



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
CHERATOCONO
Malattia Rara

CODICE
RF0280

26/07/2022

***Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute ed
il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale***

INDICE

1. CHERATOCONO: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI.....	3
2. OBIETTIVI DEL PDTA	7
3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI.....	7
4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO	9
5. PERCORSO TERAPEUTICO	12
6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA.....	20
7. TELEMEDICINA.....	20
8. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA	20
9. ESENZIONE	21
10. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA	21
11. GRUPPO DI LAVORO PER STESURA PDTA CHERATOCONO.....	22
12. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA.....	24
13. BIBLIOGRAFIA	25
14. SITOGRAFIA.....	34

Allegato A: PRESIDII DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

1. CHERATOCONO: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI

DEFINIZIONE

Il Cheratocono (CHC), la più comune ectasia primitiva non infiammatoria della cornea, è contraddistinto da una progressiva deformazione bilaterale, spesso asimmetrica, la quale determina uno sfiancamento e un assottigliamento che possono evolvere fino a causare una protrusione corneale. L'assottigliamento, di solito localizzato nella zona infero-temporale o in quella centrale, è stato descritto anche con localizzazione superiore. Sebbene questa degenerazione possa provocare variazioni dello spessore e della superficie corneale posteriore, le modifiche rifrattive, come la comparsa di difetti miopici ed astigmatici, sono principalmente secondari alla distorsione della superficie corneale anteriore.

L'età di insorgenza del CHC può variare; classicamente l'esordio avviene durante la prima pubertà e progredisce fino alla terza-quarta decade, per poi arrestarsi. Sono descritte raramente forme ad esordio più tardivo (terza-quarta decade).

L'insorgenza in età adolescenziale è più frequentemente associata all'evoluzione della malattia verso gli stadi più avanzati, con maggiore probabilità di dover ricorrere ad un intervento chirurgico.

Con l'evoluzione delle strumentazioni a disposizione, numerose classificazioni sono state proposte per il cheratocono, a seconda dei parametri utilizzati e delle apparecchiature impiegate.

La classificazione maggiormente utilizzata è quella di Amsler-Krumerich, che prevede 4 stadi:

- **Stadio 1**

- sfiancamento eccentrico;
- cheratometria media inferiore a 48.00 D;
- miopia e astigmatismo inferiori a 5.00 D.

- **Stadio 2**

- cheratometria media compresa tra 48.00 e 53.00 D;
- miopia e astigmatismo compresi tra 5.00 e 8.00 D;
- assenza di cicatrice e strie;
- pachimetria nel punto più sottile maggiore di 400 microns.

- **Stadio 3**

- cheratometria media compresa tra 53.00 e 55.00 D;
- miopia e astigmatismo compresi tra 8.00 e 10.00 D;
- assenza di cicatrice e strie;
- pachimetria nel punto più sottile compresa tra 300 e 400 microns.

- **Stadio 4**

- cheratometria media superiore a 55.00 D;
- rifrazione non misurabile;
- presenza di cicatrice e/o strie;
- pachimetria nel punto più compresa tra 200 e 300 microns.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza del cheratocono è di circa 1/2.000 per anno, con una prevalenza di 55/100.000. Sebbene la maggior parte dei casi sia sporadica, esistono forme familiari.

EZIOLOGIA

La causa del CHC appare sconosciuta, tuttavia varie osservazioni suggeriscono che lo sviluppo della malattia sia multifattoriale. Sebbene i fattori ambientali siano stati imputati quali responsabili dell'inizio della malattia, vi sono molte evidenze che indicano che è la componente genetica a giocare un ruolo determinante (storia familiare positiva nel 6 - 10% ed elevata frequenza nei gemelli monozigoti). Tuttavia, anche se è stato

dimostrato che la malattia mostra una trasmissione familiare, la maggioranza dei casi si presenta isolata.

Il CHC ereditario presenta una trasmissione dominante o recessiva con penetranza incompleta ed una espressività variabile. In anni recenti, alcuni autori hanno proposto che i geni VSX1 e SOD1 siano la causa del CHC, ma queste ipotesi non sono state dimostrate successivamente. È stato ipotizzato un ruolo delle mutazioni dei geni COL4A3 e COL4A4 nella patogenesi del CHC. L'analisi dei due geni non ha evidenziato mutazioni correlate alla malattia, ma sono stati evidenziati specifici genotipi di sette polimorfismi (P141L, D326Y e G895G nel gene COL4A3 e P482S, M1327V; V1516V e F1644 nel gene COL4A4) che sono significativamente associati al CHC nelle forme dominanti o recessive. Sono descritte, inoltre, differenze nell'espressione del collagene tipo IV in dati già pubblicati sull'instabilità cromosomiale nelle regioni in cui questi geni analizzati erano mappati. I dati ricavati indicano una probabilità di correlazione tra alcuni polimorfismi e CHC.

Pur essendo, nella maggior parte dei casi, il CHC una patologia isolata, è riportata un'associazione con alcune patologie oculari come l'amaurosi di Leber e alcune sistemiche come la sindrome di Down, la sindrome di Turner, la sindrome di Ehlers-Danlos, la sindrome di Marfan, l'osteogenesi imperfetta, il prolasso della mitrale, l'atopia. Numerosi studi, inoltre, hanno dimostrato l'associazione dell'insorgenza della patologia con lo strofinamento oculare.

DIAGNOSI

La diagnosi di cheratocono parte da un sospetto consequenziale ad una visita oculistica completa e può essere confermato attraverso vari esami strumentali.

Tra gli strumenti diagnostici a disposizione, la tomografia corneale è fondamentale per determinare una diagnosi di certezza di CHC, in quanto è in grado di evidenziare sia le anomalie della superficie anteriore, sia di quella posteriore, che dello spessore corneale.

Poiché il cheratocono presenta caratteristiche evolutive, al fine di evitare errori nella diagnosi e la messa in pratica di procedure terapeutiche non appropriate, è necessaria una valutazione nel tempo per la corretta identificazione della patologia. Ciò è

particolarmente importante nei soggetti più giovani, in età prepuberale o adolescenziale, in cui la fisiologica evoluzione legata alla crescita potrebbe mimare alcuni aspetti patologici del CHC.

Per non ritardare la tempestiva applicazione delle procedure terapeutiche disponibili, è opportuno verificare l'evoluzione del quadro clinico entro 3 mesi nei soggetti con età inferiore ai 18 anni ed entro 6 mesi nei soggetti con età superiore ai 18 anni.

E' di notevole importanza inoltre definire il concetto di stabilità e quello di progressione nella gestione del cheratocono.

