

OkuStim[®]: Stimolazione Elettrica Transcorneale

Il sistema OkuStim (Fig. 1) è destinato alla stimolazione elettrica della retina di pazienti affetti da retinite pigmentosa (RP) in regime ambulatoriale o domiciliare.

Con un sottile elettrodo a filo (Fig. 3) deboli impulsi elettrici vengono trasmessi sulla superficie dell'occhio (congiuntiva, cornea). Da qui, la corrente entra all'interno dell'occhio (stimolazione transcorneale) verso la retina e la polarizza.

Lo scopo della stimolazione elettrica transcorneale (TcES) è quello di mantenere in funzione i fotorecettori il più a lungo possibile, di ritardarne la morte e quindi di rallentare il processo di degenerazione retinica. Di conseguenza, ad esempio, il restringimento del campo visivo può essere frenato ed il paziente può mantenere più a lungo una visione funzionale.

Trial clinici dimostrano che l'uso regolare di OkuStim ha un effetto positivo contro il progredire della retinite pigmentosa. Oltre 130 anni di utilizzo (cumulativo) in studi clinici senza eventi avversi gravi dimostrano univocamente la sicurezza della terapia TcES con il sistema OkuStim.



Fig. 1: Terapia con il sistema OkuStim

Indicazioni per le quali è approvato l'uso della TcES

La terapia TcES con OkuStim è indicata per il trattamento di:

- Pazienti affetti da retinite pigmentosa (anche sindromica, ad es. Sindrome di Usher)
- Pazienti affetti da malattie retiniche simili come la distrofia dei coni e dei bastoncelli (CRD) o la coroideremia

Opzione terapeutica sicura per la RP

Tutti gli studi clinici finora effettuati con il sistema OkuStim (Fig. 2) hanno evidenziato in modo univoco la sicurezza della terapia TcES in ambiente domestico e/o ambulatoriale. Più di 300 pazienti hanno partecipato agli studi stimolando (cumulativamente) per una durata di 140 anni di cui 50 (anni) in



ambiente domestico. Dopo oltre 3.600 ore di stimolazione, non si sono verificati alcuni eventi avversi gravi correlati al dispositivo e/o alla terapia.

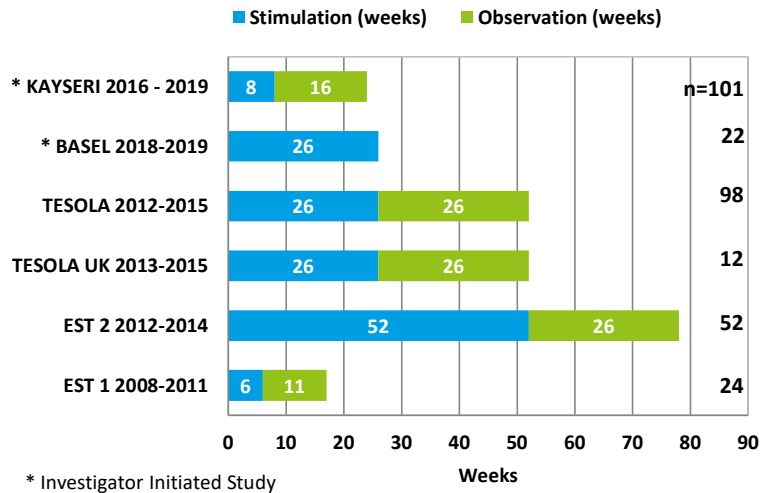


Fig. 2 Test clinici sull'utilizzo della stimolazione elettrica transcorneale (TcES) con il sistema OkuStim (o con elettrodi DTL, EST 1) nella retinite pigmentosa. Asse sinistro: nome e durata degli studi, asse inferiore: durata degli studi (stimolazione con successivo periodo di osservazione); a destra: numero di pazienti partecipanti

Risultati clinici

Studi clinici dimostrano che la TcES innesca processi fisiologici nella retina dei pazienti affetti da RP. L'applicazione provoca immediatamente un aumento significativo del flusso sanguigno nella retina centrale¹ e un aumento del consumo di ossigeno delle cellule stesse². L'applicazione settimanale della terapia nell'ambito di studi randomizzati e controllati ha anche mostrato un significativo miglioramento dell'acuità visiva¹, del campo visivo^{1,3} e delle ampiezze delle onde b misurate con l'ERG in condizione scotopica³ e fotopica⁴. L'effetto della TcES sembra essere transitorio, il che suggerisce un uso permanente⁵.

