



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**CONFRONTO DI METODI DI APPLICAZIONE DELLA
MITOMICINA C NELLA TRABECULECTOMIA: UNA
REVISIONE SISTEMATICA E METANALISI DELLA
LETTERATURA**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Alessandro RABIOLO

Correlatore:

Chiar.mo Prof. Stefano DE CILLÀ

Candidato:

Alessandro GHIRARDI

Matricola 20026619

Anno Accademico 2022/2023

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	2
1.1 Il trattamento non chirurgico del glaucoma ad angolo aperto	3
1.2 Il trattamento chirurgico del glaucoma ad angolo aperto: la trabeculectomia	4
1.2.1 Tecnica chirurgica	4
1.2.2 Istologia e morfologia della bozza filtrante	6
1.2.3 Scale di valutazione per la morfologia della bozza filtrante	9
1.2.4 Complicanze della bozza filtrante	13
1.2.5 <i>Wound healing modulation</i>	20
1.2.6 Effetto della Mitomicina C sulla bozza filtrante	24
1.2.7 Sicurezza ed efficacia della trabeculectomia aumentata con Mitomicina C	24
1. OBIETTIVO	27
2. MATERIALI E METODI	27
3.1 Metodo di ricerca	27
3.2 Criteri di inclusione	27
3.3 Selezione degli studi, estrazione dei dati e valutazione del rischio di bias	28
3.4 Outcomes dello studio	28
3.5 Strategie per la sintesi dei dati	29
4. RISULTATI	29
4.1 Descrizione degli studi inclusi	29
4.1.1 Risultati della ricerca	29
4.1.2 Campione e follow-up	32
4.1.3 Intervento	35
4.2 Valutazione del rischio di bias	38
4.3 Analisi statistiche	41
4.3.1 Tasso di successo	41
4.3.2 Pressione intraoculare	42
4.3.3 Numero di medicazioni	44
4.3.4 Morfologia della bozza	45
4.3.5 Complicazioni ed interventi post-operatori	47
5. DISCUSSIONE	53
6. CONCLUSIONI	57
7. STUDI ANALIZZATI	58
7.1 Studi inclusi	58
7.2 Studi esclusi	59
8. BIBLIOGRAFIA	60

1. INTRODUZIONE

“In a word built on the ability to see, vision, the most dominant of our senses, is vital at every turn of our lives.”

Dr. T. A. Ghebreyesus, D. G. OMS, Prefazione World Report on Vision 2019 (1)

Oggi, il glaucoma è la principale causa di cecità irreversibile (2–4) (Figura 1), con più di 76 milioni di casi nel mondo (5), oltre 3.6 milioni di persone cieche per glaucoma (2) ed una persona con glaucoma su sei che potrebbe diventarlo nel corso della propria vita (6).

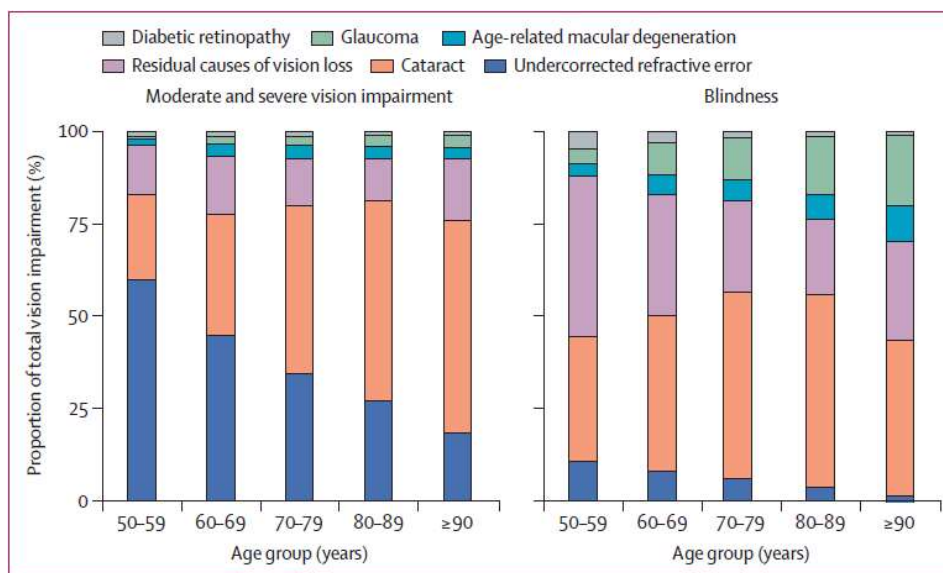


Figura 1. Contributo relativo di ogni causa alla prevalenza grezza di deficit visivi moderati e severi (pannello a sinistra) e di cecità (pannello a destra) per fasce d'età nel 2020 (4)

I danni al nervo ottico causati dal glaucoma sono irreversibili, ma si può intervenire sul decorso della malattia andando a prevenire quello che è il suo esito più drammatico. Per questo motivo, giungere ad una diagnosi precoce è fondamentale, anche se complesso dal momento che i pazienti stessi non sono consapevoli della propria condizione all'inizio (7). Deficit perimetrici lievi hanno, infatti, un impatto modesto sulla qualità di vita (8). Non infrequentemente, i pazienti si recano all'attenzione del medico oculista in presenza di sintomi, soltanto dopo aver raggiunto stadi più avanzati di malattia con deficit in ampie porzioni del campo visivo. (9–12). Attenzione ai fattori di rischio e diagnosticare il glaucoma tempestivamente permette di iniziare da subito il trattamento terapeutico e, davvero, salvare la vista del paziente e la sua qualità di vita legata alla visione (13): è ormai

accertato come la riduzione dei valori di pressione intraoculare (IOP) permetta di rallentare, se non completamente stabilizzare, la progressione della malattia e l'espansione dei difetti perimetrici (14–16).

Il glaucoma primario ad angolo aperto è la tipologia di gran lunga più comune di glaucoma (5) e, seppur non ad esso limitata o esclusivamente riferita, la trattazione presentata di seguito avrà come *focus* questa casistica della patologia.

1.1 Il trattamento non chirurgico del glaucoma ad angolo aperto

La riduzione dell'IOP ed il controllo dei valori pressori può essere ottenuto tramite terapia medica, trattamento laser o chirurgico (17,18) (Figura 2).

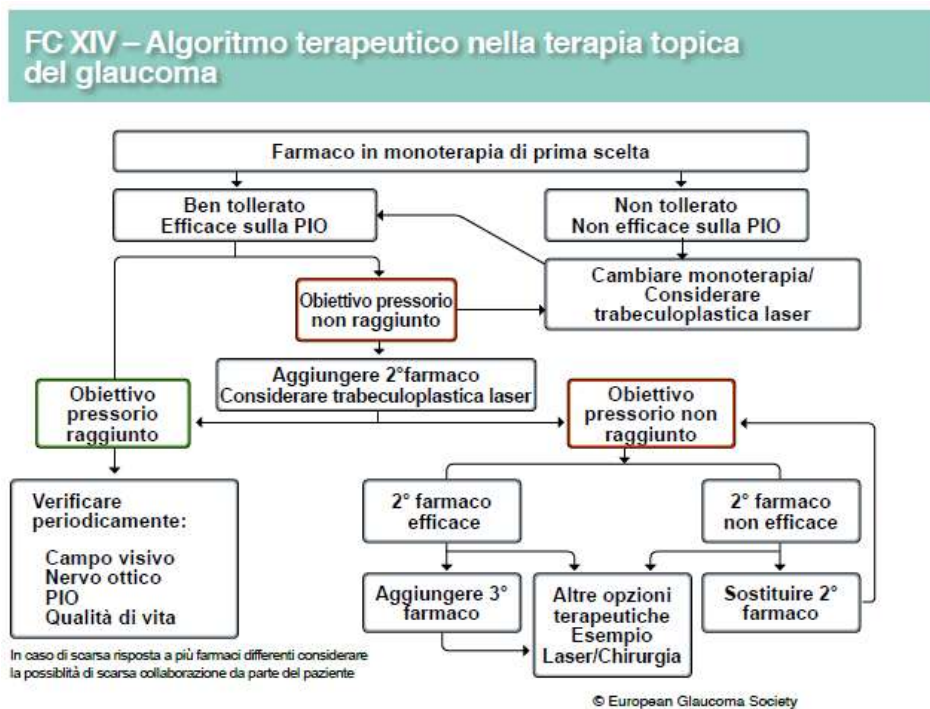


Figura 2. Algoritmo terapeutico nella terapia topica del glaucoma (18)

I farmaci di scelta per la terapia medica topica sono gli analoghi delle prostaglandine, efficaci e ben tollerati, in grado di ridurre l'IOP del 25-33% andando ad agire sul deflusso uveosclerale e, in misura minore, trabecolare (17,18). Il deflusso trabecolare può essere migliorato anche con i parasimpaticomimetici e dai recenti inibitori delle Rho-kinasi, mentre altre classi di farmaci riducono la produzione di umor acqueo (17,18). Agiscono

con questo secondo tipo di meccanismo i β -bloccanti, gli agonisti α_2 -adrenergici e gli inibitori dell'enzima anidasi carbonica, quest'ultimi somministrabili anche per via orale e con azione sistemica per un effetto più marcato (17,18). Possono essere proposte, a seconda del target pressorio che si vuole raggiungere, monoterapie o terapie di combinazione con due o tre principi attivi. Per migliorare l'aderenza del paziente al trattamento, sono disponibili in commercio formulazioni già composite (17,18). Per ridurre la progressione di malattia, si sta anche cercando di individuare molecole ad azione neuroprotettiva che prevengano o, quantomeno, attenuino la degenerazione delle cellule ganglionari retiniche con meccanismi non dipendenti dalla riduzione pressoria (19). Il trattamento laser, ovvero la trabeculoplastica laser selettiva, punta a migliorare il deflusso attraverso la matrice del trabecolato e può essere considerato alternativa o additiva alla terapia medica (17,18).

1.2 Il trattamento chirurgico del glaucoma ad angolo aperto: la trabeculectomia

1.2.1 Tecnica chirurgica

La trabeculectomia è l'intervento per glaucoma ad angolo aperto più eseguito al mondo (18): ha come obiettivo la riduzione della pressione intraoculare tramite la creazione di una fistola attraverso cui l'umor acqueo possa defluire dalla camera anteriore allo spazio sub-Tenoniano andando a formare un *reservoir*, detto bozza filtrante (20) (Figura 3).

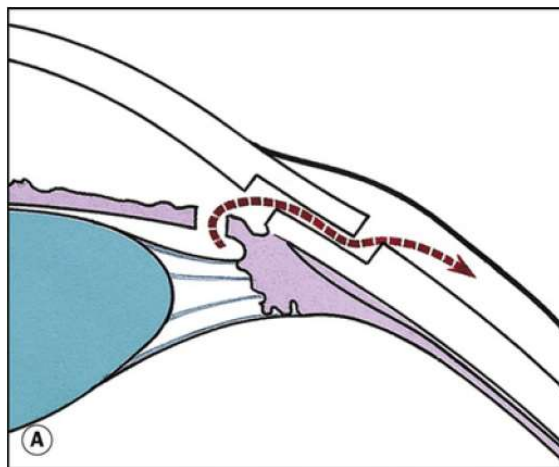


Figura 3. Drenaggio dell'umor acqueo attraverso la fistola (21)

Le tappe fondamentali dell'intervento sono la creazione di un flap sclerale e di una sclerotomia (20,21) (Figura 4).

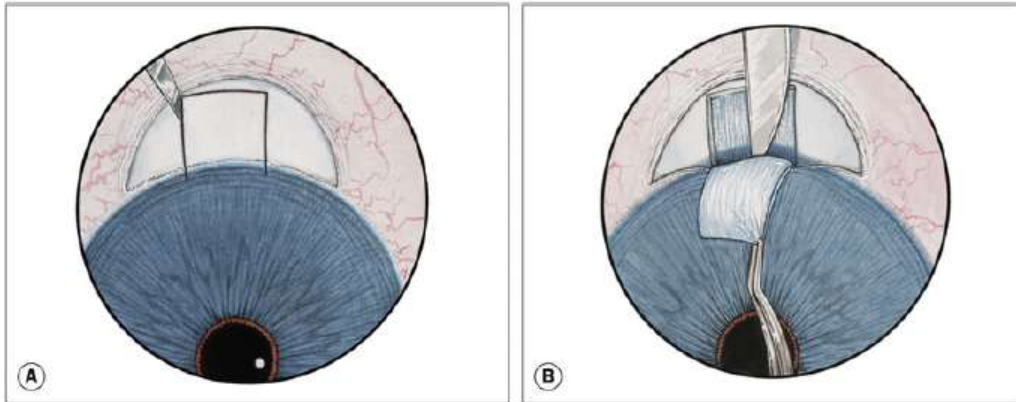


Figura 4a. Incisione della sclera e **Figura 4b.** Creazione del flap (21)

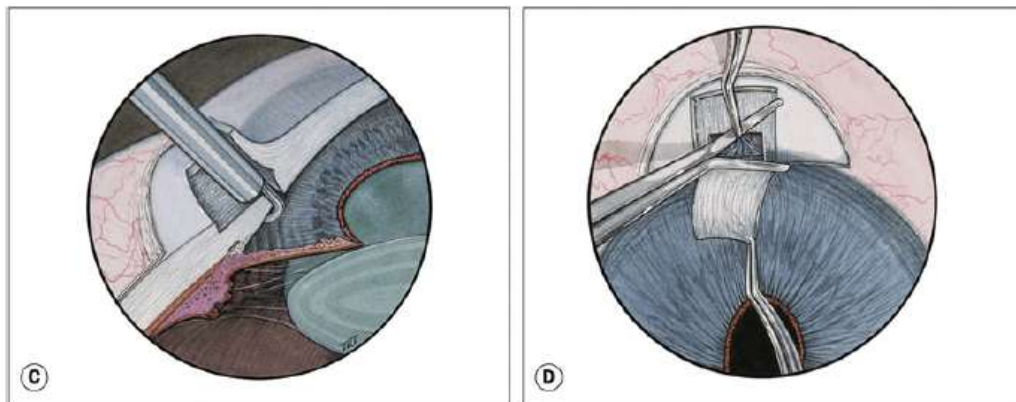


Figura 4c. Sclerostomia e **Figura 4d.** Iridectomia (21)

L'umor acqueo defluisce attraverso la sclerotomia al di sotto del flap sclerale e drena nello spazio sub-Tenoniano percolando tramite i margini del flap sclerale. Nelle prime fasi postoperatorie, quando non vi è cicatrizzazione dei tessuti subcongiuntivali, il flap sclerale è la sede della resistenza alla fuoriuscita eccessiva dell'umor acqueo (20). A seguito dell'intervento, il flap è suturato mediante punti di sutura esercitando una resistenza al deflusso dell'umor acqueo e prevenendo l'ipotono. Nelle fasi postoperatorie precoci, tali punti possono essere rimossi ambulatorialmente al fine di incrementare il deflusso attraverso il flap sclerale (20–22).

L'intervento di trabeculectomia, in pazienti con glaucoma avanzato in progressione e concomitante cataratta con significativo impatto visivo, può essere associato all'intervento

di facoemulsificazione per rimozione del cristallino, sebbene i risultati a lungo termine dell'intervento combinato siano inferiori rispetto alla sola trabeculectomia.

1.2.2 Istologia e morfologia della bozza filtrante

La bozza è la parte funzionante della trabeculectomia e può essere definita come "l'area di congiuntiva dove il drenaggio di umor acqueo sembra separare la congiuntiva dalla sclera" (23). Ad un'analisi istologica, la congiuntiva che riveste una bozza filtrante funzionante è formata da uno strato epiteliale che ricopre uno stroma di tessuto connettivo lasso attraversato da una ricca rete di spazi cistici interconnessi (24). All'esame clinico, questo tipo di bozza appare diffuso e moderatamente elevato, con microcisti della congiuntiva e scarsa vascolarizzazione (25) (Figura 5-7).



Figura 5. Bozza normale funzionante, poco vascolarizzata, diffusa e leggermente elevata al biomicroscopio (21)

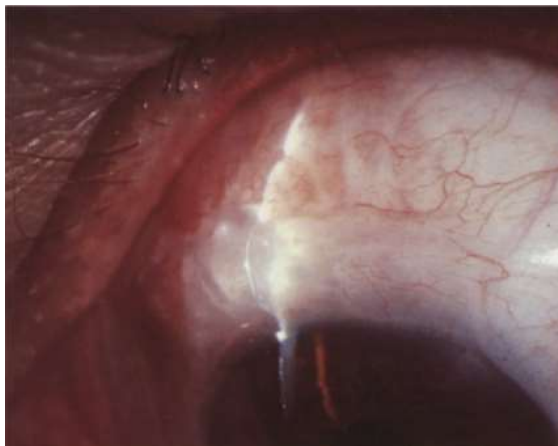


Figura 6. Bozza filtrante funzionante, sottile e policistica al biomicroscopio (26)

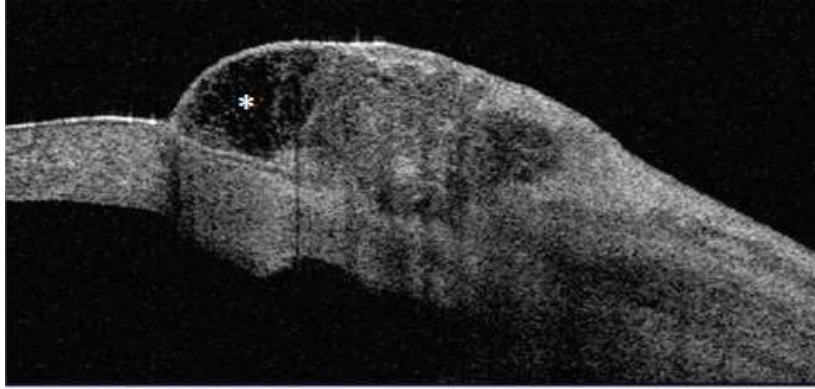


Figura 7. Immagine all'OCT del segmento anteriore di una bozza filtrante policistica (asterisco) (27)

La struttura istologica delle bozze andate incontro a fallimento presenta, invece, uno strato di tessuto connettivo subcongiuntivale più spesso, attraversato da una ricca rete vascolare e con un abbondante infiltrato di fibroblasti (24) (Figura 8, 9).