A causa delle continue e recenti innovazioni tecnologiche, è difficile avere indicazioni unanimemente condivise, ma è possibile stabilire alcuni principi base, ossia se due o più delle circostanze di seguito descritte si verificano entro 6-12 mesi il cheratocono è da considerarsi progressivo:

- aumento di curvatura del meridiano più piatto > di 1 diottria;
- aumento di curvatura del meridiano più curvo > di 1 diottria;
- aumento della cheratometria media > di 0.75 diottrie;
- aumento del potere corneale all'apice > di 1 diottria;
- riduzione dello spessore corneale misurato nel punto più sottile > del 2%.

Nella diagnosi differenziale del CHC rientrano tutte quelle condizioni che determinano anomalie della morfologia corneale e, in particolare, uno sfiancamento e/o assottigliamento del tessuto.

Tali condizioni sono: la degenerazione marginale pellucida, la degenerazione di Terrien, anomalie temporanee della superficie anteriore corneale indotta dalle lentine a contatto (warping corneale), l'astigmatismo irregolare congenito, il cheratocono frustro (non evolutivo), il cheratoglobulo e le ectasie secondarie della cornea.

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- migliorare la capacità di diagnosi del cheratocono, con particolare riferimento alle forme più precoci;
- migliorare la gestione del paziente con cheratocono, attraverso l'indicazione delle terapie più appropriate e delle modalità di accesso alle stesse;
- migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da cheratocono.

Tali finalità si inseriscono nel contesto degli obiettivi comuni a tutti i PDTA come indicati nell'allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania:

- eliminare o quantomeno contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriatezza nell'offerta assistenziale;
- assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
- ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
- migliorare gli esiti delle cure;
- eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Il presente PDTA, in assenza di linee guida disponibili sia a livello nazionale che internazionale, è stato elaborato sulla base delle indicazioni prodotte dalle principali società scientifiche di riferimento (Società Oftalmologia Italiana, American Academy of Ophthalmology), tenendo in considerazione le più importanti e recenti evidenze scientifiche pubblicate sulle principali riviste internazionali di oftalmologia.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

Facendo riferimento ai dati epidemiologici disponibili, con una prevalenza approssimativa di 55/100.000 abitanti, si stima che nella regione Campania (5.839.000

abitanti) ci siano più di 3.200 pazienti affetti da cheratocono. In base a questo considerevole dato numerico e, tenendo conto delle potenziali evoluzioni e sequele della patologia, si propone di:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta. Inoltre, sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta nonché lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni centro di riferimento conta su un team multidisciplinare, i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente.
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel PDR, il disease manager si occuperà di informare il paziente dei successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale/ pediatri di libera scelta.
4. Migliorare i rapporti con le associazioni dei pazienti al fine di diffondere il PDTA in maniera capillare, rendendo più informato il maggior numero di persone possibile.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1. Risorse logistiche: ambulatori dedicati, attrezzati con apparecchiature diagnostiche aggiornate con indicazioni precise per accedere all'ambulatorio.
2. Risorse tecnologiche: supporti e sistemi informatici per le prenotazioni e la registrazione delle stesse e per la comunicazione tra i diversi centri.
3. Risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero

da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali autorizzate nel PTFP 2020/2022 o da autorizzare per il triennio 2021/2023.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

Percorso diagnostico

Il CASE MANAGER è rappresentato dal Medico di Medicina Generale (MMG) del paziente, dal Pediatra di libera scelta (PLS) nel caso di prima infanzia o dall'oculista del territorio che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, "sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico". Il DISEASE MANAGER è rappresentato dall'oculista specialista del Presidio di Riferimento che si occupa della specifica patologia.

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS e/o visita con specialisti non facenti parte della rete malattie rare: raccolta dell'anamnesi, valutazione clinica del paziente e rilevazione della presenza di segni e sintomi come:

- fotofobia;
- riduzione del visus;
- difficoltà di orientamento nello spazio;
- differenza nel visus tra i due occhi.

Posto il sospetto di malattia rara, il paziente accede al PDR con visita specialistica.

2. Il Disease Manager provvederà ad eseguire una visita oculista completa con anamnesi familiare, generale ed oculare.

Prescriverà inoltre, se confermato il sospetto di malattia rara, le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi con codice R99:

- cheratometria manuale o automatica*;

- autorefrattometria in miosi*;
- valutazione del visus senza correzione;
- valutazione del visus con massima correzione possibile;
- valutazione biomicroscopica della cornea e del segmento anteriore, anche con l'aiuto di coloranti vitali;
- esecuzione di tomografia corneale, esame dirimente per la diagnosi della malattia;
- misurazione dello spessore della cornea, pachimetria;
- valutazione della pressione intraoculare e delle proprietà biomeccaniche della cornea**;
- valutazione della superficie posteriore della cornea con tomografia corneale, se non eseguita durante la visita di primo livello;
- biomicroscopia endoteliale;
- valutazione aberrometrica;
- valutazione diametro pupillare*;
- microscopia confocale***;
- procedure diagnostiche sul film lacrimale propedeutiche alla prescrizione di lenti a contatto o alla valutazione dell'utilizzo delle stesse;
- nei casi di particolare difficoltà di inquadramento clinico e/o di gestione, inoltre, sarà valutata l'opportunità di avvalersi di specifiche consulenze di carattere genetico, immunologico o psicologico.

* La cheratometria manuale ed automatica, l'autorefrattometria in miosi, la valutazione diametro-pupillare sono da ricondurre, ai fini della loro prescrivibilità, alla valutazione del visus, così come da allegato 4 al DPCM 12 gennaio 2017.

** La valutazione della pressione intraoculare e delle proprietà biomeccaniche della cornea sono da ricondurre, ai fini della loro prescrivibilità, alla tonometria così come da allegato 4 al DPCM 12 gennaio 2017.

*** la microscopia confocale è da ricondurre, ai fini della prescrivibilità, alla biomicroscopia confocale, come da allegato 4 al DPCM 12 gennaio 2017.

3. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:
 - a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (RF0280);
 - b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multisistemico;
 - c. definire protocollo di terapia (Allegato B).
4. Successivamente il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato di Malattia Rara, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.
5. Il follow-up potrà essere eseguito presso i centri di riferimento, o, laddove indicato, nei centri di prossimità con specifica expertise collegati al centro di riferimento principale.

CRITERI DI ENTRATA: sospetto clinico di Cheratocono

Il paziente con sospetto di cheratocono viene indirizzato al PDR dove verrà seguito dal team multidisciplinare della struttura sia per la prima visita che per i follow up.

I componenti del team sono:

- oculista;
- ortottista;
- infermiere.

