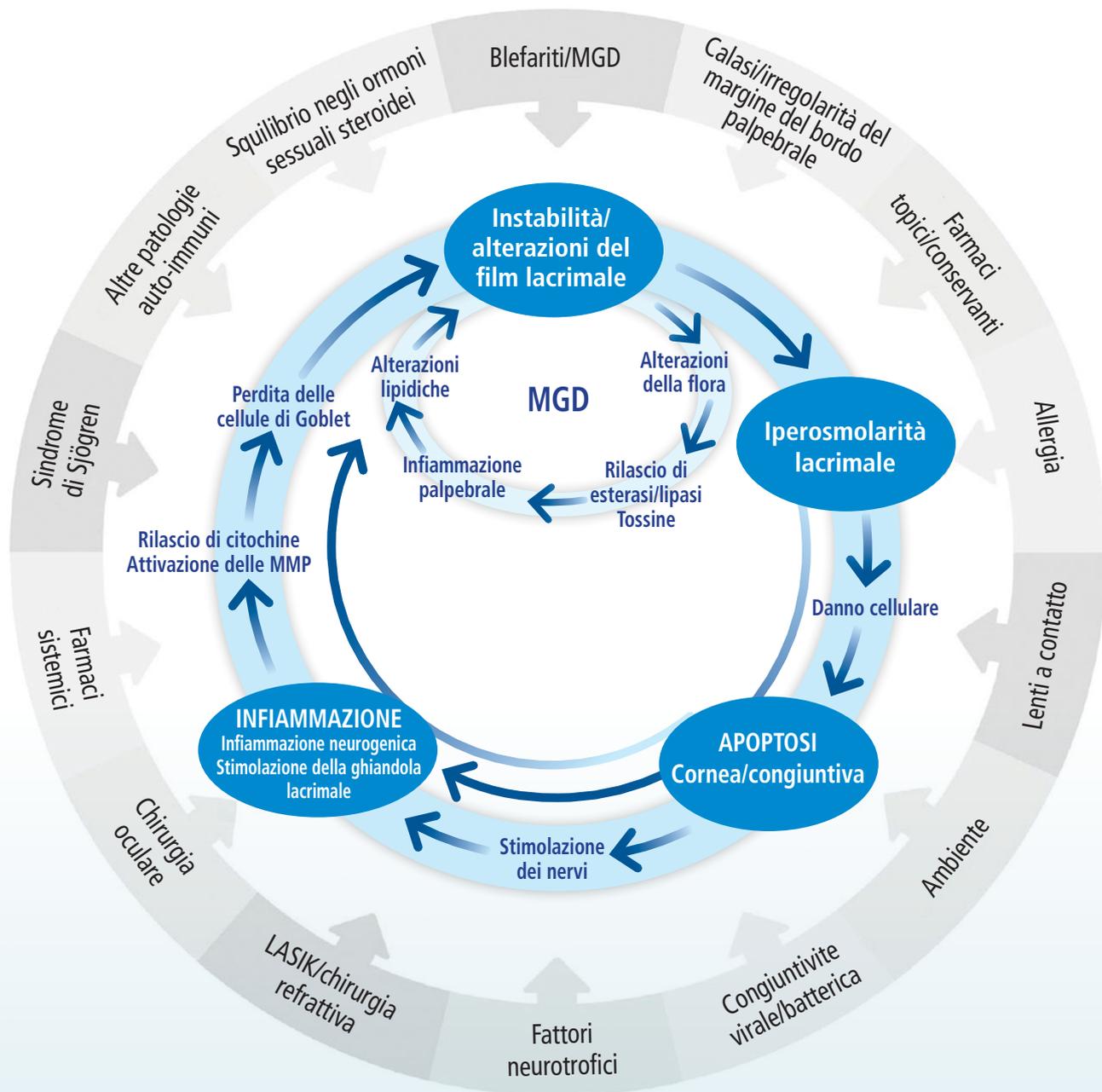


Figura 1. Schema del circolo vizioso nella fisiopatogenesi della secchezza oculare. *Riproduzione grafica della Fig. 1 della ref. 2.* MGD: disfunzione delle ghiandole di Meibonio; MMP: metalloproteinasi di matrice.