Figura 8. Bozza poco filtrante, riccamente vascolarizzata, con fibrosi episclerale al biomicroscopio (21)

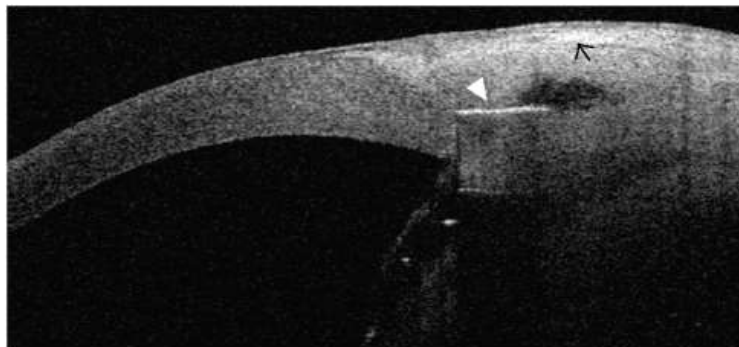


Figura 9. Immagine all'OCT del segmento anteriore di una bozza filtrante andata incontro a fallimento, di cui si può notare l'importante spessore di parete (freccia) (27)

Clinicamente, si possono osservare anche bozze a “morfologia mista”, in cui il processo fibrotico va a delimitare un’area centrale, definita demarcata, rispetto alla periferia ad aspetto diffuso. Si parla di bozze cistiche, se il tessuto fibroso che separa il centro dalla periferia è sottile, e di bozze parzialmente incapsulate se spesso (23). La bozza può anche essere interamente incapsulata, con degenerazione fibrotica della sola Tenone e bozza piatta (25) (Figura 10), o degenerazione fibrotica sia della Tenone sia della congiuntiva, strettamente adese.

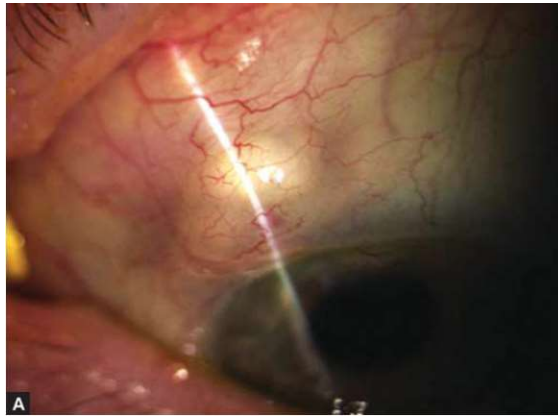


Figura 10. Bozza con incapsulamento della Tenone al biomicroscopio (28)

In alcuni casi, la Tenone può andare incontro ad ipertrofia (29) e si può osservare un particolare aspetto che prende il nome di “cisti della Tenone”, ovvero una bozza molto alta, a “cupola”, altamente vascolarizzata, con vasi a “cavaturacciolo”, e priva di microcisti (25) (Figura 11).



Figura 11. Cisti della Tenone: bozza molto elevata, a forma di cupola, riccamente vascolarizzata al biomicroscopio (21)

Per riassumere, le possibili caratteristiche morfologiche di una bozza filtrante ed il loro impatto prognostico (Tabella 1):

Tabella 1. Correlazione tra morfologia della bozza filtrante e prognosi dell'intervento di trabeculectomia (25)

<i>Positivi</i>	<i>Negativi</i>
Microcisti della congiuntiva	Aumento della vascolarizzazione
Vascolarizzazione scarsa	Vasi a "cavaturacciolo"
Bozza diffusa	Bozza incapsulata
Elevazione della bozza moderata	Morfologia a cupola alta

1.2.3 Scale di valutazione per la morfologia della bozza filtrante

Per descrivere la morfologia della bozza filtrante e la sua evoluzione nel tempo al biomicroscopio in maniera maggiormente oggettiva, sono state redatte delle scale semi-quantitative basate sull'assegnazione di un punteggio ad un set di parametri. Tali parametri possono variare a seconda della scala di riferimento e sono valutati in rapporto ad un set di fotografie standard validato. Il loro impiego trova generalmente poco spazio all'interno della pratica clinica quotidiana, ma sono ampiamente applicate negli studi clinici per renderne i risultati comparabili. Tali scale includono l'Indiana Bleb Appearance Grading Scale (IBAGS) (29) e il Moorfields Bleb Grading System (MBGS) (23).

L'Indiana Bleb Appearance Grading Scale (IBAGS) richiede la valutazione dei seguenti parametri (Tabella 2):

1. elevazione, ovvero la distanza tra la superficie sclerale ed il punto più alto della bozza;
2. estensione, ovvero la dimensione orizzontale della bozza;
3. vascolarizzazione, sia superficiale che profonda;
4. positività al test di Seidel (29).

Tabella 2. Indiana Bleb Appearance Grading Scale (IBAGS) (29)

<i>Altezza</i>	<i>Estensione</i>	<i>Vascolarizzazione</i>
H0: piatta senza elevazione visibile	E0: non visibile, estensione < ore 1	V0: avascolare, bianca, senza microcisti
H1: bassa elevazione	E1: estensione ≥ ore 1 ma < ore 2	V1: avascolare, con microcisti della congiuntiva
H2: elevazione moderata	E2: estensione ≥ ore 2 ma < ore 4	V2: vascolarizzazione lieve
H3 alta	E3: estensione ≥ ore 4	V3: vascolarizzazione moderata
		V4: vascolarizzazione estensiva
<i>Test di Seidel</i>		
S0: no leakage		
S1: leakage transcongiuntivale in molteplici punti, senza flusso nei primi 5 secondi dopo applicazione di fluoresceina		
S2: leakage presente nei primi 5 secondi post-applicazione di fluoresceina, localizzato o diffuso		

Ad esempio, punteggi di H1-H2, E1-E3, V1 e S0 sono indicativi di una bozza ben funzionante (29). Invece, punteggi di H2-H3, E1-E2, V3-V4 e S0 sono associati al quadro estremamente negativo di cisti della Tenone (29) (Figura 12).

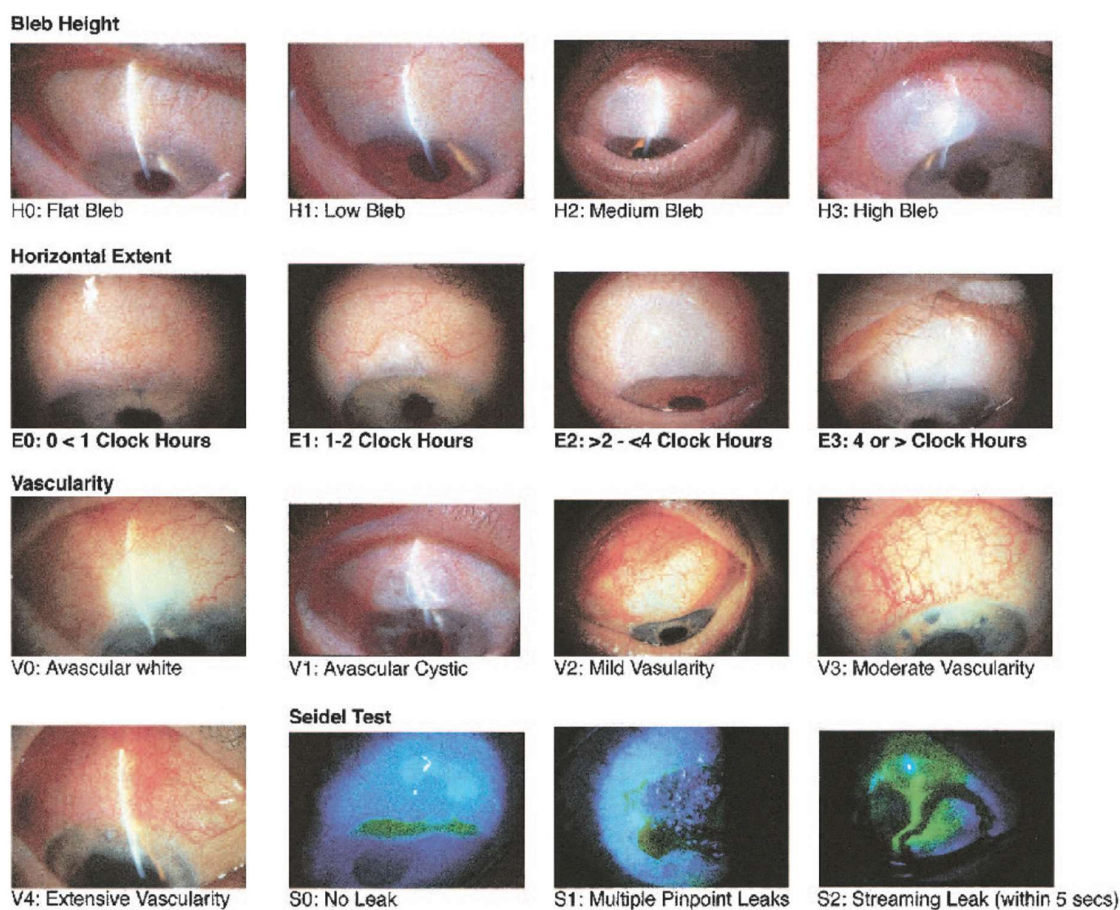


Figura 12. Standard fotografici dell'Indiana Bleb Appearance Scale per elevazione (H0-H3), estensione (E0-E3), vascolarizzazione (V0-V4) e leakage valutato con test di Seidel (S0-S2) (29)

Per mettere in risalto aspetti morfologici particolari come la cisti della Tenone o anche la sola presenza di microcisti, l'IBAGS associa alla valutazione quantitativa una descrizione qualitativa (30).

L'IBAGS pone l'operatore di fronte ad un sistema di grading a scalini semplice da utilizzare, ma che non rende sempre possibile evidenziare, in modo chiaro, lievi differenze o mettere in risalto la presenza di un quadro misto (31). Per questo la valutazione di operatori differenti può risultare discordante (31). Per ottenere una riproducibilità superiore, è stato redatto il Moorfields Bleb Grading System (MBGS), che propone una valutazione separata della morfologia e della vascolarizzazione della bozza.

La valutazione morfologica è basata sui seguenti parametri:

1. spessore della parete, valutato nella sua parte più sottile;
2. elevazione;
3. proporzione tra area diffusa ed area demarcata centrale;
4. ampiezza della bozza nel suo punto più ampio (23).

La vascolarizzazione viene valutata in tre aree differenti:

1. congiuntiva non facente parte della bozza, ovvero congiuntiva aderente alla sclera ed a più di 2 mm di distanza dal bordo della bozza;
2. congiuntiva del bordo della bozza, ovvero una striscia di ampiezza di 2 mm di congiuntiva chiaramente separata dalla sclera e che, in caso di bozza a morfologia mista, si estende fino all'area demarcata;
3. congiuntiva del centro della bozza (23).

A questi parametri si aggiunge la presenza di sangue subcongiuntivale (31) (Figura 13).

1 Diffusion Area

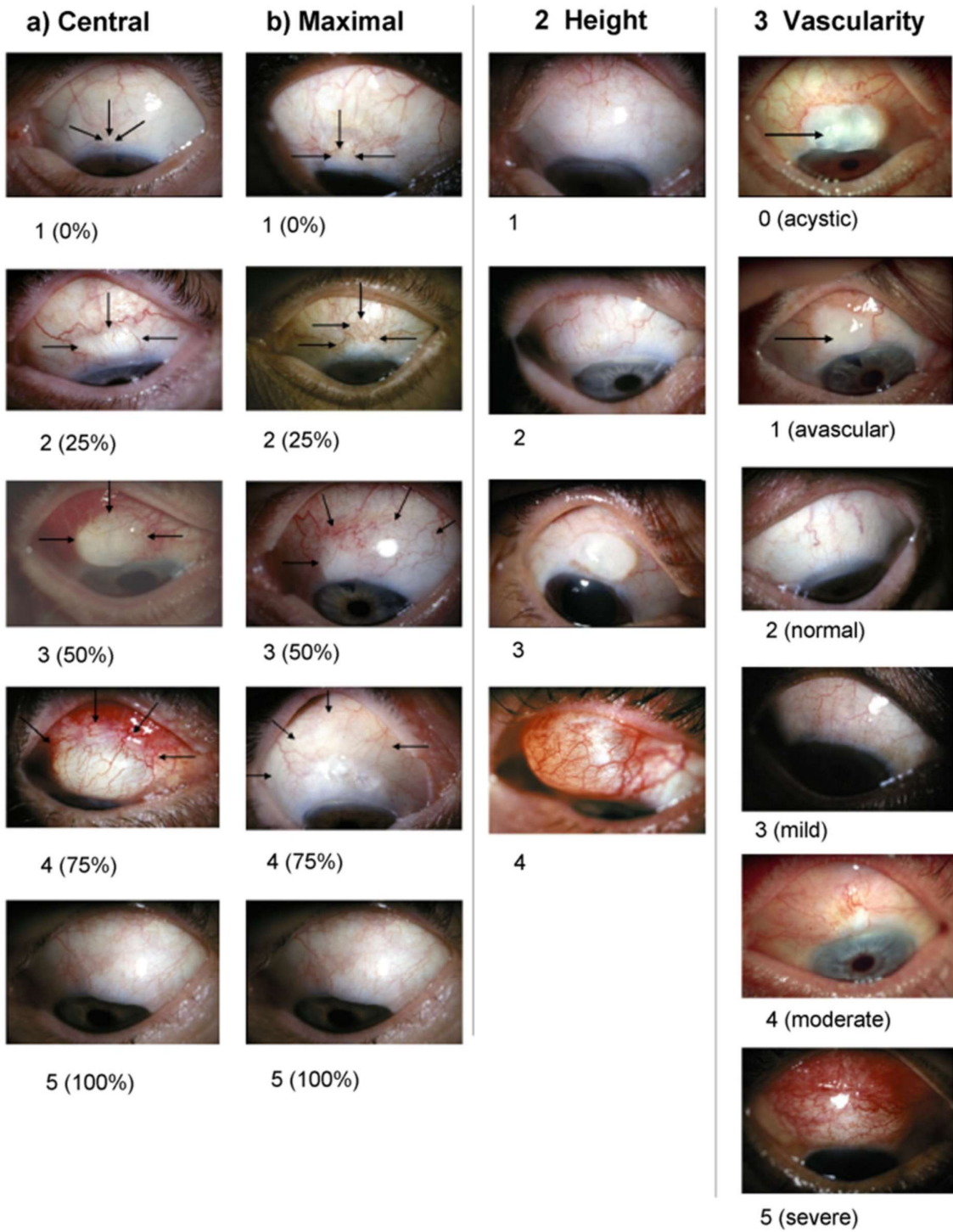


Figura 13. Standard fotografici del Moorfields Bleb Grading System per area diffusa (centrale 1-5 valori normali 2, massima 1-5 v. n. 2), elevazione (1-4 v. n.2) e vascolarizzazione centrale (1-5 v. n. 2),
Ophthalmology Notes @ OphthalNotes.blogspot.com

Tra i parametri valutati dall'IBAGS, è, in particolare, il grado di elevazione della bozza a sembrare più fortemente associato ad una riduzione dei valori di IOP, con un rapporto riportato di una diminuzione di circa 2 mmHg di pressione intraoculare per ogni unità di incremento del parametro dello score IBAGS (30). Per quanto riguarda il valore prognostico del MBGS, invece, bozze larghe sono associate a valori minori di IOP, seppur con range molto variabile (32). Nel periodo post-operatorio, la bozza è riccamente vascolarizzata: l'area centrale va incontro a normalizzazione in circa 6 mesi, mentre ancora ad un anno, la vascolarizzazione è elevata in periferia e nella congiuntiva vicina (33). Un'alta densità vascolare in queste due zone è associata ad un peggior controllo dell'IOP e ad un maggior rischio di fallimento, sia nelle prime settimane (32), sia in tutto il primo anno (33).

1.2.4 Complicanze della bozza filtrante

Alla trabeculectomia può seguire un drenaggio eccessivo di umor acqueo (25).

Le due cause più comuni di drenaggio eccessivo sono:

- l'overfiltrazione, che si manifesta con una bozza alta, larga, che si estende per più di due quadranti (Figura 14);

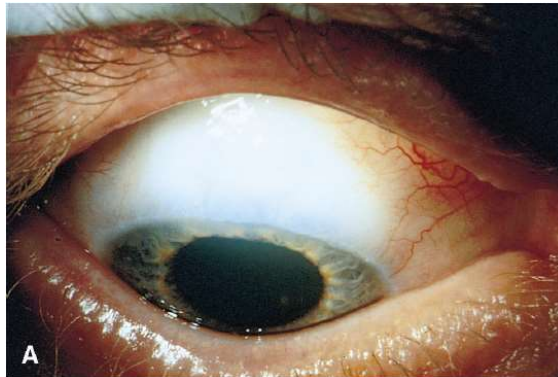


Figura 14. Bozza larga non vascolarizzata associata ad ipotono al biomicroscopio (34)

- il leakage congiuntivale con positività al test di Seidel, in bozze, di solito, sottili, avascolari e cistiche (25) (Figura 15).