CRITERI di USCITA: stabilizzazione del quadro clinico

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il Presidio della rete in caso di stabilizzazione del quadro clinico. Il cheratocono è una patologia degenerativa il cui andamento, in termini di velocità di progressione, non è prevedibile.

Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal Disease Manager. Il follow-up potrà essere svolto da specialisti appartenenti al PDR o da specialisti territoriali presenti presso l'area geografica di provenienza del paziente, in stretto contatto con il Disease Manager del PDR. In caso di peggioramento del quadro clinico o di comparsa di complicanze, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il centro.

5. PERCORSO TERAPEUTICO

TRATTAMENTI NON CHIRURGICI

Lenti a contatto

Le forme fruste e lievi di CHC possono essere gestite tramite occhiali o lenti a contatto, migliorando efficacemente il visus del paziente. Anche queste forme, tuttavia, devono essere costantemente tenute sotto controllo per valutarne accuratamente l'evoluzione. È fondamentale, infatti, che il disease manager valuti costantemente la situazione clinica per valutare anche la tollerabilità del paziente alle lenti a contatto.

Le lenti a contatto morbide sono indicate nelle fasi iniziali della patologia o nelle forme non evolutive. Di solito sono tollerate molto bene e, grazie al continuo miglioramento delle geometrie utilizzate, sono in grado di assicurare un visus accettabile anche in occhi con astigmatismo elevato.

Le lenti rigide gas permeabili sono indicate in caso di difetti di curvatura corneale più marcati, sia per un migliore adattamento della lente alla superficie dell'occhio, sia per una migliore performance visiva.

Le lenti a contatto ibride sono una combinazione delle due tipologie appena menzionate: sono costituite da una parte centrale gas-permeabile, che permette una migliore correzione ottica e da una parte periferica idrofilica, che permette una migliore aderenza e tollerabilità.

Lenti sclerali sono lenti che poggiano sulla congiuntiva avvolgendo la cornea senza toccare l'apice corneale. Hanno la caratteristica di mantenere "intrappolata" una piccola quantità di film lacrimale tra la faccia posteriore della lente e la superficie oculare. Questo le rende adatte nei casi in cui ci sia un deficit del film lacrimale che impedisca l'utilizzo di lenti gas-permeabili e nei casi di difetti di curvatura importanti.

La prescrizione della lente a contatto deve essere sempre seguita da un appropriato follow up per evitare che si possano verificare fenomeni di intolleranza e/o infezioni. È importante, quindi, anche verificare il rapporto lente a contatto/ superficie oculare attraverso test strumentali e con coloranti vitali, al fine di evitare problematiche di questo tipo.

Si rimanda all'Allegato B.

TRATTAMENTI CHIRURGICI

Anche se è impossibile prevedere l'evoluzione della malattia, si può affermare che pazienti di età superiore ai 35 anni, che non mostrano variazioni topografiche significative per 2-3 anni, difficilmente presenteranno una progressione tale da necessitare un intervento chirurgico. Tale eventualità potrebbe verificarsi solo per l'insorgenza di intolleranza alle lenti a contatto, nel caso queste rappresentino l'unico presidio in grado di assicurare una correzione soddisfacente del difetto visivo.

Impianto di Anelli intrastromali (Intra corneal stromal rings, ICSR)

Gli anelli intrastromali sono piccoli inserti di materiale sintetico con forma arcuata, che vengono impiantati nella profondità dello stroma corneale per cercare di correggere le anomalie della curvatura e migliorare la rifrazione e il visus. L'utilizzo di questi dispositivi, dunque, non ha lo scopo di bloccare la progressione del CHC ma di migliorare il visus del paziente, anche se per una fase transitoria della patologia. Sono stati sviluppati ed utilizzati diversi tipi di ICSR per profilo geometrico e diametro.

Questa opzione terapeutica è da prendere in considerazione nel caso si verifichino le seguenti condizioni:

- acuità visiva con correzione <0.9;

- pazienti con stabilità rifrattiva e topografica confermata negli ultimi 12 mesi;
- allineamento assi rifrattivo e cheratometrico. Il meridiano meno curvo della cornea (K1) deve essere allineato con l'asse del cilindro rifrattivo (espresso come valore negativo). Quando il meridiano e l'asse formano un angolo compreso tra 0 e 15°, vengono considerati allineati;
- astigmatismo interno < 3 D;
- pachimetria corneale nella zona di impianto;
- assenza di leucoma corneale.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici, e antibiotici.

Cross-linking del collagene corneale (CXL)

Il cross linking (CXL) del collagene corneale con riboflavina e ultravioletti-A (UVA) è una nuova tecnica di rafforzamento del tessuto corneale che usa la riboflavina come foto sensibilizzatore e gli UVA per aumentare la formazione di legami covalenti inter e intra-fibrillari per ossidazione foto-mediata. Il trattamento di CXL ha l'effetto di ridurre la popolazione di cheratociti per apoptosi cellulare fino alla profondità di circa 300 micron, punto in cui è possibile evidenziare la presenza di una linea di demarcazione. Non sono stati evidenziati danni a carico di endotelio corneale e strutture oculari profonde quali cristallino e retina in occhi trattati con cross-linking, in cui la cornea aveva uno spessore minimo di 400 micron.

Lo scopo principale del CXL è quello di inibire la progressione dell'ectasia corneale caratteristica del CHC. Il primo protocollo di trattamento, ancora valido ed utilizzato, è stato introdotto nel 1997 ed impiegato in maniera standardizzata dal 2007. Più recentemente, sono state introdotte varianti a questo protocollo, ma la loro effettiva superiorità in termini di efficacia è ancora oggetto di studio.

a. Protocollo standard "Epitelium-off" (protocollo di Dresda):

in seguito all'applicazione di anestetico topico, l'epitelio corneale (diametro 8–9 mm) viene rimosso. Lo stroma corneale viene quindi saturato con una soluzione isotonica di riboflavina allo 0,1% e destrano al 20%, instillando una goccia ogni 2 minuti per 30 minuti. Dopo aver verificato con la lampada a fessura che è stata raggiunta la saturazione stromale completa, l'occhio viene quindi sottoposto a radiazione UVA a 5,4 J / cm² (3 mW / cm²) per 30 minuti. Infine, dopo questo trattamento, viene applicata una lente a contatto terapeutica e prescritta terapia con corticosteroidi topici e antibiotici.

Raccomandazioni per le modalità di esecuzione del CXL “Epi off” sono:

Indicazioni elettive al protocollo:

- Età 12-26 anni
- Progressione clinica e strumentale negli ultimi 6-12 mesi
- Spessore corneale > 400 micron in punto più sottile
- Assenza di opacità corneali
- Ectasie post LASIK

Indicazioni non elettive:

- Età 26-36 anni
- Curvatura corneale > 53-55 D
- Strie di Vogt
- Ametropia
- Intolleranza alle lenti corneali
- Peggioramento soggettivo non strumentalmente evidenziabile
- Melting corneale
- Degenerazione marginale pellucida in evoluzione.