Terapia dell'occhio secco e nuove prospettive

L'obiettivo della terapia dell'occhio secco è quello di ripristinare e mantenere l'omeostasi della superficie oculare, al fine di ridurre al minimo i segni clinici e il danno alla superficie oculare a lungo termine, nonché massimizzare la funzione visiva e la qualità di vita dei pazienti.³ Per ristabilire l'omeostasi della superficie oculare, il trattamento dell'occhio secco deve poter interrompere il "CIRCOLO VIZIOSO" dell'infiammazione cronica e del danno oculare.⁴

L'infiammazione contribuisce in modo importante al circolo vizioso della DED ed è spesso il fattore che determina la cronicizzazione della malattia; pertanto, il controllo dell'infiammazione è fondamentale per prevenire e trattare la DED cronica.¹

Un altro aspetto chiave della terapia della DED è la protezione dell'epitelio, necessaria ad interrompere il circolo vizioso sostenuto dalle citochine pro-infiammatorie prodotte durante il danno epiteliale.¹

L'attuale **gestione della DED** si basa in gran parte **sull'impiego di un'ampia gamma di lacrime artificiali** (colliri, soluzioni fluide o gel oftalmici) a base di **acido ialuronico**, **considerate il gold standard** per il trattamento della superficie oculare.⁵

L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano fortemente idrofilo, non solfatato, disaccaride, con un peso molecolare compreso tra <100 e >1.000 kDa, presente naturalmente nel corpo umano. Attualmente è considerato un componente essenziale nelle formulazioni lacrimali, poiché **aumenta la viscosità, migliora il tempo di ritenzione e ottimizza l'idratazione e la lubrificazione della superficie oculare**.¹ Molte lacrime artificiali sono a base di solo acido ialuronico e mirano quindi ad idratare e lubrificare, condizioni tuttavia necessarie ma non sufficienti per una gestione terapeutica della DED.

La gestione della DED richiede infatti spesso un approccio più completo e in grado di agire su tutte le componenti del circolo vizioso, raggiungibile adesso grazie alla recente introduzione di **lacrime artificiali avanzate**.

Una di queste molecole è il trealosio, **un disaccaride in grado di proteggere la vitalità cellulare stimolando l'autofagia, e riducendo l'apoptosi innescata dallo stress osmotico** e grazie a queste proprietà, il trealosio aiuta la gestione dell'iperosmolarità lacrimale, e favorisce l'interruzione del circolo vizioso della fisiopatologia della DED descritta in precedenza.⁵

Oltre all'azione citoprotettiva, il trealosio svolge un'attività **antiossidante e riparatrice** dell'epitelio oculare.⁶

Studi recenti hanno dimostrato che il trealosio protegge le membrane cellulari e le proteine labili dai processi di denaturazione conseguenti alle condizioni di secchezza e di stress ossidativo.⁷

Un altro importante aspetto da prendere in considerazione è la gestione dell'infiammazione, che svolge un ruolo chiave nel circolo vizioso alla base della DED. Una molecola recentemente introdotta in tal senso è l'acido **N-acetil-aspartil-glutammico (NAAGA)**. Si tratta di un dipeptide amino-coniugato, naturalmente presente nel tessuto nervoso dei Vertebrati superiori, che ha la capacità di agire a diversi livelli della risposta infiammatoria con un meccanismo non corticosteroidico, ed in particolare inibendo:

- l'attivazione del sistema del complemento,
- la produzione di mediatori infiammatori
- l'espressione delle molecole di adesione superficiale degli eosinofili
- la degranolazione dei mastociti.⁸

Le proprietà antinfiammatorie del NAAGA nel contesto della DED e la sua efficacia sono state dimostrate in uno studio pilota di fase III, multicentrico, condotto in 53 pazienti con secchezza oculare moderata, i quali sono stati trattati con NAAGA senza conservanti (4-6 gocce/die nel 1° mese e 3-4 gocce/die durante il 2° e 3° mese) o con NaCl 0,9% senza conservanti. **Lo studio ha documentato una riduzione significativa dell'espressione del marker infiammatorio HLA-DR nei soggetti trattati con NAAGA, accompagnata da un miglioramento della superficie oculare e del discomfort in generale**.⁹