Figura 15. Bozza con positività al test di Seidel: si nota la fuoriuscita di fluoresceina al biomicroscopio (21)

Mentre l'overfiltrazione può causare ipotono sia nelle fasi postoperatorie iniziali che tardive, l'ipotono postoperatorio secondario a leakage congiuntivale si verifica di solito anni dopo l'intervento di trabeculectomia. I leakage precoci, infatti, tendono a non dare ipotono, in quanto la sede principale di resistenza precoce al deflusso dell'acqueo è il flap sclerale. Una riduzione eccessiva dell'IOP nel post-operatorio può causare complicanze cliniche, alcune delle quali particolarmente gravi. Le complicanze da ipotono includono:

- retinopatia da decompressione (35) (Figura 16);

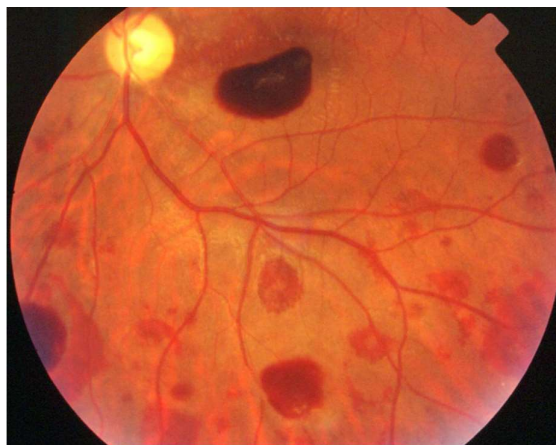


Figura 16. Retinopatia da decompressione con emorragie retiniche multiple al fundus (36)

- distacco coroidale emorragico (35) (Figura 17, 18);

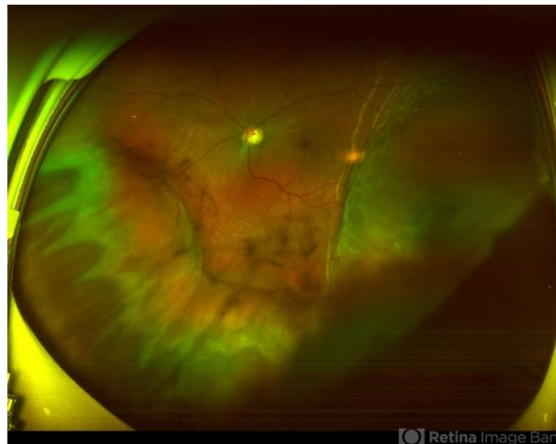


Figura 17. Distacco coroidale emorragico al fundus, Retina Image Bank, a project from the American Society of Retina Specialists

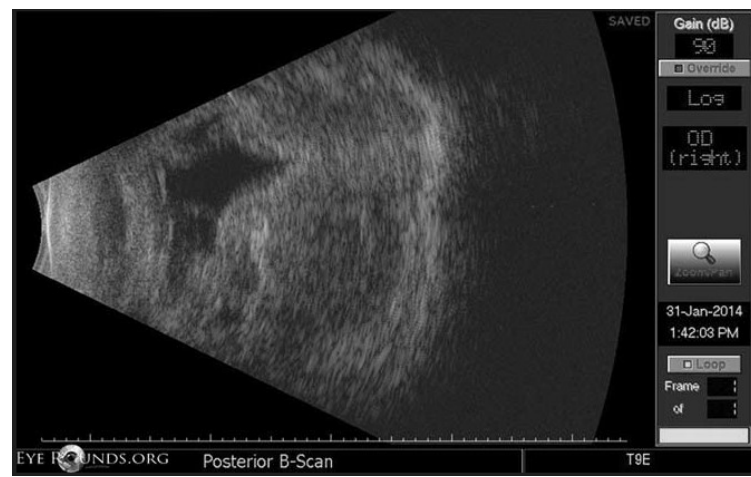


Figura 18. Immagine ecografica di emorragia coroidale, the University of Iowa, Ophthalmology and Visual Sciences

- distacco coroidale sieroso (35) (Figura 19, 20);



Figura 19. Distacco coroidale sieroso al fundus, Retina Image Bank, a project from the American Society of Retina Specialists

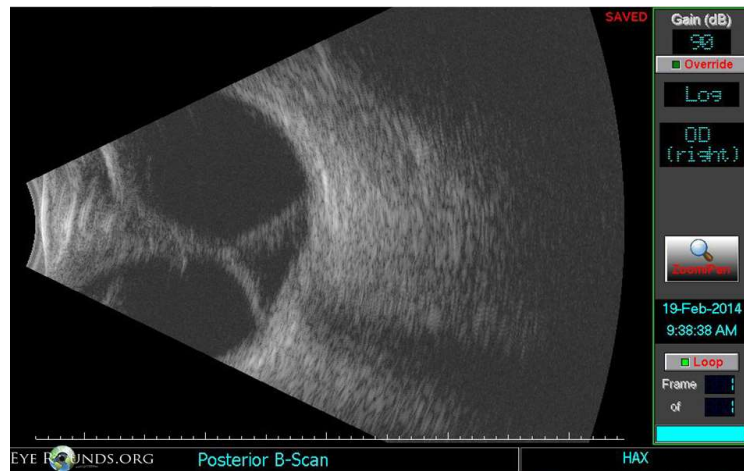


Figura 20. Immagine ecografica di distacco coroidale sieroso con kissing, the University of Iowa, Ophthalmology and Visual Sciences

- maculopatia da ipotono (35) (Figura 21, 22);



Figura 21. Maculopatia da ipotono con edema del disco ottico, pieghe della coroide e strie retiniche radiali a partenza dalla fovea ed estensione alla macula al fundus (34)

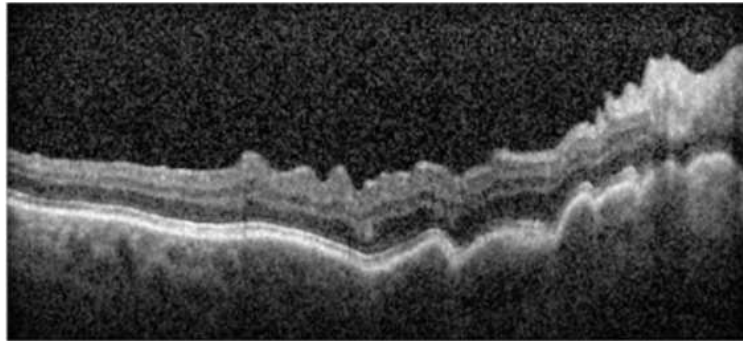


Figura 22. Maculopatia da ipotono all'OCT della retina con presenza di pieghe corioretiniche (37)

- cheratopatia da ipotono con scompenso corneale (38) (Figura 23-25);



Figura 23. Lievi pieghe della Descemet senza impatto sulla vista al biomicroscopio (38)



Figura 24. Edema corneale con significativo impatto sulla vista al biomicroscopio (38)

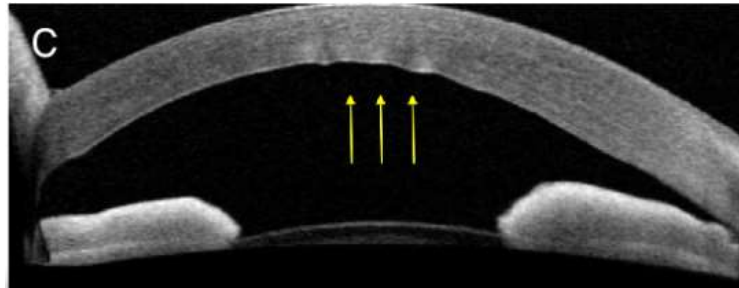


Figura 25. Edema corneale con membrana di Descemet ispessita ed irregolare all'OCT del segmento anteriore (freccie) (39)

- Ipo- o a-talamia (Figura 26, 27), ovvero riduzione o assenza della camera anteriore;



Figura 26. Atalamia al biomicroscopio (21)

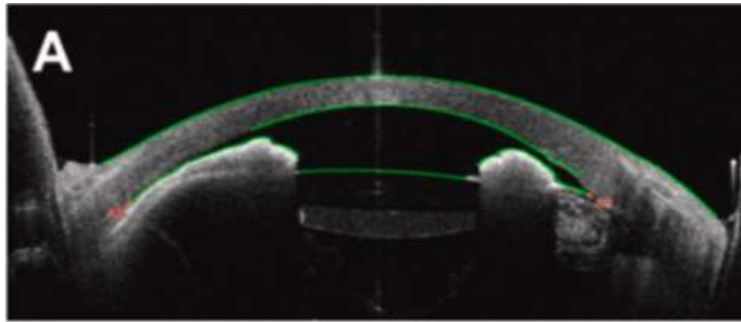


Figura 27. Ipotalamia da ipotono all'OCT del segmento anteriore (40)

- astigmatismo irregolare.

Il distacco coroidale emorragico, il distacco coroidale sieroso evoluto in kissing coroidale, la maculopatia da ipotono e lo scompenso corneale sono complicanze altamente rischiose per la vista del paziente.

Il leakage transcongiuntivale è un fattore di rischio anche per un'altra temuta complicanza, ovvero l'infezione della bozza con lo sviluppo di blebiti (25) che, a loro volta, possono evolvere in endoftalmiti (Figura 28).



Figura 28a. Blebite al biomicroscopio (21)

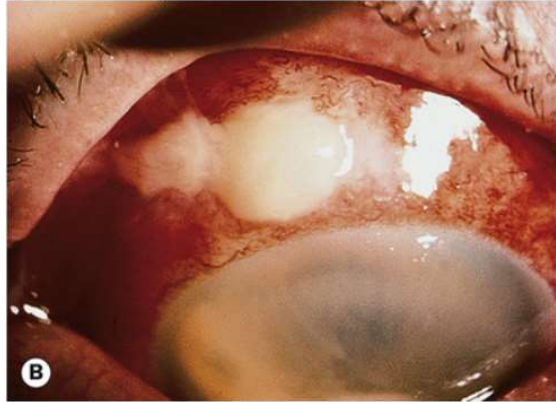


Figura 28b. Severa endoftalmite bozza-associata al biomicroscopio (21)

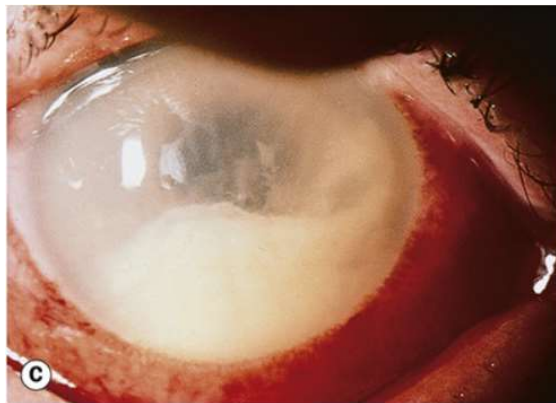


Figura 28c. Endoftalmite con ampio ipopion in camera anteriore al biomicroscopio (21)

1.2.5 *Wound healing modulation*

Successivamente all'intervento di trabeculectomia, i tessuti vanno incontro a guarigione per seconda intenzione con cicatrizzazione fibrotica: inizia l'infiltrazione di cellule infiammatorie ed il rilascio di citochine, tra le quali ha un ruolo particolarmente importante il TGF-beta, che induce l'attivazione delle cellule mesenchimali e dei fibroblasti (41), in particolare episclerali (42), che iniziano a proliferare, migrare e trasformarsi in miofibroblasti (41). I fibroblasti depongono fibrille collagene di tipo III, mentre i miofibroblasti sintetizzano ed esprimono proteine contrattili e agevolano la riepitelizzazione della lesione (43). Questi processi iniziano nei primi giorni dopo la trabeculectomia, raggiungono il loro picco in alcune settimane e perdurano per circa due o tre mesi. Dopo questo arco di tempo, inizia il rimodellamento della matrice extracellulare (41,44): i fibroblasti degradano il collagene di tipo III che avevano depositato, lo sostituiscono con il più denso collagene di tipo I e ne compattano le fibrille (43). Un

eccessivo deposito di nuove fibrille collagene a livello episclerale, dei tessuti subcongiuntivali e congiuntivali, può portare alla formazione di una cicatrice fibrosa ed al precoce fallimento della bozza filtrante (41,44) (Figura 29).

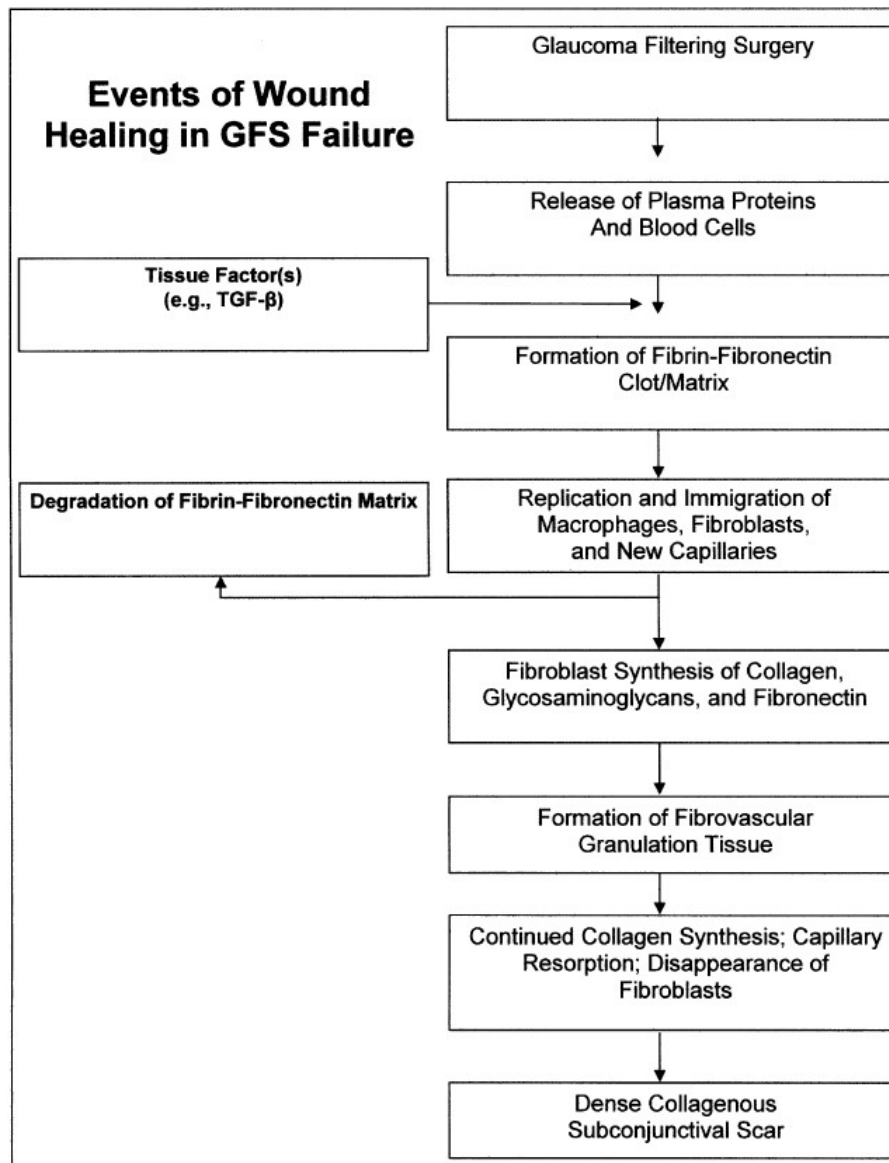


Figura 29. Tappe maggiori del processo di *wound healing* nel fallimento precoce della bozza dopo chirurgia filtrante (45), modificato da (26)

Per evitare il fallimento della chirurgia, si cerca di modulare il processo di *wound healing*. Si può agire a livello intraoperatorio e post-operatorio. A livello intraoperatorio, la trabeculectomia viene comunemente aumentata con 5-Fluoruracile (5-FU), Mitomicina C (MMC) e con anticorpi (Ab) anti-VEGF come Bevacizumab (44). 5-FU e MMC possono

essere utilizzati anche nel post-operatorio, tramite iniezione, nel caso in cui la bozza stia andando incontro a fallimento, associati talora al procedimento di needling (44), ovvero la lisi del tessuto fibrotico sottocongiuntivale mediante strumento tagliente (es, ago 25G, microlancia vitreoretinica).

Il 5-FU è un analogo delle pirimidine, inibisce l'incorporazione di timidina nel DNA ed interferisce con la sintesi di RNA e RNA-ribosomiale, inducendo l'apoptosi dei fibroblasti della Tenone (44). La Mitomicina C è un agente alchilante citostatico non ciclo-cellulare specifico che, tramite la creazione di ponti crociati, inibisce la sintesi del DNA (44) e, di conseguenza, la proliferazione e l'attività di sintesi dei fibroblasti (46), inducendone anche l'apoptosi (44). Gli Ab anti-VEGF, oltre ad inibire l'attività dei fibroblasti e la formazione di neovasi (44), riducono la permeabilità vascolare e, quindi, lo stravasamento di proteine e cellule infiammatorie che andrebbero a sostenere e prolungare la risposta infiammatoria alla base del processo fibrotico. Tra questi, ad un anno, la MMC si è dimostrata l'antifibrotico più efficace (47,48) ed è, oggi, il più utilizzato. Più raramente, sempre intraoperativamente, possono essere usati anche altri agenti anti-fibrotici come D-penicillamina, Daunorubicina, Bleomicina o l'anticorpo monoclonale umano ricombinante anti-TGF- β 2 Lederlimubab (CAT-152) (43) o altre metodiche come le radiazioni β (45).

Nel post-operatorio si può cercare di limitare la reazione infiammatoria iniziando precocemente una terapia topica con corticosteroidi, da proseguire di solito per circa tre mesi, periodo di massima attivazione dei processi infiammatori (44). I corticosteroidi agiscono diminuendo la concentrazione di neutrofili e macrofagi nel sito dell'infiammazione, inibendone l'azione e riducendo la permeabilità vascolare (43) (Figura 30).