Controindicazioni:

- Spessore corneale, al punto più sottile, di 400 micron
- Cicatrici corneali centrali
- Stabilità clinico strumentale
- Età > 40 anni
- Ridotta compliance del paziente
- Infezioni concomitanti e pregressa infezione erpetica
- Dry eye severo.

Grazie al continuo progresso tecnologico, è stato possibile sviluppare ulteriori protocolli terapeutici con nuove indicazioni. Tali protocolli prevedono l'utilizzo di apparecchiature in grado di variare la potenza di irradiazione fino ai 30 mW/cm² e la possibilità di scegliere selettivamente la zona da trattare. I nuovi protocolli sono utilizzati con indicazioni diverse rispetto a quello standard e sono selezionati in base alla valutazione complessiva della situazione clinica del paziente, che include non solo le caratteristiche del cheratocono, ma anche quelle relative alla collaborazione del paziente stesso. È compito del disease manager, dunque, selezionare il protocollo di trattamento, tra quelli che abbiano ricevuto una validazione scientifica, più adatto al singolo paziente, dopo aver valutato il quadro clinico.

b. Protocollo transepiteliale "Epi-on":

le interconnessioni tra le cellule epiteliali costituiscono una delle principali barriere alla penetrazione della riboflavina. Per questo motivo, per garantire l'efficacia della tecnica, l'epitelio viene rimosso. Questa procedura, tuttavia, rappresenta anche la causa della maggior parte delle complicanze che possono insorgere in seguito a trattamento CXL: dolore, ritardi nella rigenerazione dell'epitelio, infezione, visione offuscata, melting corneale, ecc. Per evitare queste complicazioni, negli ultimi anni diversi gruppi di ricerca hanno cercato di trovare tecniche alternative che permettessero all'epitelio corneale di rimanere intatto senza compromettere la penetrazione della riboflavina. Tra queste si annoverano:

- Modifica meccanica (rottura di Daya): si basa sull'utilizzo di uno strumento circolare con un diametro di 9 mm composto da 40 punti sottili equidistanti, con cui si creano piccoli pori nell'epitelio e attraverso i quali la riboflavina può raggiungere direttamente lo stroma corneale.
- Applicazione diretta: creazione di una tasca corneale attraverso la quale la riboflavina viene instillata nello stroma. Questa idea è stata utilizzata anche creando un tunnel intra-corneale che viene riempito di riboflavina.
- Iontoforesi: tecnica non invasiva in cui la mobilità degli ioni, indotta da un campo elettrico a bassa tensione, viene utilizzata per accelerare la penetrazione e aumentare le concentrazioni di riboflavina, riducendo così i tempi di trattamento e aumentando l'efficienza.

Anche in questo ambito sono state proposte delle innovazioni rispetto alle tecniche descritte, che comprendono l'utilizzo di riboflavina con diversa concentrazione e di riboflavina formulata in soluzioni ipo-osmolari per trattare cornee molto sottili. Tali innovazioni hanno prodotto risultati incoraggianti, anche se non vi sono unanimi pareri riguardo la maggiore efficacia di un protocollo rispetto agli altri. È, pertanto, compito del disease manager valutare accuratamente il quadro clinico, al fine di selezionare il protocollo che possa fornire i migliori risultati al paziente.

Anche se le indicazioni per il CXL sono state modificate con l'affermarsi di nuove strumentazioni diagnostiche e di innovazioni terapeutiche, è dimostrato che i migliori risultati si ottengono in pazienti con cheratocono in fase progressiva e con buona acuità visiva.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici e antibiotici.

Combinazione Crosslinking + impianto di anello intracorneale (ICRS):

Le due tecniche possono essere utilizzate in maniera combinata, in soggetti selezionati, al fine di arrestare la progressione della patologia e di assicurare un miglioramento della visione.

Indicazioni elettive al protocollo:

- Segni clinici di cheratocono progressivo
- Acuità visiva con correzione uguale o inferiore a 8/10
- Spessore corneale maggiore di 400 micron
- Intolleranza o scarsa motivazione a indossare lenti a contatto

Controindicazioni:

- Gravidanza e allattamento
- Pazienti con acuità visiva con correzione superiore a 8/10
- Spessore corneale inferiore a 400 micron
- Presenza di leucoma corneale.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici e antibiotici.

Combinazione Crosslinking + Laser ad eccimeri:

La possibilità di eseguire correzioni di difetti rifrattivi più complessi con i moderni laser ad eccimeri ha permesso la realizzazione di protocolli che sfruttino i vantaggi di questo tipo di trattamento, in associazione al crosslinking. Arrestare l'evoluzione del CHC, infatti, pur rivestendo un enorme significato dal punto di vista medico, può essere un risultato che non modifica la qualità della vita del paziente, quando è presente un astigmatismo irregolare che impedisce una buona visione. Per questo motivo, sono stati sviluppati protocolli combinati che prevedono di eseguire sia il CXL con lo scopo di "rinforzare" la cornea che un trattamento con laser ad eccimeri customizzato, PTK e/o PRK, per cercare di correggere il difetto di rifrazione. Tale trattamento è possibile solo nelle forme non avanzate della patologia. I risultati osservati in letteratura sono molto interessanti e le prospettive molto incoraggianti, se si esegue una rigorosa selezione del paziente e una stretta osservazione del protocollo adottato.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici e antibiotici.

Trapianto corneale

a. Cheratoplastica Perforante (CP):

La CP è una procedura ben standardizzata che può essere eseguita in pazienti con forme medie o gravi di CHC con presenza o meno di cicatrici centrali, intolleranti alle lenti a contatto. I pazienti con CHC hanno circa il 10-20% di possibilità di essere sottoposti a trapianto corneale nel corso della propria vita. Per la natura avascolare della cornea, il trapianto ha successo nel 93-96% dei casi. Bisogna ricordare che il trapianto corneale a tutto spessore altera la struttura complessiva e l'immunologia della cornea; tuttavia, grazie ai miglioramenti delle modalità di prelievo e conservazione delle cornee adottate dalle banche degli occhi e nelle tecniche chirurgiche, è possibile eseguire questo intervento con sempre meno disagio per il paziente. Anche se la vita media del lembo trapiantato è aumentata, il rischio cumulativo di rigetto a 10 anni rimane del 21%.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici e antibiotici.

b. Cheratoplastica lamellare profonda (CLP):

Rappresenta un'opzione chirurgica alternativa al trapianto a tutto spessore (CP).