Meccanismi di azione della TcES

La stimolazione elettrica sulla superficie dell'occhio polarizza la retina. Questa polarizzazione può essere direttamente verificata ed osservata grazie alle impressioni visive (il cosiddetto fosfene⁶) da essa innescata. I dati degli studi clinici dimostrano che l'uso regolare della TcES ha un effetto positivo contro la progressione della malattia (RP)^{3,4}.

L'effetto della TcES è associato a meccanismi anti-apoptotici, neurotrofici, vasodilatatori, antinfiammatori e anti-glutammato. Diversi meccanismi protettivi indotti da TcES possono anche agire contemporaneamente e insieme promuovere la sopravvivenza delle cellule della retina⁷. Studi preclinici hanno dimostrato che la stimolazione elettrica attiva vie di segnalazione anti-apoptotica e neuroprotettiva, sopprime le vie di segnalazione infiammatorie e ha quindi un effetto di conservazione delle cellule retiniche (referenze^{8,9}). In questo ecosistema un ruolo importante ce l'hanno le cellule di Müller, le cellule gliari della retina, la cui funzione di protezione e riparazione è attivabile elettricamente^{10,11}.



Uso e gestione del sistema OkuStim

- **Prescrizione medica.** I prodotti OkuStim vengono dispensati solo su prescrizione, previa diagnosi e determinazione dell'idoneità alla terapia da parte di un medico specialista, al fine di garantire un regolare follow-up.
- **Determinazione della forza di stimolazione individuale.** Per prima cosa, il medico determina la soglia di stimolazione per il paziente e ne ricava l'intensità per la terapia. Questi valori di stimolazione vengono salvati sulla scheda USB del dispositivo.
- **Processo terapeutico.** Il paziente stimola una volta alla settimana per 30 minuti (uso domiciliare) e si reca regolarmente (ogni 6-8 mesi) in clinica / studio per i controlli.
- **Gestione del sistema OkuStim.** Il sistema OkuStim è facile da usare e pensato per venire in contro alle esigenze del paziente. Il dispositivo OkuStim ha un display e un'uscita audio per tutte le informazioni essenziali sullo stato operativo del dispositivo, in modo che anche i pazienti in uno stadio avanzato della malattia possano gestirlo facilmente.



Fig. 3: Sistema OkuStim. A sinistra dispositivo OkuStim. In centro: Occhiale OkuSpex (sopra), elettrodo OkuEI (sotto). A destra: durante la stimolazione, il filo dell'elettrodo tocca la congiuntiva e la cornea sotto la pupilla

Caratteristiche del sistema OkuStim più nel dettaglio

Il sistema OkuStim® è costituito da tre componenti: il dispositivo OkuStim®, l'occhiale OkuSpex® e gli elettrodi OkuEI®. Il dispositivo OkuStim® stimola gli occhi con una corrente elettrica debole tramite gli elettrodi OkuEI® che sono tenuti in posizione sulla superficie degli occhi (al di sotto della pupilla, tra cornea e congiuntiva) da uno speciale occhiale (OkuSpex).



Fig. 4: Sistema OkuStim

Gli occhiali OkuSpex®, che possono essere facilmente adattati alla fisiognomia del paziente servono come supporto per gli elettrodi i quali vengono posizionati direttamente sulla superficie dell'occhio



Fig. 5: OkuSpex con gli elettrodi e i contro-elettrodi OkuEI collegati

Gli elettrodi OkuEI® sono sottili fili da 100 μm , quasi impercettibili, che vengono posizionati sulla superficie dell'occhio, sotto la pupilla (a contatto con cornea e congiuntiva). Sono articoli monouso, che possono essere inseriti negli appositi supporti di OkuSpex®, con un po' di pratica, anche da pazienti in uno stadio molto avanzato della malattia.



Fig. 6: Elettrodo OkuEI



Il dispositivo OkuStim® è lo stimolatore vero e proprio. I parametri di trattamento e di stimolazione individuali del paziente sono programmati e definiti da un medico specializzato e memorizzati sulla scheda di memoria del dispositivo OkuStim®. Il dispositivo OkuStim ha un display e un'uscita audio per tutte le informazioni essenziali sullo stato operativo del dispositivo, in modo che anche i pazienti in uno stadio avanzato della malattia possano gestirlo facilmente



Fig. 7: Dispositivo OkuStim

Avvertenze sull'utilizzo

Questo prodotto deve essere utilizzato esclusivamente secondo le istruzioni mediche e previa regolazione da parte del personale medico specializzato. Si ricorda che il prodotto può essere dispensato ai pazienti esclusivamente su prescrizione medica.

In seguito ad un training da parte in un professionista esperto, la terapia può essere eseguita in maniera autonoma e indipendente da casa.