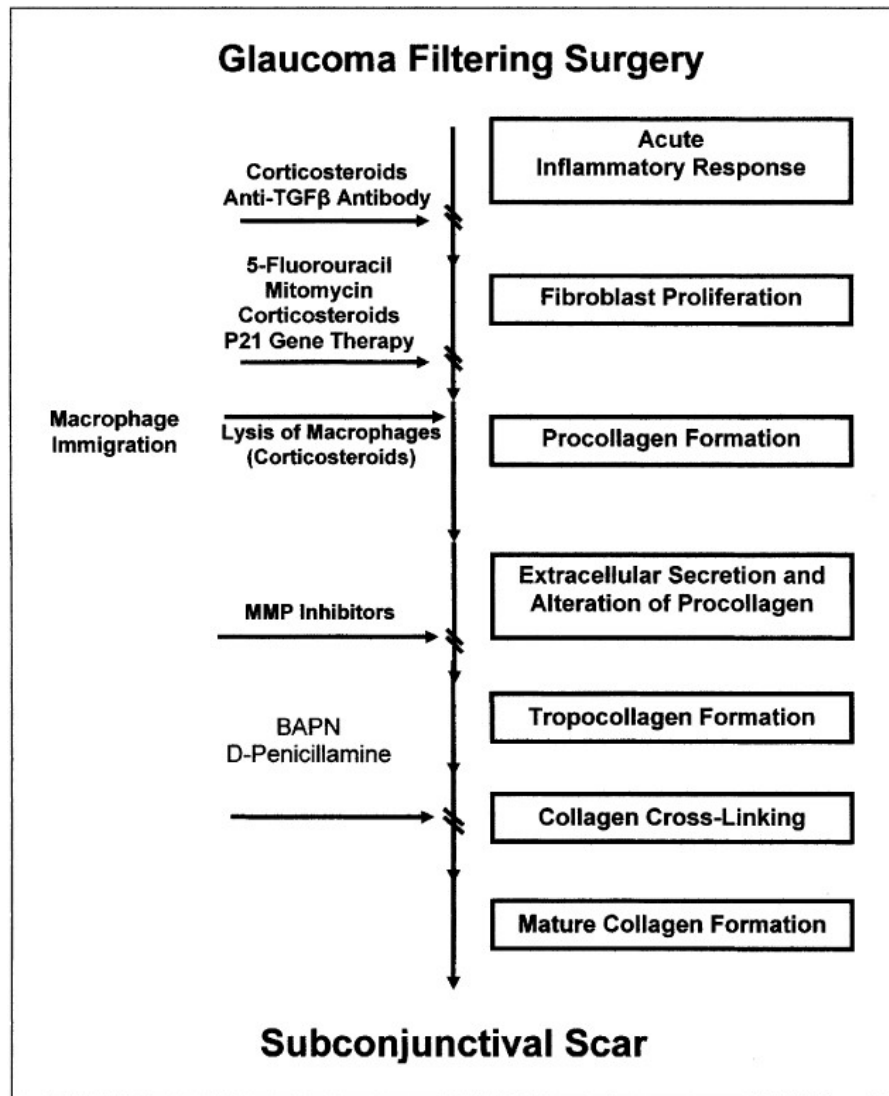


Figura 30. Meccanismi farmacologici di modulazione del processo di *wound healing* nella chirurgia filtrante per glaucoma (45)

In caso non si riesca ad evitare il fallimento della bozza filtrante, si può intervenire chirurgicamente eseguendo una revisione della trabeculectomia: vengono rimosse le pareti divenute fibrotiche, solo parzialmente o più estesamente, viene applicata la MMC tramite spugnette per evitare una nuova fibrosi e viene ricostruita la bozza con la congiuntiva (28). I processi cicatriziali tendono ad essere maggiormente aggressivi in caso di revisioni o seconde trabeculectomie, e, pertanto, la preferenza di molti chirurghi è quella di adottare, in caso di fallimento, tecniche chirurgiche con drenaggio posteriore, come gli impianti drenanti, che sono meno affetti da processi cicatriziali.

1.2.6 Effetto della Mitomicina C sulla bozza filtrante

Le bozze post-trabeculectomia aumentata con Mitomicina C hanno pareti dallo spessore diminuito, sono più sottili sia a livello dello strato di tessuto connettivo subepiteliale (42,49), sia dello strato epiteliale congiuntivale soprastante (42,50). Nello stroma di queste bozze sono presenti pochi fibroblasti e molto danneggiati, la matrice extracellulare prodotta è debole e la membrana basale dell'epitelio congiuntivale, sebbene paia ispessita, è irregolare e discontinua (42). Quest'architettura istologica è maggiormente prona al leakage (42,49), ulteriormente favorito dall'azione della MMC che va ad ostacolare i processi di riparazione del danno alla base del leakage stesso (43).

1.2.7 Sicurezza ed efficacia della trabeculectomia aumentata con Mitomicina C

La trabeculectomia espone il paziente al rischio di sviluppare complicanze che possono potenzialmente determinare una perdita totale della vista. Il solo fatto di andare incontro ad un intervento chirurgico ha un impatto sul paziente, sulla sua salute psicologica (51). Per questo è importante che l'intervento eseguito sia il più sicuro ed efficace possibile.

La trabeculectomia permette di ottenere un buon controllo dell'IOP anche nel lungo termine: in uno studio retrospettivo in cui è stato esaminato il decorso di oltre 200 pazienti per venti anni dalla trabeculectomia, è stato osservato come, pur dopo un così lungo periodo, in quasi il 60% dei pazienti, si riuscisse a mantenere un buon controllo pressorio senza medicazioni aggiuntive, e come un ulteriore 30% rientrasse nel target IOP con l'uso di terapia ipotonizzante (52). La capacità della trabeculectomia di continuare ad esercitare un'azione ipotonizzante così protratta nel tempo è alla base della sua efficacia nel ridurre il tasso di progressione dei difetti del campo visivo (53–56). In studi a medio e lungo termine, è stato dimostrato come la trabeculectomia sia più efficace della terapia medica per raggiungere target di IOP più bassi (54–57). Per questi motivi, la trabeculectomia è indicata in pazienti con glaucoma refrattario al trattamento farmacologico o laser o come prima linea di trattamento in pazienti selezionati, con glaucoma avanzato, deficit severi del campo visivo e valori di IOP che difficilmente raggiungerebbero il target pressorio senza chirurgia filtrante (17,18,58). Inoltre, sebbene non vi sia ancora un consenso generale delle evidenze, sembrerebbe che le più basse pressioni intraoculari raggiungibili grazie all'intervento di trabeculectomia possano

favorire il ripristino della funzione di cellule ganglionari retiniche danneggiate, ma ancora vitali, con un lento, ma progressivo e duraturo miglioramento del campo visivo di tali pazienti (54). Tecniche chirurgiche meno invasive e più recenti non si sono dimostrate superiori alla trabeculectomia (59–61).

L'utilizzo della Mitomicina C, tradizionalmente utilizzata tramite applicazione nello spazio subcongiuntivale di spugnette imbevute, riduce il rischio di fallimento della trabeculectomia (62).

L'uso della Mitomicina C espone il paziente ad un maggior rischio di incorrere in alcune complicanze: le casistiche riguardanti il leakage sono molto variegate, andando ad interessare percentuali molto variabili di pazienti, dal 3.7% (63) al 9% (64) fino a più del 13% dei pazienti (65), ma, in ogni caso, superiori a quanto osservato dopo trabeculectomia senza antifibrotico (2.6% (63)). Il leakage da trabeculectomia con MMC è anche un leakage che tende spesso a recidivare (64) ed una bozza filtrante con leakage è una bozza maggiormente prona ad infezione ed allo sviluppo di infezioni legate alla bozza (incidenza dell'1.1% (66) - 1.6% (67) in studi con follow-up medio di 18.5 mesi e del 3% a 32 mesi (64)). Più frequente è anche la comparsa di ipotono, osservato, in uno studio retrospettivo, in oltre un terzo dei casi (68).

Occorre notare, tuttavia, come ormai siano trascorsi molti anni dall'introduzione della Mitomicina C nella chirurgia filtrante e come, con l'esperienza, sia stato possibile adottare approcci chirurgici grazie ai quali ridurre l'incidenza di queste complicanze (20,69), rendendo, oggi, l'impiego della MMC, una procedura sicura ed efficace, routinariamente eseguita con ottimi risultati.

La Mitomicina C dovrebbe raggiungere la massima concentrazione ed esercitare la massima azione sui fibroblasti episclerali, la cui attivazione è alla base del fallimento della bozza. Al contempo, si dovrebbe cercare di ridurre, per quanto possibile, il contatto con i tessuti circostanti, in modo tale da minimizzarne gli effetti tossici (42).

Oltre al metodo classico con spugnette, che negli anni è stato rifinito per massimizzarne l'efficacia e minimizzarne le complicanze, come il leakage limbale e le bozze avascolari cistiche, sta diventando sempre più utilizzata la somministrazione di MMC per iniezione diretta nello spazio sotto-Tenoniano, che ha dimostrato di essere sicura ed efficace (70) e, infatti, viene consigliata come alternativa dalle linee guida EGS (18). Se, infatti, si è

lavorato sulla tecnica con spugnette imbibite per ottenere aree di applicazione più ampie e posizionare più posteriormente le spugnette, evitando di toccare con la MMC la congiuntiva (20), l'iniezione sotto-Tenoniana sembrerebbe superare i limiti dell'applicazione con spugnette, come il rischio di sfaldamento nell'area di applicazione (71–73) ed il limitato controllo sulla dose di MMC somministrata (74–76), offrendo contemporaneamente una soluzione più veloce. La concentrazione standard utilizzata varia tra 0.1mg/ml e 0.5 mg/ml con un tempo di applicazione delle spugnette tra 1 e 5 minuti (18). In letteratura, sono riportate anche altre vie di somministrazione, come l'iniezione pre-operatoria 24/72 ore prima dell'intervento chirurgico (77) o l'applicazione nei primi giorni post-intervento di spugnette imbevute sopra la congiuntiva della bozza (78,79). Sebbene siano stati condotti alcuni trial randomizzati confrontanti più tecniche, alcuni di essi hanno mostrato risultati contrastanti. Allo stato attuale, non sono presenti meta-analisi della letteratura che informino i chirurghi su quale sia la miglior tecnica di applicazione della MMC in pazienti sottoposti a trabeculectomia.

1. OBIETTIVO

Lo scopo di questa revisione sistematica e metanalisi della letteratura è confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'intervento di chirurgia filtrante di trabeculectomia aumentata con Mitomicina C somministrata con differenti tecniche.

2. MATERIALI E METODI

La revisione sistematica e metanalisi della letteratura è stata svolta secondo le modalità dichiarate nel relativo protocollo (Prospero ID: CRD42023394371).

3.1 Metodo di ricerca

Un solo revisore (AR) ha effettuato la ricerca per database su MEDLINE, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) utilizzando una stringa di parole chiave pre-determinata, senza restrizioni per limiti temporali. La ricerca è stata effettuata in data 22/02/2023. Sono state esaminate le referenze degli studi inclusi a fine selezione. Non sono state esaminate pubblicazioni di studi e raccolte di abstracts di conferenze che avrebbero richiesto una ricerca manuale.

3.2 Criteri di inclusione

Sono stati considerati elegibili per l'inclusione studi pubblicati, in lingua inglese, condotti su pazienti umani e con disegno randomizzato controllato (RCT) o controllato non-randomizzato (NRCT). Sono stati inclusi i trials che confrontano due o più tecniche differenti di somministrazione della Mitomicina C per aumentare di trabeculectomia. Sono state ritenute differenti tecniche caratterizzate da diversa tempistica di somministrazione della MMC o diversa via di somministrazione. Non sono state considerate differenti le sole variazioni in termini di concentrazione di MMC, sede di somministrazione (es. spugnette sopra lo sportello sclerale vs spugnette sotto lo sportello sclerale), dimensione o materiale delle spugnette o tempistica di utilizzo della MMC in relazione a diverse fasi dell'intervento (es. pre-/post-creazione dello sportello sclerale, all'inizio dell'intervento vs alla fine dell'intervento). Non sono state poste restrizioni sulla popolazione degli studi.

3.3 Selezione degli studi, estrazione dei dati e valutazione del rischio di bias

Dopo la selezione dai database di interesse, gli studi sono stati esportati in un software dedicato, Rayyan applicazione web (80). La rimozione dei duplicati è stata effettuata automaticamente tramite Endnote (EndNote X9; Clarivate Analytics, Philadelphia, PA) e manualmente da un revisore (AG).

Due revisori (AG e SF) hanno effettuato, in maniera indipendente e mascherata le successive fasi:

1. screening in base a titolo ed abstract degli studi unici identificati;
2. estrazione dei dati relativi agli outcomes di interesse su file excel in formato standard concordato tra i due estrattori;
3. valutazione del rischio di bias: la qualità metodologica dei RCTs è stata valutata tramite ROB2.0, mentre quella dei NRCTs utilizzando ROBINS-I, secondo quanto descritto da Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions II edition (81). In caso di insufficienti informazioni, nell'articolo o nel materiale supplementare, per poter esprimere un giudizio su uno o più degli aspetti in valutazione, sono stati contattati gli autori per chiarimenti.

In caso di disaccordo tra i due revisori, anche dopo meeting di agreement, un terzo revisore senior (AR per screening ed estrazione dati, GV o AR per valutazione del rischio di bias) ha formulato la decisione finale.

3.4 Outcomes dello studio

L'outcome principale di questa metanalisi sono i tassi di successo chirurgico, definiti secondo i diversi studi. Outcomes secondari sono i valori di IOP, il numero di medicazioni, la miglior acuità visiva corretta (BCVA), la morfologia della bozza, la conta centrale delle cellule endoteliali, le complicanze post-operatorie e gli interventi post-operatori. Il time-point primario del follow-up è stato posto a 12 mesi. Sono stati estratti ed analizzati anche i dati relativi ad altri time-points pre-specificati, ovvero sei mesi, due anni, tre anni e cinque anni. Per effettuare la metanalisi, è stato necessario che almeno due studi riportassero lo stesso outcome allo stesso time-point.

3.5 Strategie per la sintesi dei dati

Le variabili sono state analizzate mediante tecnica di meta-analisi con modello ad effetti random se estratte da tre o più studi o con modello ad effetti fissi se estratte da due soli studi. Come unità di misura per l'analisi delle variabili continue (IOP, numero di medicazioni, morfologia della bozza) è stata scelta la differenza tra medie (MD) con intervallo di confidenza al 95% (95% IC). Per le variabili dicotomiche (tassi di successo ad un determinato time point), l'efficacia statistica viene espressa come rischio relativo (RR) e vengono riportate le stime puntuali con i relativi intervalli di confidenza al 95%. Tutti i p-value sono a due code, e la differenza è stata considerata statisticamente significativa se $p < 0.05$. Vengono riportate le frequenze cumulative e le proporzioni di complicanze chirurgiche e di interventi post-operatori. Non è stata condotta nessuna analisi per sottogruppi o di sensibilità e non è stato valutato il rischio di *publication bias* per il ristretto numero di studi a disposizione.

4. RISULTATI

4.1 Descrizione degli studi inclusi

4.1.2 Risultati della ricerca

La ricerca per database ha incluso tutti gli studi pubblicati entro il 22 febbraio 2023 ed ha prodotto 9,976 risultati. 1,682 risultati sono stati eliminati perché duplicati con Endnote (rimozione automatica). Degli 8,294 studi rimasti, 395 sono stati rimossi dopo screening per duplicati manuale. 7,899 studi sono stati inclusi per lo screening finale, 7,883 studi sono stati eliminati perché non elegibili in base a titolo e/o abstract. Dei 16 studi potenzialmente elegibili, nove sono stati esclusi poiché abstracts congressuali (n=4), duplicati (n=4) o in lingua inglese (n=1). Sette studi sono stati inclusi per l'estrazione dati. Tra gli studi inclusi, due studi confrontavano l'applicazione intraoperatoria diretta sclerale con spugnette imbevute di MMC contro l'applicazione topica post-operatoria nei primi giorni post-chirurgia tramite spugnette imbevute di MMC applicate sopra la congiuntiva ricoprente la bozza filtrante. Di questi, uno (Mietz et al. 2002) era un trial controllato randomizzato e l'altro un trial quasi-randomizzato (Mahmood et al. 2011). Per il numero

ristretto di studi a disposizione e la disomogeneità degli stessi, è stato deciso di non procedere oltre nella loro analisi. Gli altri cinque studi inclusi al termine del processo di screening (Pakravan et al. 2017, Esfandiari et al. 2018, Do et al. 2020, Maheshwari et al. 2020, Kandarakis et al. 2022) confrontavano l'applicazione intraoperatoria diretta sclerale con spugnette imbevute di MMC contro la somministrazione intraoperatoria di MMC tramite iniezione nello spazio sotto-Tenoniano. Due studi (Pakravan et al. 2017, Esfandiari et al. 2018) presentavano i risultati del medesimo trial ad endpoint differenti, sei mesi e tre anni rispettivamente. Ulteriori tre studi (Maheshwari et al. 2023, Chakrabarty et al. 2023, Agarwal et al. 2023) sul confronto tra applicazione diretta sclerale ed iniezione intraoperatoria sono stati pubblicati successivamente alla ricerca della letteratura ed inclusi poiché noti agli autori (Figura 31).