L'efficacia del NAAGA nella DED è stata dimostrata anche in uno studio retrospettivo

che ha coinvolto 86 soggetti con diagnosi di DED e trattati con NAAGA senza conservanti (4 gocce/die) in confronto con ciclosporina A 0,05% (2 gocce/die).¹⁰ **Nel gruppo trattato con NAAGA si è osservato un miglioramento significativo dei parametri della secchezza oculare già dopo 1 mese** (Tear Break-up Time, $p < 0,001$) rispetto alla ciclosporina A. Dopo 1 mese di trattamento con NAAGA era osservabile anche un miglioramento significativo della disfunzione delle ghiandole di Meibomio (MGD), in particolare del punteggio relativo all'anormalità del margine palpebrale, rispetto alla ciclosporina A ($p < 0,001$). Nell'arco dei 3 mesi di trattamento, NAAGA si è associato a punteggi VAS e OSDI più bassi e con miglioramenti significativi nei sintomi oculari e nel comfort generale. I dati di questo studio hanno indicato, pertanto, che la risposta al trattamento col **NAAGA è stata più rapida ed i pazienti hanno mostrato più comfort rispetto al gruppo trattato con ciclosporina A.**¹⁰



Benefici dei 3 principi attivi insieme nella formulazione in collirio

Recentemente è stata introdotta nel mercato una lacrima artificiale caratterizzata da una nuova formulazione **senza conservanti a base di acido ialuronico (HA) 0,15%, trealosio 3% e NAAGA 2,45%.**⁸

Uno studio multicentrico ha valutato l'efficacia e la sicurezza di questa formulazione, somministrata da 3 a 6 volte al giorno (in ciascun occhio) per 42 giorni in pazienti affetti da DED da moderata a severa.⁸

I risultati ottenuti hanno dimostrato **miglioramenti rapidi** (dopo 14 giorni), **duraturi** (fino a 42 giorni) e **significativi dei segni e dei sintomi dell'occhio secco**: in particolare è stata osservata una **marcata riduzione della sintomatologia oculare nell'arco dei 42 giorni** (variazione media VAS: -55,9 mm; $p < 0,001$), che è stata accompagnata da una variazione media del punteggio OSDI pari a -44,6 ($p < 0,001$) e da una **sensazione di sollievo nell'82% dei casi**. I miglioramenti hanno interessato tutti i sintomi oculari (bruciore/irritazione, sensazione di "occhio secco"; dolore, sensazione di corpo estraneo, prurito), e **l'iperemia congiuntivale con riduzione statisticamente significativa unito ad un'ottima tollerabilità.**⁸

Attraverso la combinazione di 3 molecole con diverse modalità d'azione in un'unica soluzione, sono stati associati **l'effetto lubrificante dell'HA, gli effetti bioprotettori e osmoprotettivi del trealosio e le proprietà antinfiammatorie di NAAGA**, con la possibilità di interrompere a diversi livelli il circolo vizioso della DED.⁸

BIBLIOGRAFIA

1. Aragona P et al. Modern approach to the treatment of dry eye, a complex multifactorial disease: a P.I.C.A.S.S.O. board review. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(4):446-453.
2. Baudouin C, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: Proceedings of the *OCEAN* group meeting. *The Ocular Surface* 2013; 11(4) 246-258.
3. Sheppard J et al. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Ann Med* 2023; 55(1): 241-252.
4. Barabino S et al. Dry eye disease treatment: the role of tear substitutes, their future, and an updated classification. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 8642-8652.
5. Chiambaretta F et al. A randomized, controlled study of the efficacy and safety of a new eyedrop formulation for moderate to severe dry eye syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(1):1-9.
6. Laihia J et al. Trehalose for Ocular Surface Health. *Biomolecules* 2020;10(5):809. Published 2020 May 25.
7. Luyckx J et al. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 577-581.
8. El Fekih L et al. Successful management of dry eye disease with a new eye drop formulation combining hyaluronic acid, trehalose, and N-acetyl-aspartyl-glutamic acid (NAAGA). *J Fr Ophtalmol.* Published online June 4, 2024.
9. Brignole-Baudoin F et al. Evaluation de l'efficacité du NAAGA dans la sécheresse oculaire. *JFO* 2009; 32: 613-620.
10. Shin D et al. Comparison of treatment effects between 4.9% NAAGA and 0.05% Cyclosporine A eye drops in Dry Eye patients. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2022; 260 (10): 3285-3291.