Vanno utilizzati esclusivamente gli articoli accessori acclusi al prodotto e/o elencati nella lista "Accessori". Non collegare al dispositivo cavi o componenti diversi da quelli elencati. L'elettrodo OkuEI è costituito da un filo d'argento. Gli utilizzatori con allergie all'argento possono utilizzare l'elettrodo OkuEI solo dopo aver consultato il medico.

Utilizzatori e ambiente d'uso

Il sistema OkuStim può essere utilizzato in maniera indipendente da casa dal paziente stesso (previo training da parte del personale sanitario specializzato). OkuStim (la terapia con OkuStim) può anche essere eseguita in contesti ambulatoriali. In ogni caso, i parametri di stimolazione devono essere definiti e programmati sul dispositivo OkuStim solo ed esclusivamente da personale medico addestrato, in un centro di riferimento (reparto di oculistica di una clinica universitaria o di un ospedale specializzato) utilizzando l'apposito software.



Confezionamento

Sistema Okustim: dispositivo OkuStim e occhiale OkuSpex sono confezionati insieme nell'apposita Box per il trasporto e la conservazione.

Elettrodi OkuEI: Ogni elettrodo OkuEI è confezionato singolarmente ed inserito all'interno di una scatola apposita (pacco di elettrodi). All'interno di ogni pacco di elettrodi si possono trovare 10 confezioni di elettrodi OkuEI e 4 confezioni di contro-elettrodi OkuEI (per un totale di 12 contro-elettrodi OkuEI). Gli elettrodi OkuEI sono dispositivi monouso. Un pacco è pensato per 5 settimane di stimolazione.

Conservazione

Tutte le componenti possono essere tranquillamente conservate a temperatura ambiente.

Tenere lontano da fonti di calore e luminose i pacchi di elettrodi.

Il sistema soddisfa i requisiti riguardanti le emissioni RF radiate e condotte ai sensi della norma CISPR 11, gruppo 1, classe B. L'utente è pregato di leggere le linee guida del fabbricante in merito alla compatibilità elettromagnetica (nelle istruzioni per l'uso).





Referenze

- 1 Bittner, A. K. *et al.* Randomized controlled trial of electro-stimulation therapies to modulate retinal blood flow and visual function in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol* **96**, e366-e376, doi:10.1111/aos.13581 (2018).
- 2 Della Volpe-Waizel, M. *et al.* Metabolic monitoring of transcorneal electrical stimulation in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **258**, 79-87, doi:10.1007/s00417-019-04522-9 (2020).
- 3 Schatz, A. *et al.* Transcorneal electrical stimulation for patients with retinitis pigmentosa: a prospective, randomized, sham-controlled exploratory study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**, 4485-4496, doi:10.1167/iovs.10-6932 (2011).
- 4 Schatz, A. *et al.* Transcorneal Electrical Stimulation for Patients With Retinitis Pigmentosa: A Prospective, Randomized, Sham-Controlled Follow-up Study Over 1 Year. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **58**, 257-269, doi:10.1167/iovs.16-19906 (2017).
- 5 Kahraman, N. S. & Oner, A. Effect of Transcorneal Electrical Stimulation on Patients with Retinitis Pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther*, doi:10.1089/jop.2020.0017 (2020).
- 6 Naycheva, L. *et al.* Phosphene thresholds elicited by transcorneal electrical stimulation in healthy subjects and patients with retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**, 7440-7448, doi:10.1167/iovs.12-9612 (2012).
- 7 Pardue, M. T. & Allen, R. S. Neuroprotective strategies for retinal disease. *Prog Retin Eye Res* **65**, 50-76, doi:10.1016/j.preteyeres.2018.02.002 (2018).
- 8 Sehic, A. *et al.* Electrical Stimulation as a Means for Improving Vision. *Am J Pathol* **186**, 2783-2797, doi:10.1016/j.ajpath.2016.07.017 (2016).
- 9 Tao, Y. *et al.* The transcorneal electrical stimulation as a novel therapeutic strategy against retinal and optic neuropathy: a review of experimental and clinical trials. *Int J Ophthalmol* **9**, 914-919, doi:10.18240/ijo.2016.06.21 (2016).
- 10 Yu, H. *et al.* Noninvasive Electrical Stimulation Improves Photoreceptor Survival and Retinal Function in Mice with Inherited Photoreceptor Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **61**, 5, doi:10.1167/iovs.61.4.5 (2020).
- 11 Enayati, S. *et al.* Electrical Stimulation Induces Retinal Muller Cell Proliferation and Their Progenitor Cell Potential. *Cells* **9**, 18, doi:10.3390/cells9030781 (2020).