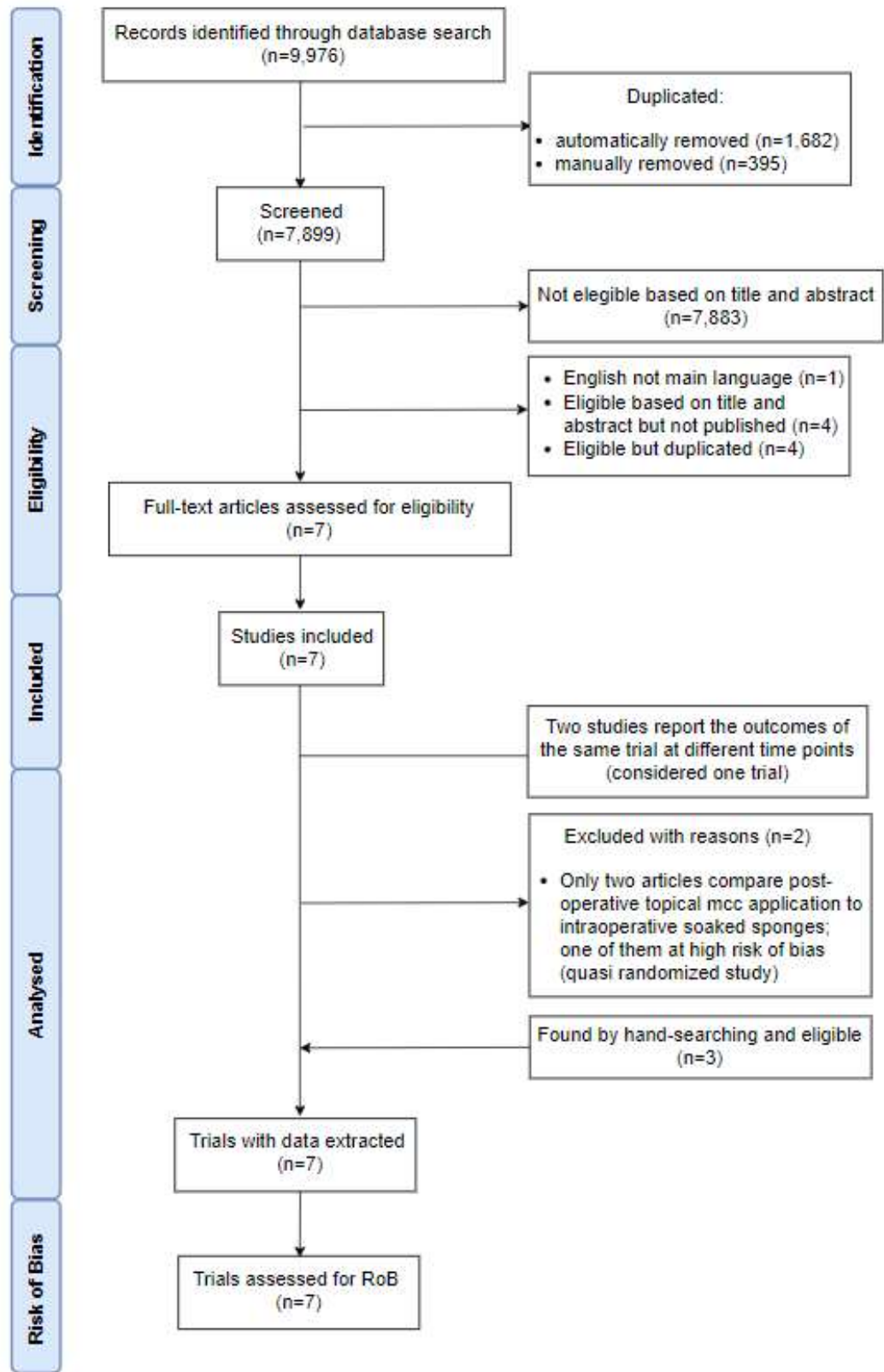


Figura 31. PRISMA flow chart che mostra il numero di studi identificati ed inclusi nell'analisi

Per la valutazione del rischio di bias e l'estrazione dei dati, Pakravan et al. 2017 e Esfandiari et al. 2018 sono stati considerati come un unico trial, con i risultati a sei mesi estratti da Pakravan et al. 2017 ed i risultati a partire dai 12 mesi estratti da Esfandiari et al. 2018. Per questo motivo, ci si riferirà ad un totale di sette studi. In caso di outcomes a 6 mesi riportati anche in Esfandiari et al. 2018, es. dati estraibili da grafici, questi non sono stati considerati. Il riferimento identificativo per questo trial rimane Esfandiari et al. 2018, se non altrimenti specificato. Questa decisione è stata presa per la più comprensiva analisi possibile, i due studi differivano per criteri di successo e popolazione. Tutti gli studi inclusi erano trials controllati randomizzati paralleli (RCTs), non è stato trovato nessun *non-randomized-controlled trial*, per cui non è stato applicato in nessun caso ROBINS-I.

4.1.3 Campione e follow-up

Gli studi sono stati condotti in setting accademico od ospedaliero, quattro studi sono stati condotti in India, tre dei quali (Maheshwari et al. 2020, Maheshwari et al. 2023, Chakrabarty et al. 2023) nello stesso centro. Uno studio è stato condotto nella Repubblica Islamica dell'Iran, uno negli Stati Uniti ed uno in Grecia. Esfandiari et al. 2018 era l'unico RCT multicentrico (due centri). Cinque studi prevedevano il mascheramento degli operatori rispetto all'intervento ricevuto dai pazienti per la valutazione degli outcomes durante il follow-up, uno studio prevedeva il mascheramento solamente per la valutazione della morfologia della bozza ed uno studio non prevedeva alcun mascheramento.

Il campione di partecipanti di quattro studi era esclusivamente o a forte maggioranza di partecipanti con diagnosi di glaucoma primario ad angolo aperto. Il campione di tre studi era composto in maggioranza da partecipanti con diagnosi di glaucoma primario ad angolo aperto o glaucoma primario ad angolo chiuso. Al baseline, le IOP oscillavano tra 20 mmHg e 30 mmHg circa, ma all'interno dello stesso trial, i gruppi non presentavano differenze statisticamente significative. Discorso analogo per il numero di medicazioni anti-glaucoma in uso pre-intervento, mentre pochi dati erano disponibili per la best corrected visual acuity (BCVA) e la deviazione media del campo visivo. Cinque studi paragonavano l'efficacia e la sicurezza delle due tecniche di utilizzo della Mitomicina C nell'intervento di trabeculectomia, due studi le confrontavano applicate all'intervento

combinato di faco-trabeculectomia. Il follow-up variava tra sei mesi e tre anni, con nessuno studio a cinque anni (Tabella 3).

La dimensione campionaria, ovvero il totale di occhi randomizzati, indipendentemente dalle perdite al follow-up o dall'esclusione dallo studio per altre cause, variava da 43 occhi (Maheshwari et al. 2020), la minore, a 155 (Maheshwari et al. 2023), la maggiore. La dimensione campionaria totale era 643 occhi, di cui 315 trattati con trabeculectomia aumentata con MMC somministrata tramite iniezione e 327 trattati con trabeculectomia aumentata con MMC applicata tramite spugnette imbevute. In Maheshwari et al. 2020, sono stati randomizzati 43 occhi, ma di un occhio, successivamente escluso dall'analisi per perdita al follow-up, non è stato riportato il trattamento ricevuto.

Tabella 3. Dettaglio popolazione studi

	Country	Design	Centers	Masking	Follow-up (months)	Intervention	Surgical technique	N. eyes*	N. women	Ethnicity	Glaucoma type	Age	IOP	N. of medications	BCVA	VF-MD
Pakravan et al. 2017 / Esfandiari et al. 2018**	Iran	RCT	multi (2)	YES	36	MMC injection	trabeculectomy	41	18	White (100%)	POAG (100%)	62.5	21.8	3.1	0.4	-15.1
Do et al. 2020	USA	RCT	mono	YES	6	MMC injection	trabeculectomy	50	26	White (54%)	POAG (90%)	69.9	21.1	3.1	0.3	-17.2
Maheshwari et al. 2020	India	RCT	mono	NO	12	MMC injection	trabeculectomy	21	NA	NA	POAG / PACG	NA	29	2.4	NA	NA
Kandarakis et al. 2022	Greece	RCT	mono	only bleb	12	MMC injection	trabeculectomy	27	15	White (100%)	POAG (100%)	67.3	29.3	3.7	0.4	NA
Maheshwari et al. 2023	India	RCT	mono	YES	36	MMC injection	trabeculectomy	79	24	NA	PACG (45.2%)	57.4	34.2	2.3	NA	NA
Chakrabarty et al. 2023	India	RCT	mono	YES	6	MMC injection	phaco-trabeculectomy	67	32	NA	POAG (100%)	65.2	24.8	1.19	0.8	NA
Agarwal et al. 2023	India	RCT	mono	YES	6	MMC injection	phaco-trabeculectomy	30	13	NA	POAG (53.3%)	64.8	29.8	NA	NA	NA
Pakravan et al. 2017 / Esfandiari et al. 2018	Iran	RCT	multi (2)	YES	36	MMC sponges	trabeculectomy	41	21	White (100%)	POAG (100%)	62.1	21.8	3	0.4	-13.9
Do et al. 2020	USA	RCT	mono	YES	6	MMC sponges	trabeculectomy	50	24	White (56%)	POAG (86%)	74.2	21.8	2.4	0.4	-15.9
Maheshwari et al. 2020	India	RCT	mono	NO	12	MMC sponges	trabeculectomy	21	NA	NA	POAG / PACG	NA	25.9	2.3	NA	NA
Kandarakis et al. 2022	Greece	RCT	mono	only bleb	12	MMC sponges	trabeculectomy	29	16	White (100%)	POAG (100%)	69.5	30.5	3.7	0.5	NA
Maheshwari et al. 2023	India	RCT	mono	YES	36	MMC sponges	trabeculectomy	76	35	NA	PACG (58.6%)	57.9	34.2	2.3	NA	NA
Chakrabarty et al. 2023	India	RCT	mono	YES	6	MMC sponges	phaco-trabeculectomy	72	25	NA	POAG (100%)	64.3	27.7	1.4	0.8	NA
Agarwal et al. 2023	India	RCT	mono	YES	6	MMC sponges	phaco-trabeculectomy	38	19	NA	POACG (60.5%)	64.4	29.1	NA	NA	NA

*number of eyes randomized

**data refer to Pakravan et al. 2017, except VF-MD extracted from Esfandiari et al. 2018

NA: not available; BCVA: best corrected visual acuity; VF-MD: visual field mean deviation MMC: Mitomycin C; POAG: Primary Open-Angle Glaucoma; PACG: Primary Angle-Closure Glaucoma

4.1.4 Intervento

La dose di MMC somministrata e, per le spugnette, il tempo di applicazione delle stesse, variava tra gli studi, pur rimanendo nei limiti consigliati dalle linee guida internazionali. Nel caso dell'iniezione, la dose totale di MMC somministrata variava tra 10 µg e 40 µg, mentre nel caso della somministrazione tramite spugnette, la concentrazione variava tra 0.2 mg/ml e 0.4 mg/ml ed il tempo di applicazione tra uno e tre minuti (Tabella 4). In Tabella 5 si riportano i criteri di successo applicati, anch'essi eterogenei.

Tabella 4. Dettaglio intervento per studio

	Follow-up (months)	MMC injection				MMC sponges		
		Sample size*	Volume (ml)	Concentration (mg/ml)	Dose (mcg)	Sample size*	Concentration (mg/ml)	Duration (minutes)
Pakravan 2017 / Esfandiari et al. 2018	36	41	0.1	0.1	10	41	0.2	1 to 3
Do et al. 2020	6	50	0.15	0.2	30	50	0.4	1 to 2
Maheshwari et al. 2020**	12	21	0.1	0.2	20	21	0.4	2
Kandarakis et al. 2022	12	27	0.15	0.1	15	29	0.2	2
Maheshwari et al. 2023***	36	79	0.1	0.2	20	76	0.2	2
Chakrabarty et al. 2023	6	67	0.2	0.2	40	72	0.4	2
Agarwal et al. 2023	6	30	0.1	0.2	20	38	0.2	1.5

* number of eyes randomized

** 43 patients were randomized, but one patient was excluded due to poor follow-up and the group he/she was randomized to is not reported

***total number of eyes randomized and fellow eyes enrolled

Tabella 5. Criteri di successo per studio

	Success criteria
Pakravan et al. 2017	6 – 15 mmHg
Esfandiari et al. 2018	more than 5 mmHg and less of 21 mmHg and 20% or more reduction from baseline at 2 consecutive visits, no need for further glaucoma surgery, and no loss of light perception
Do et al. 2020	<21 mm Hg and ≥30% reduction from baseline, absence of hypotony maculopathy, no need for reoperation for glaucoma, and retention of at least light perception vision
Maheshwari et al. 2020	≤18 mmHg but more than 6 mmHg
Kandarakis et al. 2022	between 6 and 21 mmHg
Maheshwari et al. 2023	≥ 6 and ≤ 21 mmHg or a 20% reduction from baseline
Chakrabarty et al. 2023	≤18 mm Hg but > 6 mm Hg and a ≥20% reduction from baseline with retention of light perception
Agarwal et al. 2023	30% or more reduction from baseline with no evidence of hypotony

4.2 Valutazione del rischio di bias

Il rischio di bias degli studi è stato valutato applicando ROB2.0 su cinque domini:

1. processo di randomizzazione;
2. deviazioni rispetto all'intervento assegnato;
3. *missing outcome data*;
4. misurazione degli outcomes;
5. selezione nei risultati riportati.

In base alla valutazione attribuita ad ognuno di questi cinque campi, è stato attribuito un grado di rischio complessivo a ciascun outcome. Secondo le linee guida di ROB2.0, lo score finale di un outcome dovrebbe essere pari alla valutazione ricevuta nel dominio a più alto rischio di bias. Questa raccomandazione non è però vincolante per i valutatori. Gli outcomes sono stati valutati over-time, senza effettuare valutazioni differenti a time-points differenti, a meno che sia stato ritenuto necessario, ovvero per alcuni outcomes di Esfandiari et al. 2018.

I due interventi in studio sono variazioni della stessa tecnica chirurgica, la trabeculectomia, con lo stesso anti-metabolita, la Mitomicina C.

Per questo motivo:

- 1) l'esclusione dall'analisi dei pazienti persi al follow-up, anche se numerosi e non bilanciati tra i due rami d'intervento, non è stata considerata motivo di downgrade della valutazione in quanto non imputabili od in relazione diretta con l'intervento in studio.
- 2) Non è stato ritenuto fonte di bias un malfunzionamento tecnico riportato in Agarwal et al. 2023 che non ha permesso la valutazione della morfologia della bozza per alcuni pazienti al termine dello studio in entrambi i gruppi. Il tipo di missing data è casuale e coinvolgente in misura eguale entrambi i bracci di trattamento.
- 3) Un follow-up più ravvicinato in seguito a complicanze ed interventi post-operatori minori, sia per ridurre l'IOP od evitare il fallimento della bozza filtrante sia per risolvere eventuali complicanze, non è stato considerato possibile causa di bias. Queste circostanze rispecchiano la realtà clinica post-intervento di trabeculectomia e possono interessare entrambi i rami d'intervento (la MMC può

sì aumentarne il rischio, ma si tratta di complicanze proprie dell'intervento di trabeculectomia, indipendentemente dall'aumento della stessa con MMC).

- 4) In caso di interventi post-operatori maggiori (seconda trabeculectomia, posizionamento di shunt dell'acqueo etc...), sono state considerate accettabili le analisi effettuate con la tecnica "last-visit-carried-forward" ritenendo che non andasse ad alterare la grandezza dell'effetto dell'intervento tra i due gruppi.
- 5) La mancanza di mascheramento degli operatori durante la misurazione degli outcomes nel follow-up è possibile che abbia influenzato la misurazione degli stessi, in quanto sia l'IOP, da cui dipendono il numero di medicazioni in uso e la classificazione del paziente come successo, sia la morfologia della bozza, vengono misurate con metodi non oggettivi (tonometria ad appianazione di Goldman ed Indiana Bleb Appearance Scale). Tuttavia, ciò non è stato ritenuto probabile.

Si riportano di seguito le motivazioni che hanno portato ad una valutazione di rischio moderato o alto di bias alcuni outcomes:

- 1) Randomizzazione: in Maheshwari et al. 2023, dai risultati percentuali presentati, sembrerebbe che per alcuni pazienti siano stati inclusi entrambi gli occhi, in contrasto con quanto dichiarato nel paragrafo "Materiali e metodi" e senza chiarire come questi siano stati randomizzati, dal momento che il processo di randomizzazione ha utilizzato come unità i pazienti stessi e non gli occhi. Sei studi (Esfandiari et al. 2018, Do et al. 2020, Maheshwari et al. 2020, Kandarakis et al. 2022, Chakrabarty et al. 2023, Agarwal et al. 2023) hanno eseguito correttamente il processo di randomizzazione.
- 2) Analisi: In Esfandiari et al. 2018, nei primi 6 mesi post-intervento, nessun paziente ha avuto bisogno di un secondo intervento di chirurgia oculare maggiore per controllare l'IOP. Nel corso dei tre anni di follow-up, tuttavia, alcuni pazienti sono stati ri-operati. I dati relativi a questi pazienti sono stati censurati nell'articolo a tre anni. Un downgrade non è stato applicato agli outcomes a 6 mesi, poiché disponibili nel relativo articolo in assenza di censura, e all'outcome IOP a 36 mesi – end-point – in quanto è stata effettuata un'analisi per protocollo, ma il numero di pazienti censurati è bilanciato nei due gruppi e non vi è una differenza statisticamente significativa tra le IOP medie di questi pazienti prima del secondo

intervento. Non possono essere fatte ulteriori considerazioni sui time-points precedenti, valutati ad alto rischio di bias, in quanto non sono riportati i time-points del secondo intervento ed alcuni pazienti sono falliti senza necessitare una nuova chirurgia.

- 3) Misurazione degli outcomes: In Maheshwari et al. 2020 e Kandarakis et al. 2022, gli operatori incaricati di misurare gli outcomes nel follow-up non sono stati mascherati rispetto all'intervento ricevuto dai pazienti (in Kandarakis et al. 2022 è stata valutata con mascheramento soltanto la morfologia della bozza). Cinque studi (Esfandiari et al. 2018, Do et al. 2020, Maheshwari et al. 2023, Chakrabarty et al. 2023, Agarwal et al. 2023) prevedevano il mascheramento degli operatori rispetto all'intervento ricevuto dai pazienti per la valutazione degli outcomes durante il follow-up.
- 4) Selezione dei risultati riportati: in assenza del protocollo e del piano delle analisi statistiche riportanti gli outcomes pre-specificati ed i metodi di analisi, non sono stati considerati a rischio di bias gli outcomes IOP, numero di medicazioni e morfologia della bozza. È stato considerato a rischio moderato di bias l'outcome tasso di successo per possibile selezione dei risultati riportati in considerazione dell'eterogeneità dei criteri di successo applicabili. Solo per due studi (Do et al. 2020, Chakrabarty et al. 2023) è stato possibile consultare il protocollo e/o il piano delle analisi statistiche.

4.3 Analisi statistiche

4.3.1 Tasso di successo

Complessivamente, due studi sono stati valutati a basso rischio di bias e cinque studi a rischio moderato di bias per l'outcome successo chirurgico (Tabella 6).

Tabella 6. Rischio di bias per i tassi di successo

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Esfandiari_2018	injection	sponges	surgical success rate	+	+	+	+	!	!
Do_2020	injection	sponges	surgical success rate	+	+	+	+	+	+
Maheshwari_2020	injection	sponges	surgical success rate	+	+	+	!	!	!
Kandarakis_2022	injection	sponges	surgical success rate	+	+	+	!	!	!
Maheshwari_2023	injection	sponges	surgical success rate	!	!	+	+	!	!
Chakrabarty_2023	injection	sponges	surgical success rate	+	+	+	+	+	+
Agarwal_2023	injection	sponges	surgical success rate	+	+	+	+	!	!