Questo tipo di trapianto prevede l'innesto di tessuto eterologo costituito da stroma ed epitelio, lasciando lo strato endoteliale autologo in situ e riducendo, così, l'incidenza di rigetto. L'indicazione principale è, come nella cheratoplastica perforante, la progressione del cheratocono con calo del visus non correggibile con lenti a contatto, spessore corneale ridotto e/o presenza di cicatrici stromali, in cui l'endotelio corneale è integro.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici e antibiotici.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA

Il cheratocono non ha un carattere di emergenza/urgenza tale da richiedere accesso al Pronto Soccorso.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera del 12 gennaio 2021 n. 6, la Giunta Regionale ha definito le “Linee di indirizzo regionali sull’attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell’ambito del sistema sanitario regionale campano”. Con il medesimo provvedimento è stato previsto l’utilizzo della piattaforma SINFONIA, da parte delle aziende sanitarie, per tutte le attività (specialità assistenziali e servizi idonei) di Telemedicina in regione Campania, laddove l’indicazione risulti appropriata. Tale piattaforma non è mai comunque sostitutiva dell’atto medico (visita generale o specialistica).

Nell’applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per il Cheratocono (codice RF0280) le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed il Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l’art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

8. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA

Fase 1 – SOSPETTO CLINICO: % esecuzione di visita specialistica secondo le tempistiche del decreto 34, 08/08/2017 Regione Campania, B (Breve): entro 10 gg; D (Differibile): entro 30 gg. (Numero di pazienti con cheratocono diagnosticato dalla struttura / numero di pazienti con sospetto cheratocono afferenti alla struttura).

Fase 2 – PROCESSO/ITER DIAGNOSTICO: Rispetto delle tempistiche dell’esecuzione degli esami secondo il regime di assistenza. (Tempo medio di attesa previsto per

eseguire la visita in accordo con la specifica dell'impegnativa del MMG/PLS / tempo medio effettivo di attesa nell'esecuzione della visita stessa).

Fase 3 – DIAGNOSI: numero di pazienti con diagnosi di cheratocono / totale pazienti afferenti alla struttura per disturbi visivi.

Fase 4 – PRESA IN CARICO: percentuale di pazienti con sospetto cheratocono che vengono inviati presso il centro di riferimento con riduzione dei tempi diagnostici dall'esordio della sintomatologia, per la terapia: pazienti a cui viene prescritto un trattamento terapeutico / pazienti che effettivamente si sottopongono al trattamento terapeutico; per il follow-up: valori dell'acutezza visiva centrale, dell'astigmatismo, dello sfiancamento corneale, dello spessore corneale e della curvatura corneale complessiva prima della presa in carico / stessi valori misurati dopo la presa in carico.

Fase 5 - USCITA DEL PZ DALLA PRESA IN CARICO PRESSO IL PRD: pazienti con cheratocono che rispettano i controlli indicati presso la struttura / pazienti con cheratocono diagnosticato presso la struttura.

9. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante.

Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista dopo visita presso il PDR quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

10. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;

2. Criticità/ostacoli di organico: carenza di professionalità dedicate per la gestione dei casi clinici;
3. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;
4. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale);
5. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (oculista); formazione e aggiornamento del personale;
6. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG, PLS/specialista);
7. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

11. GRUPPO DI LAVORO PER STESURA PDTA CHERATOCONO

- Prof.ssa Francesca Simonelli, Direttrice dell'UOC Oculistica dell'AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli,
- Prof. Mario Bifani Sconocchia, Responsabile UOSD Servizio di Trapianti Corneali dell'AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli,
- Prof. Michele Lanza, UOC Oculistica dell'AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli,
- Prof. Fausto Tranfa, Referente UOC di Oftalmologia DAI Testa Collo dell'AOU Federico II di Napoli,

- Dott. Salvatore Troisi, Dirigente Medico titolare IAS – Patologie della Superficie Oculare UOC di Oftalmologia AORN San Giovanni di Dio e Ruggi D’Aragona di Salerno,
- Dott. Attilio Michele Varricchio, Responsabile UOSD Oculistica dell’AORN Sant’Anna e San Sebastiano di Caserta,
- Dott. Alfredo Venosa, Dirigente Responsabile UOSD Procedure Chirurgiche del Cheratocono dell’AORN dei Colli,
- Dott. Ciro Picardi, Responsabile della UOSD Oftalmologia dell’AORN Santobono – Pausilipon di Napoli.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli; Dott.ssa Chiara De Stasio; Dott.ssa Marialuisa Mazzella.

Tavolo Tecnico Malattie Rare: Prof. Generoso Andria, Prof. Andrea Ballabio, Dott. Angelo D’Argenzio, Dott.ssa Maria De Giovanni, Prof. Antonio Del Puente, Dott.ssa Maria Galdo, Prof. Giuseppe Limongelli, Dott. Orfeo Mazzella, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Prof. Giancarlo Parenti, Dott. Gaetano Piccinocchi, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Dott. Ugo Trama, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone, Dott. Carlo Vita.

UOD 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi: Dott. Ugo Trama, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Giulia De Marchi.

Direzione Generale Tutela della Salute - Staff funzioni di supporto tecnico operativo - Attività Consultoriali e Assistenza Materno Infantile: Dott. Pietro Buono.

Direzione Generale Tutela Della Salute: Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Barbara Morgillo.

12. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AO San Giuseppe Moscati, Avellino; AORN Santobono Pausilipon, Napoli; AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta; AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; AOU Federico II, Napoli; AORN Dei Colli, Napoli; AO San Pio-Rummo, Benevento.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente AO San Giuseppe Moscati, Avellino; Prof. Paolo Calabrò, referente AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta; Prof. Carmine Pecoraro, referente AORN Santobono Pausilipon, Napoli; Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Veronica Diana, referenti AORN Dei Colli, Napoli; Prof.ssa Annamaria Staiano referente AOU Federico II, Napoli; Dott.ssa Antonella Maisto, referente AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; Dott. Roberto della Casa, referente AO San Pio-Rummo, Benevento.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento; Dott. Antonio Orsi, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno.

Tavolo tecnico regionale per le malattie rare – malattie oculari:

Coordinatore: Prof.ssa Francesca Simonelli. Referenti: Dott.ssa Gaetana Cerbone; Dott. Gaetano Ferrannini; Dott. Attilio Varricchio; Dott. Alfredo Venosa; Prof. Fausto Tranfa; Dott. Ciro Picardi; Prof. Francesco Testa; Prof. Adriano Magli; Dott. Salvatore Troisi.