A 12 mesi, il Rischio Relativo (RR) tra il gruppo MMC iniezione ed il gruppo MMC spugnette è 0.78 (95% IC: 0.48 a 1.28; p=0.33; 4 studi) (Figura 32) per il successo totale e 0.73 (95% IC: 0.45 a 1.18; p=0.20; 2 studi, Maheshwari et al. 2020 e Kandarakis et al. 2022) per il successo completo.

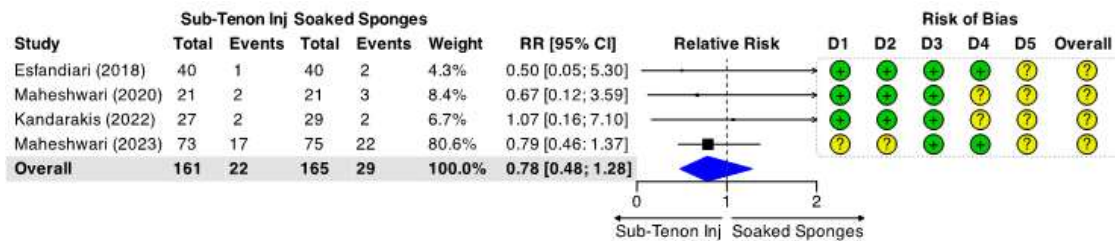


Figura 32. Analisi tassi di successo totale 12 mesi

A sei mesi, il RR per fallimento favorisce significativamente il gruppo MMC iniezione sia per il successo totale (RR: 0.77; 95% IC: 0.60 a 0.99; p=0.043; 5 studi) (Figura 33) sia per il successo completo (RR: 0.75; 95% IC: 0.61 a 0.92; p=0.007; 4 studi, Esfandiari et al. 2018, Do et al. 2020, Chakrabarty et al. 2023, Agarwal et al. 2023).

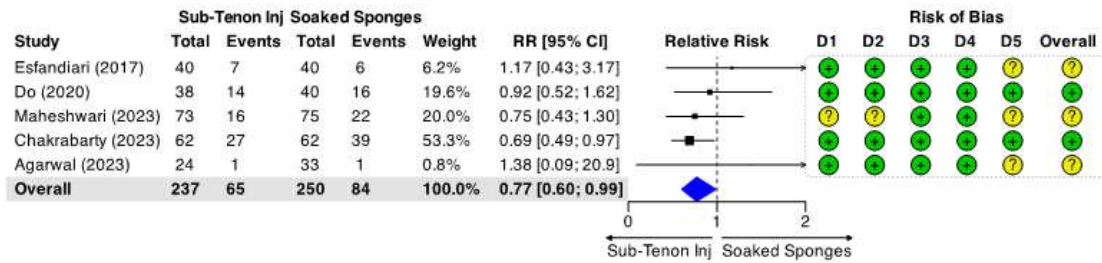


Figura 33. Analisi tassi di successo totale 6 mesi

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata a due e tre anni (Figura 34, 35).

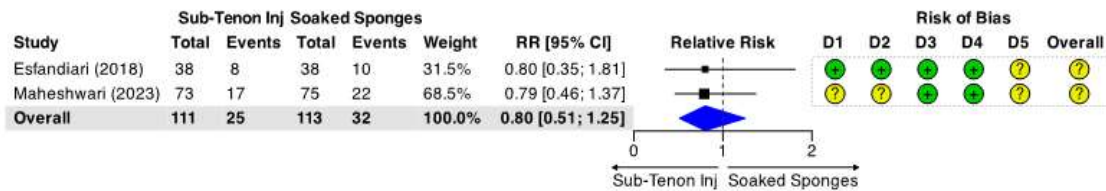


Figura 34. Analisi tassi di successo totale 24 mesi

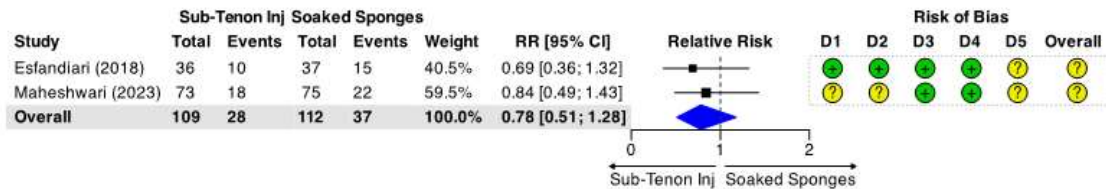


Figura 35. Analisi tassi di successo totale 36 mesi

4.3.2 Pressione intraoculare

Tre studi sono stati valutati a basso rischio di bias e tre a rischio moderato. Esfandiari 2018 et al. è stato valutato a basso rischio di bias a sei mesi ed a 36 mesi ed a rischio alto a 12 mesi (vedere paragrafo “Valutazione del rischio di bias”) (Tabella 7).

Tabella 7. Rischio di bias IOP

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Esfandiari_2018_6months	injection	sponges	IOP	+	+	+	+	+	+
Esfandiari_2018_12/24months	injection	sponges	IOP	+	!	+	+	+	+
Esfandiari_2018_36months	injection	sponges	IOP	+	+	+	+	+	+
Do_2020	injection	sponges	IOP	+	+	+	+	+	+
Maheshwari_2020	injection	sponges	IOP	+	+	+	!	+	!
Kandarakis_2022	injection	sponges	IOP	+	+	+	!	+	!
Maheshwari_2023	injection	sponges	IOP	!	!	+	+	!	!
Chakrabarty_2023	injection	sponges	IOP	+	+	+	+	+	+
Agarwal_2023	injection	sponges	IOP	+	+	+	+	+	+

A 12 mesi, la differenza media (MD) in IOP tra il gruppo MMC iniezione ed il gruppo MMC spugnette è -0.85 (95% IC: -2.19 a 0.49 mmHg; p=0.21; 4 studi) (Figura 36).

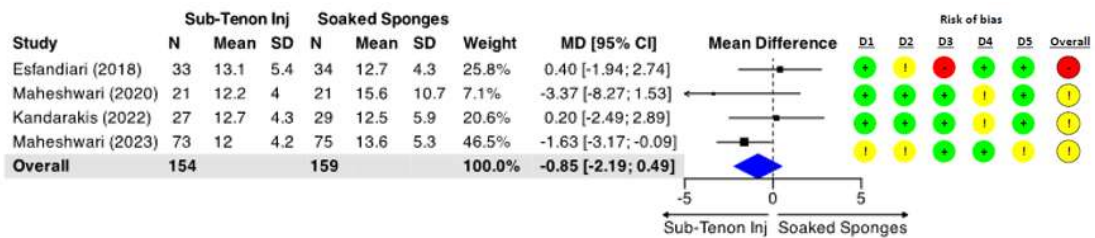


Figura 36. Analisi IOP 12 mesi

A sei, 24 e 36 mesi i risultati trovati sono simili (Figura 37 – 39).

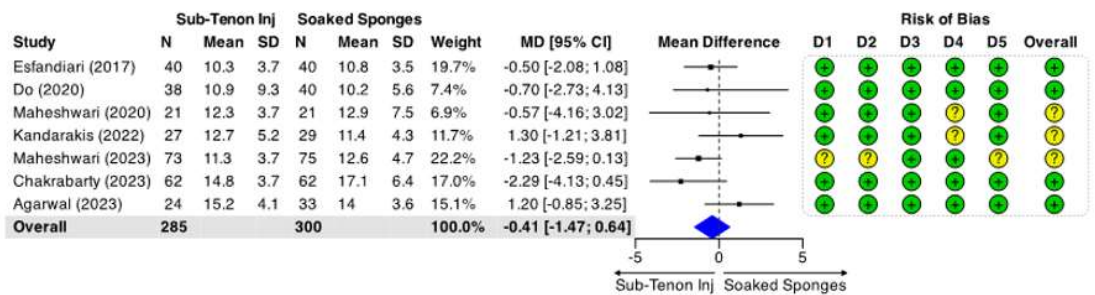


Figura 37. Analisi IOP 6 mesi

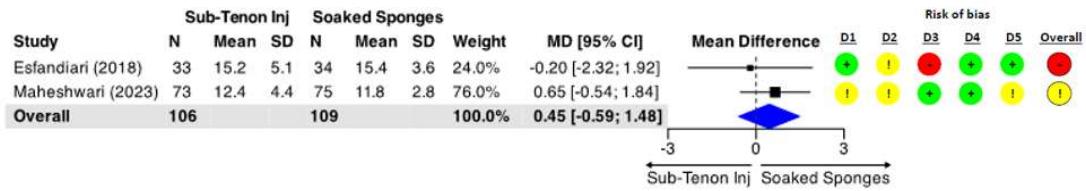


Figura 38. Analisi IOP 24 mesi

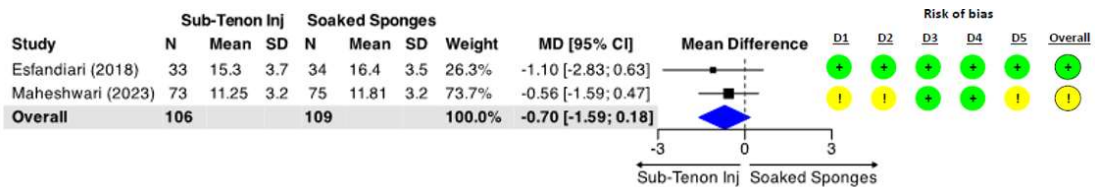


Figura 39. Analisi IOP 36 mesi

4.3.3 Numero di medicazioni

Complessivamente, due studi sono stati valutati a basso rischio di bias, due a rischio moderato ed uno studio ad alto rischio di bias (Tabella 8).

Tabella 8. Rischio di bias n° medicazioni

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Esfandiari_2018	injection	sponges	n° medications	+	!	-	+	+	-
Do_2020	injection	sponges	n° medications	+	+	+	+	+	+
Maheshwari_2020	injection	sponges	n° medications	+	+	+	!	+	!
Maheshwari_2023	injection	sponges	n° medications	!	!	+	+	!	!
Chakrabarty_2023	injection	sponges	n° medications	+	+	+	+	+	+

A 12 mesi, il numero di medicazioni in uso nel gruppo MMC iniezione è significativamente più basso rispetto al gruppo MMC spugnette (MD: -0.40, 95% IC: -0.63 a -0.18; p<0.001; due studi) (Figura 40)

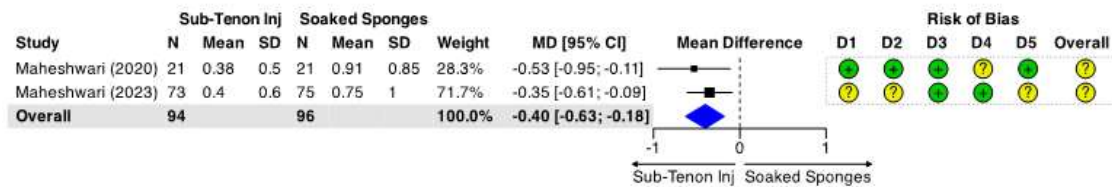


Figura 40. Analisi n° medicazioni 12 mesi

A sei e 36 mesi, i risultati sono simili (Figura 41, 42).



Figura 41. Analisi n° medicazioni 6 mesi

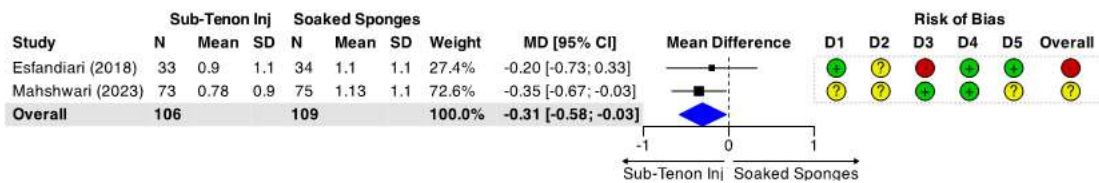


Figura 42. Analisi n° medicazioni 36 mesi

4.3.4 Morfologia della bozza

La morfologia della bozza è stata valutata da quattro studi utilizzando l'Indiana Bleb Appearance Grading Scale (IBAGS) (29). Tre studi sono stati valutati a basso rischio di bias, Esfandiari et al. 2018 è stato valutato a basso rischio di bias a sei mesi e ad alto rischio ad i successivi time-points. (Tabella 9).

Tabella 9. Rischio di bias morfologia bozza

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Esfandiari_2018_6months	injection	sponges	bleb morphology	+	+	+	+	+	+
Esfandiari_2018	injection	sponges	bleb morphology	+	!	-	+	+	-
Do_2020	injection	sponges	bleb morphology	+	+	+	+	+	+
Kandarakis_2022	injection	sponges	bleb morphology	+	+	+	+	+	+
Agarwal_2023	injection	sponges	bleb morphology	+	+	+	+	+	+

A 12 mesi, il gruppo MMC iniezione presenta bozze meno elevate (MD: -0.39, 95% CI: -0.61 a -0.18; p<0.001; 2 studi), con estensione maggiore (MD: 0.28, 95% IC: 0.11 a 0.45; p=0.001; 2 studi) e meno vascolarizzate (MD: -0.52, 95% IC: -0.72 a -0.31; p<0.001; 2 studi) (Figura 43 – 45).

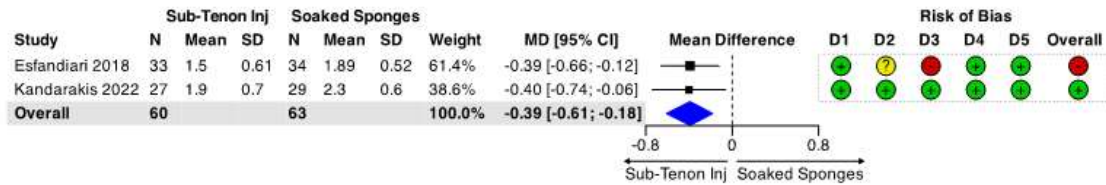


Figura 43. Analisi elevazione bozza 12 mesi

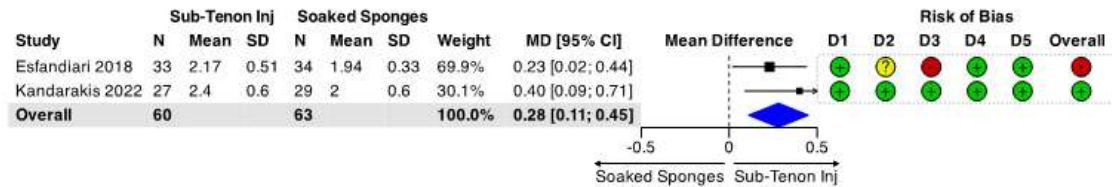


Figura 44. Analisi estensione bozza 12 mesi

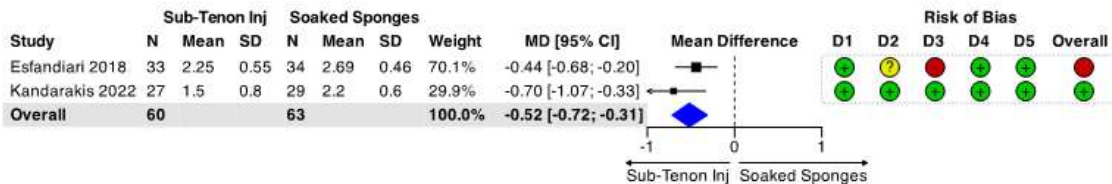


Figura 45. Analisi vascolarizzazione bozza 12 mesi

A 6 mesi, i risultati sono simili, anche se la differenza di estensione e vascolarizzazione della bozza non è statisticamente significativa ($p=0.15$ e $p=0.29$, rispettivamente) (Figura 46 – 48).

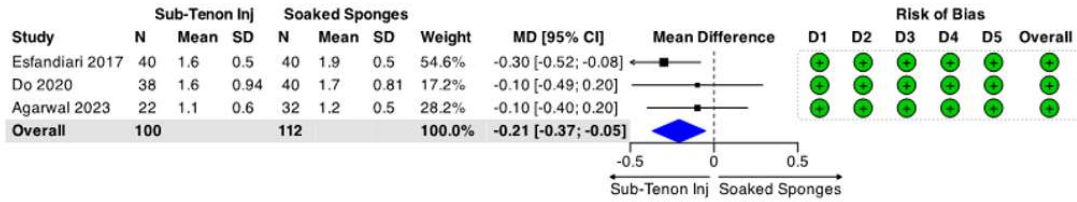


Figura 46. Analisi elevazione bozza 6 mesi

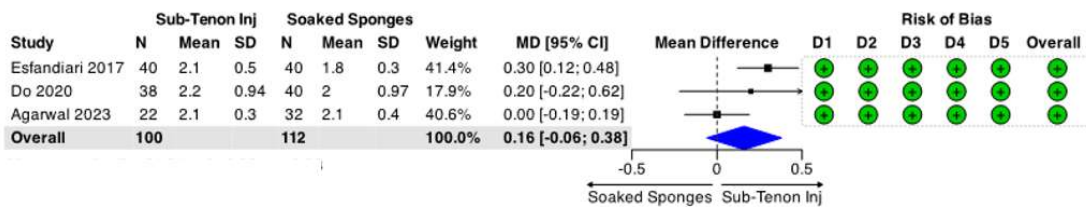


Figura 47. Analisi estensione bozza 6 mesi

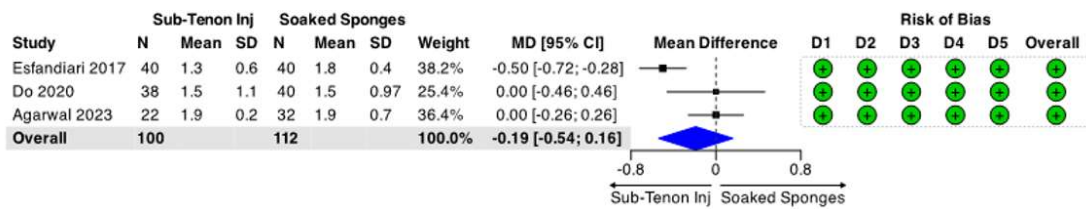


Figura 48. Analisi vascolarizzazione bozza 6 mesi

A sei mesi, Esfandiari et al. 2018, Chakrabarty et al. 2023 e Agarwal et al. 2023 propongono anche una descrizione qualitativa della morfologia della bozza senza evidenziare differenze significative tra i due gruppi. Analogamente per Maheshwari et al. a 12 mesi.

4.3.5 Complicazioni ed interventi post-operatori

Le complicazioni post-operatorie sono riportate in Tabella 10, 11. Complessivamente, i due gruppi hanno simile prevalenza di complicanze, con bassa incidenza di complicanze serie. Le procedure post-trabeculectomia sono riportate in Tabella 12, 13. I re-interventi

maggiori per glaucoma sono lievemente più frequenti nel gruppo iniezione, il contrario per la chirurgia di cataratta.

Tabella 10. Dettaglio complicanze per studio

Study ID	Follow-up	Complication	MMC injection			MMC sponges		
			N° eyes*	Events	%	N° eyes*	Events	%
Pakravan et al. 2017	6 months	hypotony defined per study	41	4	9.8	41	2	4.9
		hypotony maculopathy	41	1	2.4	41	0	0
		Shallow / flat anterior chamber	41	6	14.6	41	2	4.9
		leak	41	5	12.2	41	3	7.3
		hyphema	41	3	7.3	41	2	4.9
Esfandiari et al. 2018	36 months	hypotony defined per study	41	9	22	41	7	17.1
		choroidal detachment	41	8	19.5	41	10	24.4
		shallow / flat anterior chamber	41	3	7.3	41	2	4.9
		hyphema	41	3	7.3	41	3	7.3
		bleb-related infections	41	0	0	41	1	2.4
Do et al. 2020	6 months	hypotony defined per study	50	10	20	50	7	14
		hypotony maculopathy	50	3	6	50	1	2
		choroidal detachment	50	2	4	50	5	10
Maheshwari et al. 2020	12 months	choroidal detachment	21	0	0	21	1	4.8
		aqueous misdirection	21	0	0	21	1	4.8
Kandarakis et al. 2022	12 months	choroidal detachment	27	8	29.6	29	3	10.3
		leak	27	4	13.8	29	5	17.2
Maheshwari et al. 2023	36 months	hypotony defined per study	79	2	2.5	76	1	1.3
		choroidal detachment	79	3	3.8	76	5	6.6
		leak	79	1	1.3	76	3	4
Chakrabarty et al. 2023	6 months	hypotony defined per study	67	4	6	72	5	6.9
		choroidal detachment	67	2	3	72	0	0
		shallow / flat anterior chamber	67	5	7.5	72	3	4.2
		leak	67	1	1.5	72	1	1.4
Agarwal et al. 2023	6 months	hypotony defined per study	30	0	0	38	4	10.5
		choroidal detachment	30	0	0	38	3	7.9
		hyphema	30	0	0	38	2	5.3

*number of eyes randomized

Tabella 11. Tassi totali complicanze

Complication	MMC injection			MMC sponges		
	N° eyes*	Events	%	N° eyes*	Events	%
hypotony defined per study	315	25	7.9	327	24	7.3
hypotony maculopathy	315	3	1	327	1	0.3
choroidal detachment	315	23	7.3	327	27	8.3
shallow / flat anterior chamber	315	8	2.5	327	5	1.5
leak	315	6	1.9	327	9	2.8
hyphema	315	3	1	327	5	1.5
bleb-related infections	315	0	0	327	1	0.3
aqueous misdirection	315	0	0	327	1	0.3

Pakravan et al. 2017 was excluded from this analysis

*total number of eyes randomized

Tabella 12. Dettaglio interventi post-operatori per studio

Study ID	Follow-up	Post-operative intervention	MMC injection			MMC sponges		
			N° eyes*	Events	%	N° eyes	Events	%
Pakravan et a. 2017	6 months	glaucoma-related	41	4	9.8	41	7	17.1
		needling to lower IOP	41	4	9.8	41	6	14.6
		bleb revision resuturing	41	0	0	41	1	2.4
Esfandiari et al. 2018	36 months	glaucoma-related	41	13	31.7	41	11	26.8
		Major glaucoma procedures trabeculectomy revision <i>unknown</i>	41	0	0	41	1	2.4
		secondary trabeculectomy	41	1	2.4	41	0	0
		glaucoma drainage devices	41	2	4.9	41	3	7.3
		cyclophotocoagulation	41	1	2.4	41	0	0
		needling <i>unknown</i> internal ostium YAG	41	8	9.5	41	7	17.1
41	1	2.4	41	0	0			
Do et al. 2020	6 months	glaucoma-related	50	10	20	50	8	16
		Major glaucoma procedures trabeculectomy revision to lower IOP	50	7	14	50	4	8
		to solve hypotony maculopathy	50	1	2	50	1	2
		glaucoma drainage devices	50	2	4	50	1	2
		XEN gel stent	50	0	0	50	1	2
		trabectome	50	0	0	50	1	2
		glaucoma-unrelated	50	8	16	50	6	12
		cataract extraction	50	8	16	50	5	10
YAG capsulotomy	50	0	0	50	1	2		
Maheshwari et al. 2020	12 months	glaucoma-related	21	0	0	21	7	33.3
		needling due to bleb incapsulation	21	0	0	21	3	14.3
		laser suture lysis / releasable suture	21	0	0	21	4	19.1

*number of eyes randomized

Tabella 12. Dettaglio interventi post-operatori per studio - continuazione

Study ID	Follow-up	Post-operative intervention	MMC injection			MMC sponges		
			N° eyes*	Events	%	N° eyes	Events	%
Kandarakis et al. 2022	12 months	glaucoma-related	27	13	48.2	29	10	34.5
		needling						
		<i>to lower IOP</i>	27	4	14.8	29	3	10.4
		subconjunctival deposit	27	4	14.8	29	3	10.4
		bleb revision						
<i>to lower IOP</i>	27	2	7.4	29	2	6.9		
		laser suture lysis / releasable suture	27	3	11.1	29	2	6.9
Maheshwari et al. 2023	36 months	glaucoma-related	79	54	68.4	76	73	96.1
		needling						
		<i>unknown</i>	79	5	6.3	76	7	9.2
		subconjunctival deposit	79	0	0	76	2	2.6
		bleb revision						
		conjunctival resuturing	79	1	1.3	76	2	2.6
		laser suture lysis / releasable suture	79	48	60.8	76	62	81.6
glaucoma-unrelated	79	29	36.7	76	47	61.8		
		cataract extraction	79	29	36.7	76	47	61.8
Chakrabarty et al. 2023	6 months	glaucoma-related	67	51	76.1	72	80	111.1
		needling						
		<i>unknown</i>	67	1	1.5	72	1	1.4
		subconjunctival deposit	67	11	16.4	72	13	18.1
		laser suture lysis / releasable suture	67	39	58.2	72	66	91.7
Agarwal et al. 2023	6 months	glaucoma-related	30	36	120	38	47	123.7
		needling						
		<i>unknown</i>	30	2	6.7	38	6	15.8
		bleb revision						
		flap resuturing	30	1	3.3	38	1	2.9
		conjunctival advancement	30	1	3.3	38	0	0
		laser suture lysis / releasable suture	30	32	106.7	38	38	100
		choroidal drainage	30	0	0	38	2	5.3

*number of eyes randomized

Tabella 13. Tassi totali interventi post-operatori

Post-operative intervention	MMC injection			MMC sponges		
	N° eyes*	Events	%	N° eyes*	Events	%
glaucoma-related	315	177	56.2	327	236	72.2
Major glaucoma procedures	315	14	4.4	327	12	3.7
trabeculectomy revision						
<i>to lower IOP</i>	315	7	2.2	327	4	1.2
<i>to solve hypotony maculopathy</i>	315	1	0.3	327	1	0.3
<i>unknown</i>	315	0	0	327	1	0.3
secondary trabeculectomy	315	1	0.3	327	0	0
glaucoma drainage devices	315	4	1.3	327	4	1.2
XEN gel stent	315	0	0	327	1	0.3
Trabectome	315	0	0	327	1	0.3
cyclophotocoagulation	315	1	0.3	327	0	0
needling						
<i>to lower IOP</i>	315	4	1.3	327	3	0.9
<i>due to bleb encapsulation</i>	315	0	0	327	3	0.9
<i>unknown</i>	315	16	5.1	327	21	6.4
subconjunctival deposit	315	15	4.8	327	18	5.5
bleb revision						
flap resuturing	315	1	0.3	327	1	0.3
conjunctival advancement	315	1	0.3	327	0	0
conjunctival resuturing	315	1	0.3	327	2	0.6
<i>to lower IOP</i>	315	2	0.6	327	2	0.6
laser suture lysis / releasable suture	315	122	38.7	327	172	54.6
internal ostium YAG	315	1	0.3	327	0	0
choroidal drainage	315	0	0	327	2	0.6
cataract extraction**	218	37	17	217	52	24
YAG capsulotomy	315	0	0	327	1	0.3

Pakravan et al. 2017 was excluded from this analysis

*number of eyes randomized

**Chakrabarty et al. 2023 and Agarwal et al. 2023 were excluded from this analysis because of phaco-trabeculectomy

5. DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura e metanalisi dell'applicazione intraoperatoria di MMC via spugnette imbevute contro l'iniezione sotto-Tenoniana. Abbiamo trovato che le due tecniche hanno un profilo di efficacia e sicurezza simile. La morfologia della bozza filtrante era migliore ed il numero di medicazioni nel post-operatorio ridotto nell'iniezione sotto-Tenoniana rispetto alle spugnette imbevute di MMC.

L'uso della MMC è diventato routinario nell'intervento di trabeculectomia, incrementando significativamente i tassi di successo di questa procedura chirurgica. Il metodo tradizionale di utilizzo della MMC prevede il posizionamento di spugnette imbevute sulla superficie sclerale, sotto la congiuntiva e la capsula di Tenone. Metodi alternativi, come l'iniezione di MMC nello spazio sotto-Tenoniano, stanno diventando sempre più popolari. Ogni tecnica offre vantaggi e svantaggi. L'applicazione di spugnette imbevute di MMC permette di modulare l'effetto anti-fibrotico degli anti-metaboliti, variando tempo di esposizione e concentrazione della soluzione usata per imbibire le spugnette, eventualmente aumentandola in pazienti ritenuti a maggior rischio di fallimento. Tuttavia, la somministrazione di MMC tramite spugnette imbevute comporta sempre un certo grado di inesattezza sulla dose di MMC effettivamente rilasciata e successivamente assorbita dai tessuti sclerali e congiuntivali. Le cause di variabilità sono molte, quali il volume in cui la spugnetta viene imbibita, l'area di trattamento, il materiale della spugnetta, il diverso rilascio di MMC nel tempo di applicazione ed il chirurgo che si occupa della preparazione (74-76) ed i metodi attualmente disponibili per superare questo limite (75,76) non vengono applicati nella pratica chirurgica quotidiana. Con l'iniezione sotto-Tenoniana di MMC, il chirurgo ha il pieno controllo sulla precisa dose di MMC somministrata ai tessuti.

Un altro aspetto da considerare è l'area di applicazione. Le spugnette imbevute permettono di applicare la MMC nell'area desiderata in modo preciso, potenzialmente riducendo il rischio che la MMC si espanda e vada ad agire anche oltre l'area bersaglio e minimizzando, quindi, gli effetti avversi. Tuttavia, proprio per queste ragioni, l'area di efficacia della MMC applicata tramite spugnette imbevute è confinata all'area di dissezione su cui le spugnette vengono posizionate, potenzialmente limitando l'efficacia della procedura in caso di dissezioni limitate o spugnette posizionate anteriormente.

L'iniezione sotto-Tenoniana potrebbe distribuire la MMC su un'area più ampia, potenzialmente incrementando il successo della trabeculectomia, riducendo il rischio di una fibrosi localizzata e promuovendo la formazione di una bozza più uniforme. Tuttavia, di converso, potrebbe essere più difficile controllare l'area trattata, con il rischio che la MMC possa migrare in aree in cui non dovrebbe andare ad agire (es. la congiuntiva più nasale o temporale) portando alla formazione di una bozza disestesica troppo diffusa che, pur funzionando correttamente, crea fastidio al paziente. Se paragonata all'applicazione delle spugnette imbevute di MMC, la somministrazione di MMC per iniezione sotto-Tenoniana è più veloce, elimina i tempi di posizionamento e rimozione delle spugnette e di irrigazione dei tessuti e, di conseguenza, la chirurgia diventa più breve per il paziente ed il flusso di lavoro più efficiente. L'iniezione sotto-Tenoniana di MMC evita anche il rischio che dalle spugnette possano staccarsi microframmenti che, residuando nell'area di trattamento, causano infiammazione e necrosi tissutale, fino alla formazione di granulomi congiuntivali da corpo estraneo o processi infettivi (71–73,82). È pur vero che questo rischio è stato notevolmente ridotto, se non del tutto azzerato, con l'introduzione di nuovi materiali (83) e che l'iniezione sotto-Tenoniana, d'altra parte, espone ad altri svantaggi, come il sanguinamento subcongiuntivale che va a sottrarre MMC, potenzialmente riducendone l'efficacia.

Per i risultati trovati dalla nostra metanalisi, l'iniezione sotto-Tenoniana di MMC non è inferiore all'applicazione di spugnette imbevute di MMC in termini di tassi di successo. La direzione dell'effetto è verso l'iniezione sotto-Tenoniana di MMC piuttosto che verso le spugnette imbevute di MMC, anche se la differenza è marginalmente significativa solo a sei mesi di follow-up post-operatorio. I risultati di questo studio dovrebbero essere interpretati con cautela per numerosi motivi. Solo due studi hanno un follow-up a 24 e 36 mesi, tutti gli studi sono a rischio moderato di bias almeno per il dominio 5 (selezione dei risultati riportati), in quanto non è stato possibile consultare i protocolli di studio ed i criteri di successo pre-specificati. Soprattutto a 12 mesi, ma anche a due e tre anni, il peso di Maheshwari et al. 2023 nelle analisi è nettamente superiore rispetto a quello degli altri studi. I criteri per definire il successo chirurgico ed il fallimento sono eterogenei tra gli studi e differenti criteri di successo possono avere impatti rilevanti sui risultati di uno

studio (84,85). In merito a quest'ultima osservazione, occorre anche sottolineare, però, come, all'interno dello stesso trial, gli stessi criteri di successo siano stati applicati ad entrambi i gruppi e come questa metanalisi si basi sul confronto di tecniche differenti di applicazione della MMC nella trabeculectomia e, quindi, sia improbabile che i criteri di successo scelti favoriscano l'uno o l'altro gruppo.

La funzionalità di una bozza filtrante può essere valutata dalla sua struttura e dal suo aspetto. La bozza ideale è diffusa posteriormente, solo lievemente rilevata, non infiammata con una vascolarizzazione secondo il normale pattern congiuntivale, con microcisti della congiuntiva e dallo strato esterno relativamente sottile (86). In questa metanalisi, le bozze filtranti ottenute con l'iniezione sotto-Tenoniana di MMC sono risultate più diffuse, meno elevate e meno vascolarizzate rispetto alle bozze formatesi dopo applicazione delle spugnette imbevute di MMC. Questo sembra suggerire che l'iniezione sotto-Tenoniana di MMC possa portare alla formazione di bozze con una morfologia migliore rispetto alla tecnica delle spugnette imbevute, almeno nel breve termine. È importante sottolineare come la valutazione della morfologia delle bozze filtranti con una scala di valutazione validata sia stata effettuata solo in tre studi a sei mesi ed in due studi a 12 mesi, uno dei quali ad alto rischio di bias, e nessuna informazione sia disponibile oltre un anno di follow-up.

La morfologia della bozza è un'entità dinamica, in costante evoluzione nel tempo. Alcune caratteristiche della bozza che potenzialmente possono condurre ad un decorso non favorevole, come una bozza sottile ed avascolare od il leakage, che espongono l'occhio al rischio di sviluppare infezioni bozza-correlate e maculopatia da ipotono, si manifestano di solito anni dopo la chirurgia e potrebbero non essere state osservate in studi a breve termine. I due gruppi sono simili sotto il profilo della sicurezza, con prevalenze grezze di complicazioni e re-interventi simili. Tuttavia, questo confronto presenta numerose limitazioni. Anche se la frequenza di complicazioni e re-interventi era riportata, il timing di insorgenza non era adeguatamente approfondito. La durata del follow-up varia tra gli studi, potenzialmente inficiando i dati disponibili sulla prevalenza di complicanze e re-interventi, che potrebbero aumentare a più lungo termine. Inoltre, questi outcomes sono resi ancora più eterogenei dall'inconsistenza delle definizioni delle complicazioni e dalla mancanza di criteri standardizzati di re-intervento. La mancanza di standardizzazione nel

riportare le complicazioni in seguito ad interventi chirurgici per glaucoma è argomento noto ed è stato dimostrato come la letteratura attuale sul glaucoma non riporti le complicazioni in seguito ad interventi chirurgici per glaucoma in modo chiaro, standardizzato e significativo dal punto di vista clinico (87). Studi recenti hanno proposto un sistema di classificazione che migliori la consistenza nel riportare le complicanze post-chirurgia provando ad integrare una valutazione della loro severità (88,89). Complicazioni serie, come le infezioni bozza-correlate o la maculopatia da ipotono, non sono frequenti e la via di somministrazione della MMC potrebbe avere un impatto sulla loro incidenza. Oltretutto, queste complicanze tendono a manifestarsi anni dopo la chirurgia e potrebbero non essere riscontrate in studi a breve termine e la dimensione campionaria inclusa in questa metanalisi potrebbe essere insufficiente per rilevare in modo accurato differenze nella prevalenza di queste rare complicanze.

Altre limitazioni di questo studio che dovrebbero essere riconosciute. Altri metodi di applicare la MMC, come l'applicazione post-operatoria, sono descritte. Tuttavia, il limitato numero di studi disponibili sul loro confronto e la loro qualità non hanno reso possibile effettuare un'analisi significativa.