Associazioni: A.I.CHE., Forum Campano Associazioni Malattie Rare, CRAMCReD Cittadinanza Attiva, UNIAMO.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28:293-322;
2. Romero-Jimenez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Contact Lens and Anterior Eye* 2010; Aug;33(4):157-66 ;
3. Auffarth GU, Wang L., Volcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan topography system. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2000;26:222-28;
4. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv. Ophthalm.* 1998;42(4):297-319;
5. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2749-2757;
6. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg* 1989;5:400-408;
7. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1327-1335;
8. Keller PR, van Sarrloos PP. Perspectives on corneal topography: a review of videokeratoscopy. *Clin Exp Optom* 1997;80:1:18-30;
9. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JI, Elashoff J. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol* 1996;80(7):610-616;
10. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmol* 2004;11(3):440-446;
11. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutierrez R, Villa C, et al. Keratoconus-integrated characterisation considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(3):552-568;
12. Stabuc-Silih M, Ravnik-Glavac M, Gkavac D et Al. Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Mol. Vis.* 2009;15:2848-60;
13. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI et Al. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet.* 2000;93:403-09;

14. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol*. 2017 Nov-Dec;62(6):770-783;
15. Szczołka-Flynn LB, Patel SV. Menicon Z rigid gas permeable lenses for keratoconus and irregular corneas: a retrospective case series. *Eye Contact Lens*. 2008;34(5):254-6;
16. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of cross-linked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004 Jul; 29(1):35-40;
17. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D et Al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007;26(4):385-89;
18. Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf* 2013 Apr;11(2):93-108;
19. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2009 Aug;35(8): 1358-1362;
20. Hafezi F, Mrochen M, Iseli H, Seiler T. Collagen cross-linking with ultraviolet A and hypo-osmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009 Apr;35(4):621-624;
21. Hafezi F, Iseli HP. Pregnancy-related exacerbation of iatrogenic keratectasia despite corneal collagen cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2008 Jul;34(7):1219-1221;
22. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Nov 25;52(12):9048-9052;
23. Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatziofias Z, Hafezi F. The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. *Transl Vis Sci Technol* 2013 Nov;2(7):6;
24. Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea. *Cornea* 2011 Aug;30(8):917-919;
25. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, et Al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: Ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea*. 2007;26:390-97;
26. Hayes S, O'Brart DP, Lamdin LS, Douth J, Samaras K, Marshall J, Meek KM. Effect of complete epithelial debridement before riboflavin-ultraviolet—a corneal collagen cross-linking therapy. *J Cataract Refract Surg* 2008 Apr;34(4):657-66;

27. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007 Mar;26(4): 385-389. 10. Boxer Wachler BS. Corneal collagen cross-linking with riboflavin. *Cataract Refract Surg Today* 2005;1:73-74;
28. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal cross-linking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg* 2009 Mar;35(3):540-546;
29. Kissner A, Spoerl E, Jung R, Spekl K, Pillunat LE, Raiskup F. Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/Riboflavin corneal collagen cross-linking. *Curr Eye Res* 2010 Aug;35(8):715-721;
30. Daxer A, Mahmoud HA, Venkateswaran RS. Corneal cross-linking and visual rehabilitation in keratoconus in one session without epithelial debridement: new technique. *Cornea* 2010 Oct;29(10):1176-1179;
31. Meek KM, Hayes S. Corneal cross-linking—a review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013 Mar;33(2):78-93;
32. Jankov MR, Hafezi F, Beko M et Al. Corneal Cross-linking for the treatment of keratoconus: preliminary results. *Arq. Bras.Oftamol.* 2008;71:813-18;
33. Ertan A, Karacal H, Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs. *Cornea* 2009 Aug;28(7):719-723.;
34. Kymionis GD, Diakonis VF, Coskunseven E, Jankov M, Yoo SH, Pallikaris IG. Customised pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross-linking. *BMC Ophthalmol* 2009 Aug;9:10;
35. Kaya V, Utine CA, Yilmaz OF. Efficacy of corneal collagen cross-linking using a custom epithelial debridement technique in thin corneas: a confocal microscopy study. *J Refract Surg* 2011 Jun;27(6):444-450;
36. Wollensak G1, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet- A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003 Sep;29(9):1780-1785;
37. Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen cross-linking. *Acta Ophthalmol* 2009 Feb;87(1):48-51;
38. Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, Bovone C, Sparano C, Paradiso A, Baiocchi S, Caporossi A. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012 May;90(3):259-265;

39. Wollensak G, Mazzotta C, Kalinski T, Sel S. Limbal and conjunctival epithelium after corneal cross-linking using riboflavin and UVA. *Cornea* 2011 Dec;30(12):1448-1454;
40. Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, Portaliou D, Siganos C, Kozobolis VP, Pallikaris AI. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post-laser in situ keratomileusis ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2009 May;147(5):774-778;
41. Xia Y, Chai X, Zhou C, Ren Q. Corneal nerve morphology and sensitivity changes after ultraviolet A/riboflavin treatment. *Exp Eye Res* 2011 Oct;93(4):541-547;
42. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultra-violet-A-treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg* 2003 Sep;29(9):1786-1790;
43. Mazzotta C, Baiocchi S, Denaro R, Tosi GM, Caporossi T. Corneal collagen cross-linking to stop corneal ectasia exacerbated by radial keratotomies. *Cornea* 2011 Feb;30(2):225-228;.
44. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007 Dec;33(12):2035-2040;
45. Celik HU, Alagöz N, Yildirim Y, Agca A, Marshall J, Demirok A, Yilmaz OF. Accelerated corneal cross-linking concurrent with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2012 Aug;38(8):1424-1431;
46. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007 Aug;26(7):891-895;
47. Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, Limnopoulou AN, Kontadakis GA, Grentzelos MA. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011 Nov;152(5): 748-755;
48. Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza Puche AB, Marshall J. Outcomes of a new microwave procedure followed by accelerated cross-linking for the treatment of keratoconus: a pilot study. *J Refract Surg* 2012;28(11):787-793;
49. Ezzeldin M, Filev F, Steinberg J, Frings A. Excimer laser treatment combined with riboflavin ultraviolet-A (UVA) collagen crosslinking (CXL) in keratoconus: a literature review. *Int Ophthalmol*. 2020 Sep;40(9):2403-2412;
50. Bardan AS, Lee H, Nanavaty MA. Outcomes of Simultaneous and Sequential Cross-linking With Excimer Laser Surface Ablation in Keratoconus. *J Refract Surg*. 2018 Oct 1;34(10):690-696;

51. Piñero DP, Alió JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease—a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010 Mar;38(2): 154-167;
52. Pesando PM, Ghiringhello MP, Di Meglio G et Al. Treatment of keratoconus with Ferrara ICRS and consideration of the efficacy of the Ferrara nomogram in a 5-year follow-up *Eur J Ophthalmol* 2010 Sep-Oct;20(5):865-73;
53. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(8):1117-1122;
54. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009 Dec;35(12):2084-2091;
55. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):775-779;
56. Ertan A, Kamburoglu G. Intacs implantation using femtosecond laser for management of keratoconus: comparison of 306 cases in different stages. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(9):1521-1526;
57. Shabayek MH, Alió JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmol* 2007;114(9):1643-1652;
58. Alió JL, Piñero DP, Söğütlü E, Kubaloglu A. Implantation of new intracorneal ring segments after segment explanation for unsuccessful outcomes in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(8):1303-1310;
59. Miranda D, Sartori M, Francesconi C, Allemann N, Ferrara P, Campos M. Ferrara intrastromal corneal ring segments for severe keratoconus. *J Refract Surg* 2003;19(6):645-653;
60. Peña-García P, Alió JL, Vega-Estrada A, Barraquer RI. Internal, Corneal and refractive astigmatism as prognostic factor for ICRS implantation in mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(10):1633-1644;
61. Piñero DP, Alió JL, Teus MA, Barraquer RI, Uceda-Montañés A. Modeling the intracorneal ring segment effect in keratoconus using refractive, keratometric, and corneal aberrometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Nov;51(11):5583-5591;
62. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montanes A. Outcomes analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol* 2013;155(3):575-584;

63. Bedi R, Touboul D, Pinsard L, Colin J. Refractive and topographic stability of intacs in eyes with progressive keratoconus: five-year follow-up. *J Refract Surg* 2012 Jun;28(6):392-396;.
64. Boxer Wachler BS, Chandra NS, Chou B et Al. Intacs for keratoconus. *Ophthalmology* 2003;110:1031-40;
65. Coskunseven E, Jankov MR, Hafezi F. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 2009;35(12).2084-91;
66. Ing JJ, Ing H, Nelson GR et Al. Ten year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998;105:1855-65;
67. Fogla R, Padmanabhan P. Results of Deep Lamellar Keratoplasty Using the Big-bubble Technique in Patients With Keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;141(2):256;
68. Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty-surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of the Descemet's membrane. *Cornea* 2002;21:374-83;
69. Archila EA. Deep lamellar keratoplasty for dissection of host tissue with intrastromal air injection. *Cornea* 1985 1984-3:217-18;
70. Shimmura AS, Tsubota K. Deep lamellar keratoplasty. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;141(2):352-53;
71. Hansen DW. Evaluating the eye with corneal topography. *Contact Lens Spectrum* 2003;18(8):27-32;
72. Tamayo Fernandez GE, Serrano MG. Early clinical experience using custom excimer laser ablations to treat irregular astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 2000 Oct;26(10):1442-1450;
73. Carracedo G, González-Méijome JM, Lopes-Ferreira D, Carballo J, Batres L. Clinical performance of a new hybrid contact lens for keratoconus. *Eye Contact Lens* 2014 Jan;40(1)2-6;
74. Schornack MM, Patel SV. Scleral lenses in the management of keratoconus. *Eye Contact Lens* 2010 Jan;36(1):39-44;
75. Tsubota K, Mashima SY, Murata H, Yamada M. A piggy-back contact lens for the correction of irregular astigmatism in keratoconus. *Ophthalmol* 1994 Jan;101(1):134-139;

76. Piñero DP, Alió JL, Barraquer RI, Michael R, Jimenez R. Corneal biomechanics, refraction and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1948-1955;
77. Alió JL, Piñero DP, Daxer A. Clinical outcomes after complete ring implantation in corneal ectasia using the femtosecond technology: a pilot study. *Ophthalmol* 2011 Jul;118(7):1282-1290. 75. Rabinowitz YS. INTACS for keratoconus. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(3):91-103;
78. Ertan A, Kamburoglu G, Akgun U. Comparison of outcomes of 2 channel sizes for intrastromal ring segment implantation with a femtosecond laser in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:648-653;
79. Chan CC, Sharma M, Wachler BS. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Jan;33(1):75-80;
80. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009 Dec;35(12):2084-2091;
81. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montanes A. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol* 2013 Mar;155(3):575-584;
82. Vicente LL, Boxer Wachler BS. Factors that correlate with improvement in vision after combined Intacs and transepithelial corneal cross-linking. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1597-1601;
83. Ertan A, Karacal H, Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs. *Cornea* 2009;28:719-723;
84. Saelens IE, Bartels MC, Bleyen I, Van Rij G. Refractive, topographic, and visual outcomes of same-day corneal cross-linking with Ferrara intracorneal ring segments in patients with progressive keratoconus. *Cornea* 2011;30:1406-408;
85. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F, et al. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:2084-2091;
86. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking with sequential topography-guided PRK; a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007 Aug;26(7):891-895;
87. Krueger RR, Kanellopoulos AJ. Stability of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy and riboflavin/UVA cross-linking for progressive keratoconus: case reports. *J Refract Surg* 2010 Oct;26(10):S827-S832;

88. Kymionis GD, Kontadakis GA, Kounis GA, Portaliou DM, Karavitaki AE, Magarakis M, Yoo S, Pallikaris IG. Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2009 Sep;25(9):S807-S811;
89. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009 Sep;25(9):S812-S818;
90. Stojanovic A, Zhang J, Chen X, Nitter TA, Chen S, Wang Q. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg* 2010 Feb;26(2):145-152;
91. Alhayek A, Lu PR. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol* 2015 Apr 18;8(2):407-418;
92. Güell JL, Morral M, Malecaze F, Gris O, Elies D, Manero F. Collagen cross-linking and toric iris-claw phakic intraocular lens for myopic astigmatism in progressive mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(3):475-484;
93. Alessio G, L'abbate M, Sborgia C, La Tegola MG. Photorefractive keratectomy followed by cross-linking versus cross-linking alone for management of progressive keratoconus: two-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 2013;155(1):54-65;
94. Navas A, Tapia-Herrera G, Jaimes M, Graue-Hernández EO, Gomez-Bastar A, Ramirez-Luquín T, Ramirez-Miranda A. Implantable collamer lenses after intracorneal ring segments for keratoconus. *Int Ophthalmol* 2012 Oct;32(5):423-429;
95. Moshirfar M, Fenzl CR, Meyer JJ, Neuffer MC, Espandar L, Mifflin MD. Simultaneous and sequential implantation of intacs and verisysephakic intraocular lens for refractive improvement in keratectasia. *Cornea* 2011 Feb;30(2):158-163;
96. Denoyer A, Denoyer L, Marotte D, et al. Intraindividual comparative study of corneal and ocular wavefront aberrations after biaxial microincision versus coaxial small-incision cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2008;92(12):1679-1684;
97. Mojzis P, Piñero DP, Studeny P, et al. Comparative analysis of clinical outcomes obtained with a new diffractive multifocal toric intraocular lens implanted through two types of corneal incision. *J Refract Surg* 2011;27(9):648-657;
98. McMahon TT, Anderson RJ, Roberts C, et al. CLEK Study Group. Repeatability of corneal topography measurement in keratoconus with the TMS-1. *Optom Vis Sci* 2005;82(5):405-415;
99. Vinciguerra P, Munoz MI, Camesasca FI, Grizzi F, Roberts C. Long-term follow-up of ultrathin corneas after surface retreatment with phototherapeutic keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(1):82-87;

100. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutiérrez R, Villa C, Uceda-Montanes A. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(3):552-568;
101. Piñero DP, Alió JL, Tomás J, Maldonado MJ, Teus MA, Barraquer RI. Vector analysis of evolutive corneal astigmatic changes in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4054-4062;
102. Ostacolo C, Caruso C, Tronino D, Troisi S, Laneria S, Pacente L, Del Prete A, Sacchi A. Enhancement of corneal permeation of riboflavin-5'-phosphate through vitamin E TPGS: A promising approach in corneal trans-epithelial cross linking treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013; 440(2): 148-153;
103. Caruso C, Barbaro G, Epstein RL, Tronino D, Ostacolo C, Sacchi A, Pacente L, Del Prete A, Sala M, and Troisi S. Corneal Cross-Linking: Evaluating the Potential for a Lower Power, Shorter Duration Treatment. *Cornea* 2016 May; 35(5): 659–662;
104. Caruso C, Epstein RL, Ostacolo C, Pacente L, Troisi S, Barbaro G. Customized Corneal Cross-Linking—A Mathematical Model. *Cornea*: 2017; 36(5): 600-604;
105. Caruso C, Epstein RL, Troiano P, Ostacolo C, Barbaro G, Pacente L, Bartollino S, Costagliola C. Topography and Pachymetry Guided, Rapid Epi-on Corneal Cross-Linking for Keratoconus: 7-year Study. *Cornea*: 2020; 39(1): 56-62;
106. Caruso C, Ostacolo C, Epstein RL, Barbaro G, Troisi S, and Capobianco D. Transepithelial Corneal Cross-Linking With Vitamin E-Enhanced Riboflavin Solution and Abbreviated, Low-Dose UV-A: 24-Month Clinical Outcomes. *Cornea*. 2016; 35(2): 145–150.;
107. Shajari M, Kolb CM, Agha B, Steinwender G, Müller M, Herrmann E, Schmack I, Mayer WJ, Kohnen T. Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2019 Feb;97(1):e22-e35.

14. SITOGRAFIA

1. AORN dei Colli:

<https://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>

<http://www.malattierarecampania.it>

2. REGIONE CAMPANIA:

<https://www.regione.campania.it/>

3. AIFA:

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

4. PUBMED:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

5. MINISTERO DELLA SALUTE:

<https://www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni.jsp?lingua=italiano&id=4773&area=esenzioni&menu=vuoto>

Allegato A: PRESIDI DELLA RETE (PDR)- CENTRI CERTIFICATORI

PRESIDIO DELLA RETE (PRD)	UNITA' OPERATIVE
AOU Università degli studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli	UOC Oculistica
	UOSD Servizio di Trapianti Corneali
A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta	UO Oculistica
A.O.U. S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno	Dipartimento Testa collo oculistica
	Dipartimento materno-infantile- oculistica, ortottica ed oftalmologia pediatrica
AORN dei Colli - Monaldi, Napoli	UOSD Procedure Chirurgiche del Cheratocono
	UOC Oculistica
AOU Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli	DAI Testa Collo Oftalmologia
AO San Giuseppe Moscati, Avellino	UOC Oculistica
AORN Santobono - Pausilipon - Annunziata, Napoli	UOSD Oculistica
AO San Pio - G. Rummo, Benevento	UOSD Oculistica

Di seguito, viene riportato il Sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo ai medici certificatori e relativi recapiti.

<https://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>

<http://www.malattierarecampania.it>

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

TRATTAMENTI NON CHIRURGICI

Dispositivo medico	Note
Ausili ottici correttivi su misura	Prescrivibili secondo quanto riportato negli allegati 5 e 12 al DPCM del 12 gennaio 2017. Ai sensi della Legge 175/2021 si considerano a carico SSN i dispositivi già oggetto di acquisto attraverso procedure di gara, ferma restando la possibilità della prescrizione di prodotti personalizzati ove ne sia dimostrata la superiorità in termini di benefici per i pazienti.

TERAPIA FARMACOLOGICA POST TRATTAMENTI CHIRURGICI

Classe farmacologica e via di somministrazione	Principio attivo	Note
Cortisonici topici	Betametasone, desametasone, fluorometolone.	Utilizzati generalmente in associazioni precostituite. Classe di rimborsabilità C.
Antibiotici topici	Cloramfenicolo, netilmicina, tobramicina, moxifloxacina, levofloxacina.	

Prescrizione ed erogazione della terapia farmacologica

Distribuzione territoriale

La terapia farmacologica, per i soli casi in cui la terapia è ritenuta indispensabile ed insostituibile, prevede che la distribuzione avvenga presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Tutti gli operatori sanitari e i cittadini dovranno segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione e inviandola al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa.
- direttamente on-line sul sito AIFA.

Prescrizione ed erogazione dispositivi medici

Per ottenere l'erogazione degli ausili ottici su misura è necessario che il medico specialista del PDR (disease manager), formuli il piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato sulla base delle necessità dell'assistito, che dovrà essere presentato presso la Asl di Residenza del paziente stesso.

Segnalazione di incidente con dispositivi medici

Gli operatori sanitari che nell'esercizio della loro attività rilevano un incidente che coinvolga un dispositivo medico sono tenuti a darne comunicazione al Ministero della salute. La comunicazione è effettuata direttamente o tramite la struttura sanitaria ove avviene l'incidente segnalato, attraverso i referenti per la vigilanza.

Fra i compiti in carico all'operatore sanitario vi è anche quello di comunicare al fabbricante o al mandatario ogni altro inconveniente che, pur non presentandosi con le caratteristiche dell'incidente, possa consentire l'adozione delle misure atte a garantire la protezione e la salute dei pazienti e degli utilizzatori.