Il glaucoma è una malattia cronica che accompagna il paziente per tutta la durata della sua vita dal momento della diagnosi e, per questo motivo, l'efficacia e la sicurezza della chirurgia del glaucoma dovrebbero essere valutate in modo rigoso su lunghi periodi per accertare i benefici di cui potrebbe godere il paziente e minimizzare i rischi. Sfortunatamente, questa metanalisi non offre un punto di vista su outcomes a lungo termine, dal momento che la maggior parte degli studi inclusi segue i pazienti solo per un breve periodo. Mentre la MMC è usata comunemente in varie tecniche chirurgiche per glaucoma, come la sclerectomia profonda, Express shunt e, recentemente, la chirurgia del glaucoma minimamente-invasiva, queste tecniche chirurgiche non sono analizzate in questa metanalisi. Perciò, si consiglia di porre cautela nell'applicare quanto emerso da questo studio a tecniche chirurgiche altre rispetto alla trabeculectomia. Inoltre, outcomes di potenziale interesse, come la miglior acuità visiva corretta, il campo visivo, lo spessore dello strato delle fibre nervose retiniche e la densità di cellule endoteliali corneali, non

sono stati riportati in maniera adeguata o non sono stati del tutto valutati negli studi inclusi e, per questi motivi, non sono stati analizzati in questa metanalisi, anche se i singoli studi in cui sono stati analizzati non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra i due interventi.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, questo studio mostra che l'iniezione sotto-Tenoniana di MMC non è inferiore all'applicazione di spugnette imbevute di MMC in termini di successo chirurgico e controllo di IOP nel post-operatorio, ma presenta un ridotto numero di medicazioni necessario nel post-operatorio ed una migliore morfologia della bozza nel breve periodo. Ulteriori studi randomizzati controllati con un più lungo follow-up sono necessari per confermare l'equivalenza tra le due tecniche nel lungo periodo.

7. STUDI ANALIZZATI

7.1 Studi inclusi

Pakravan et al. 2017

Pakravan M, Esfandiari H, Yazdani S, Douzandeh A, Amouhashemi N, Yaseri M, Pakravan P. Mitomycin C-Augmented Trabeculectomy: Subtenon Injection Versus Soaked Sponges: A Randomised Clinical Trial. *The British Journal Of Ophthalmology*. 2017 Sep; 101(9):1275-1280. Doi: 10.1136/Bjophthalmol-2016-309671. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28100482.

Esfandiari et al. 2018

Esfandiari H, Pakravan M, Yazdani S, Doozandeh A, Yaseri M, Conner IP. Treatment Outcomes Of Mitomycin C-Augmented Trabeculectomy, Sub-Tenon Injection Versus Soaked Sponges, After 3 Years Of Follow-Up: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology, Glaucoma*. 2018 Jul-Aug; 1(1):66-74. Doi: 10.1016/J.Ogla.2018.06.003. Epub 2018 Jul 6. PMID: 32672635.

Do et al. 2020

Do JL, Xu BY, Wong B, Camp A, Ngai P, Long C, Proudfoot J, Moghimi S, Yan D, Welsbie DS, Weinreb RN. A Randomized Controlled Trial Comparing Subconjunctival Injection To Direct Scleral Application Of Mitomycin C In Trabeculectomy. *American Journal Of Ophthalmology*. 2020 Dec; 220:45-52. Doi: 10.1016/J.Ajo.2020.07.002. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32645310; PMCID: PMC7717496.

Maheshwari et al. 2020

Maheshwari D, Kanduri S, Rengappa R, Kadar MA. Intraoperative Injection Versus Sponge-Applied Mitomycin C During Trabeculectomy: One-Year Study. *Indian Journal Of Ophthalmology*. 2020 Apr; 68(4):615-619. Doi: 10.4103/Ijo.IJO_963_19. PMID: 32174581; PMCID: PMC7210852.

Kandarakis et al. 2022

Kandarakis SA, Papakonstantinou E, Petrou P, Diagourtas A, Ifantides C, Georgalas I, Serle J. One-Year Randomized Comparison Of Safety And Efficacy Of Trabeculectomy With Mitomycin C Sub-Tenon Injection Versus Mitomycin C-Infused Sponges. *Ophthalmology*,

Glaucoma. 2022 Jan-Feb;5(1):77-84. Doi: 10.1016/J.Ogla.2021.05.006. Epub 2021 May 28. PMID: 34058431.

Maheshwari et al. 2023

Maheshwari D, Pillai MR, Hm P, Ramakrishnan R, Kader MA, Pawar N. Long-Term Outcomes Of Mitomycin-C Augmented Trabeculectomy Using Subconjunctival Injections Versus Soaked Sponges: A Randomised Controlled Trial. Eye (Lond). 2023 Nov 15. Doi: 10.1038/S41433-023-02816-1. Epub Ahead Of Print. PMID: 37968512.

Chakrabarty et al. 2023

Chakrabarty S, Kader MA, Maheshwari D, Pillai MR, Chandrashekharan S, Ramakrishnan R. Short-Term Outcomes Of Mitomycin-C Augmented Phaco-Trabeculectomy Using Subconjunctival Injections Versus Soaked Sponges: A Randomized Controlled Trial. Eye (Lond). 2023 Dec 6. Doi: 10.1038/S41433-023-02869-2. Epub Ahead Of Print. PMID: 38057560.

Agarwal et al. 2023

Agarwal N, Krishna TS, Simha RA, Braganza AD, Gowri M, Abraham LM. Comparison Of The Safety And Efficacy Of Mitomycin C 0.02% Used Intra-Operatively By Subconjunctival Injection Versus Direct Scleral Application Using Sponges In Phacotrabeculectomy: A Prospective Randomized Controlled Trial. Indian Journal Of Ophthalmology 2023 Dec 15. Doi: 10.4103/IJO.IJO_1308_23. Epub Ahead Of Print. PMID: 38099367.

7.2 Studi esclusi

Mietz et al. 2002

Mietz H, Jacobi PC, Krieglstein GK. Intraoperative Episcleral Versus Postoperative Topical Application Of Mitomycin-C For Trabeculectomies. Ophthalmology. 2002 Jul;109(7):1343-9. Doi: 10.1016/S0161-6420(02)01101-6. PMID: 12093661.

Mahmood et al. 2011

Mahmood K, Jamil M. H., Tariq M., Sahi A. S., Qazi Z. D. A., Comparison Of Efficacy And Safety Of Postoperative Topical Low Concentration Mitomycin-C Versus Higher

Concentration Per Operative On-Flap Mitomycin-C In Trabeculectomy In Pakistani Population. *Pakistan Journal Of Medical & Health Sciences*. 2011 01-03; 50(1): 174-7.

8. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. World report on vision. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, Bourne RRA, Congdon N, Jones I, Ah Tong BAM et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e489-e551. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33607016; PMCID: PMC7966694.
3. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5(12):e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29032195.
4. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Epub 2020 Dec 1. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e408. PMID: 33275949; PMCID: PMC7820391.
5. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24974815.
6. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013 Oct;156(4):724-30. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.027. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23932216.
7. Müller A, Keeffe JE, Taylor HR. Changes in eye care utilization following an eye health promotion campaign. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007 May-Jun;35(4):305-9. doi: 10.1111/j.1442-9071.2007.01450.x. PMID: 17539780.
8. Alqudah A, Mansberger SL, Gardiner SK, Demirel S. Vision-related Quality of Life in Glaucoma Suspect or Early Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2016 Aug;25(8):629-33. doi: 10.1097/IJG.0000000000000445. PMID: 27483331; PMCID: PMC4975427.
9. McKean-Cowdin R, Varma R, Wu J, Hays RD, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Severity of visual field loss and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jun;143(6):1013-23. doi: 10.1016/j.ajo.2007.02.022. Epub 2007 Apr 2. PMID: 17399676; PMCID: PMC2731547.
10. Freeman EE, Muñoz B, West SK, Jampel HD, Friedman DS. Glaucoma and quality of life: the Salisbury Eye Evaluation. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2):233-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.04.050. Epub 2007 Jul 26. PMID: 17655930.
11. Medeiros FA, Gracitelli CP, Boer ER, Weinreb RN, Zangwill LM, Rosen PN. Longitudinal changes in quality of life and rates of progressive visual field loss in glaucoma patients.

- Ophthalmology. 2015 Feb;122(2):293-301. doi: 10.1016/j.opthta.2014.08.014. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25444345; PMCID: PMC4306625.
12. Latif K, Nishida T, Moghimi S, Weinreb RN. Quality of life in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Oct;261(10):3023-3030. doi: 10.1007/s00417-023-06050-z. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37017741.
 13. Sherwood MB, Garcia-Siekavizza A, Meltzer MI, Hebert A, Burns AF, McGorray S. Glaucoma's impact on quality of life and its relation to clinical indicators. A pilot study. *Ophthalmology*. 1998 Mar;105(3):561-6. doi: 10.1016/S0161-6420(98)93043-3. PMID: 9499791.
 14. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30. doi: 10.1001/archopht.120.6.701. PMID: 12049574.
 15. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct;120(10):1268-79. doi: 10.1001/archopht.120.10.1268. PMID: 12365904.
 16. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998 Oct;126(4):487-97. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00223-2. Erratum in: *Am J Ophthalmol* 1999 Jan;127(1):120. PMID: 9780093.
 17. Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, Muir KW, Lind JT, Chen PP, Li T, Mansberger SL; American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Glaucoma Panel. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2021 Jan;128(1):P71-P150. doi: 10.1016/j.opthta.2020.10.022. Epub 2020 Nov 12. PMID: 34933745.
 18. European Glaucoma Society. Terminologia e Linee Guida per il Glaucoma 5° Edizione. 2020.
 19. McKinnon SJ, Goldberg LD, Peeples P, Walt JG, Bramley TJ. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care*. 2008 Feb;14(1 Suppl):S20-7. PMID: 18284312.
 20. Khaw PT, Chiang M, Shah P, Sii F, Lockwood A, Khalili A. Enhanced Trabeculectomy: The Moorfields Safer Surgery System. *Dev Ophthalmol*. 2017;59:15-35. doi: 10.1159/000458483. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28442684.
 21. John F. Salmon. Kanski's Clinical Ophthalmology A Systematic Approach. Ninth Edition. Elsevier; 2020.
 22. de Barros DS, Gheith ME, Siam GA, Katz LJ. Releasable suture technique. *J Glaucoma*. 2008 Aug;17(5):414-21. doi: 10.1097/IJG.0b013e31817d2399. PMID: 18703954.
 23. Wells AP, Crowston JG, Marks J, Kirwan JF, Smith G, Clarke JC, Shah R, Vieira J, Bunce C, Murdoch I, Khaw PT. A pilot study of a system for grading of drainage blebs after glaucoma surgery. *J Glaucoma*. 2004 Dec;13(6):454-60. doi: 10.1097/00061198-200412000-00005. PMID: 15534469.
 24. Addicks EM, Quigley HA, Green WR, Robin AL. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 1983 May;101(5):795-8. doi: 10.1001/archopht.1983.01040010795021. PMID: 6847472.

25. Picht G, Grehn F. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998 Apr;9(2):2-8. doi: 10.1097/00055735-199804000-00002. PMID: 10180508.
26. Skuta GL, Parrish RK 2nd. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol*. 1987 Nov-Dec;32(3):149-70. doi: 10.1016/0039-6257(87)90091-9. PMID: 3328315.
27. Mastropasqua R, Fasanella V, Agnifili L, Curcio C, Ciancaglini M, Mastropasqua L. Anterior segment optical coherence tomography imaging of conjunctival filtering blebs after glaucoma surgery. *Biomed Res Int*. 2014;2014:610623. doi: 10.1155/2014/610623. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25136603; PMCID: PMC4127298.
28. Coote M, Crowston J. Revision Trabeculectomy: Pearls and Pitfalls. *J Curr Glaucoma Pract*. 2012 Sep-Dec;6(3):131-8. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1120. Epub 2012 Oct 16. PMID: 26997769; PMCID: PMC4741115.
29. Cantor LB, Mantravadi A, WuDunn D, Swamynathan K, Cortes A. Morphologic classification of filtering blebs after glaucoma filtration surgery: the Indiana Bleb Appearance Grading Scale. *J Glaucoma*. 2003 Jun;12(3):266-71. doi: 10.1097/00061198-200306000-00015. PMID: 12782847.
30. Smith M, Chipman ML, Trope GE, Buys YM. Correlation between the indiana bleb appearance grading scale and intraocular pressure after phacotrabeculectomy. *J Glaucoma*. 2009 Mar;18(3):217-9. doi: 10.1097/IJG.0b013e31817d23e0. PMID: 19295376.
31. Wells AP, Ashraff NN, Hall RC, Purdie G. Comparison of two clinical Bleb grading systems. *Ophthalmology*. 2006 Jan;113(1):77-83. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.06.037. PMID: 16389104.
32. J.C. K. Clarke, D. Minassian, P.T. Khaw, More Flow Surgery Study Group; The More Flow Surgery Study: The Effect of Intraoperative 5FU on IOP Control and Trabeculectomy Bleb Appearance Using the Moorfields Bleb Grading System. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005;46(13):1221.
33. J.R. Marks, J.C. K. Clarke, T. Peto, D. Minassian, P.T. Khaw; Postoperative increased bleb vascularity persists for over one year and has implications for intraocular pressure control. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004;45(13):999.
34. Azuara-Blanco A, Katz LJ. Dysfunctional filtering blebs. *Surv Ophthalmol*. 1998 Sep-Oct;43(2):93-126. doi: 10.1016/s0039-6257(98)00025-3. PMID: 9763136.
35. Sahoo NK, Balijepalli P, Singh SR, Jhingan M, Senthil S, Chhablani J. Retina and glaucoma: surgical complications. *Int J Retina Vitreous*. 2018 Sep 5;4:29. doi: 10.1186/s40942-018-0135-x. PMID: 30202602; PMCID: PMC6124013.
36. Mukkamala SK, Patel A, Dorairaj S, McGlynn R, Sidoti PA, Weinreb RN, Rusoff J, Rao S, Gentile RC. Ocular decompression retinopathy: a review. *Surv Ophthalmol*. 2013 Nov-Dec;58(6):505-12. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.11.001. PMID: 24160727.
37. Thomas M, Vajaranant TS, Aref AA. Hypotony Maculopathy: Clinical Presentation and Therapeutic Methods. *Ophthalmol Ther*. 2015 Dec;4(2):79-88. doi: 10.1007/s40123-015-0037-z. Epub 2015 Aug 8. PMID: 26253854; PMCID: PMC4675727.
38. Camp AS, Weinreb RN. Hypotony Keratopathy Following Trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2020 Feb;29(2):77-80. doi: 10.1097/IJG.0000000000001425. PMID: 31876870.
39. Chung JK, Lee EJ, Kee CW. A Case with Corneal Decompensation in Pseudoexfoliation Syndrome. *Journal of the Korean Ophthalmological Society*. 2021 May 15;62(5):709–14.
40. Funagura N, Fukushima S, Inoue T. Ipilimumab-related uveitis and refractory hypotony with a flat chamber in a trabeculectomized eye with exfoliation glaucoma: A case report. *Am J*

- Ophthalmol Case Rep. 2023 Jan 20;29:101807. doi: 10.1016/j.ajoc.2023.101807. PMID: 36714018; PMCID: PMC9876775.
41. Yamanaka O, Kitano-Izutani A, Tomoyose K, Reinach PS. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol*. 2015 Dec 17;15 Suppl 1(Suppl 1):157. doi: 10.1186/s12886-015-0134-8. PMID: 26818010; PMCID: PMC4895697.
 42. Elner VM, Newman-Casey PA, Patil AJ, Flint A, Biswas J, Moroi SE, Pushparaj V, Edward DP. Aberrant wound-healing response in mitomycin C-treated leaking blebs: a histopathologic study. *Arch Ophthalmol*. 2009 Aug;127(8):1036-42. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.161. PMID: 19667341; PMCID: PMC4110904.
 43. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2003 May-Jun;48(3):314-46. doi: 10.1016/s0039-6257(03)00038-9. PMID: 12745005.
 44. Holló G. Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules. *Dev Ophthalmol*. 2012;50:79-89. doi: 10.1159/000334790. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22517175.
 45. Atreides SP, Skuta GL, Reynolds AC. Wound healing modulation in glaucoma filtering surgery. *Int Ophthalmol Clin*. 2004 Spring;44(2):61-106. doi: 10.1097/00004397-200404420-00007. PMID: 15087731.
 46. Jampel HD. Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology*. 1992 Sep;99(9):1471-6. doi: 10.1016/s0161-6420(92)31781-6. PMID: 1407982.
 47. Cheng JW, Cheng SW, Wei RL, Lu GC. Anti-vascular endothelial growth factor for control of wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 15;2016(1):CD009782. doi: 10.1002/14651858.CD009782.pub2. PMID: 26769010; PMCID: PMC8742906.
 48. Cabourne E, Clarke JC, Schlottmann PG, Evans JR. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 6;2015(11):CD006259. doi: 10.1002/14651858.CD006259.pub2. PMID: 26545176; PMCID: PMC8763343.
 49. Hutchinson AK, Grossniklaus HE, Brown RH, McManus PE, Bradley CK. Clinicopathologic features of excised mitomycin filtering blebs. *Arch Ophthalmol*. 1994 Jan;112(1):74-9. doi: 10.1001/archophth.1994.01090130084023. PMID: 8285898.
 50. Francis BA, Du LT, Najafi K, Murthy R, Kurumety U, Rao N, Minckler DS. Histopathologic features of conjunctival filtering blebs. *Arch Ophthalmol*. 2005 Feb;123(2):166-70. doi: 10.1001/archophth.123.2.166. PMID: 15710811.
 51. Guedes RA, Guedes VM, Freitas SM, Chaoubah A. Quality of life of medically versus surgically treated glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2013 Jun-Jul;22(5):369-73. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824ceb8b. PMID: 22407390.
 52. Landers J, Martin K, Sarkies N, Bourne R, Watson P. A twenty-year follow-up study of trabeculectomy: risk factors and outcomes. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):694-702. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.09.043. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22196977.
 53. Bertrand V, Fieus S, Stalmans I, Zeyen T. Rates of visual field loss before and after trabeculectomy. *Acta Ophthalmol*. 2014 Mar;92(2):116-20. doi: 10.1111/aos.12073. Epub 2013 Apr 1. PMID: 23551517.
 54. Caprioli J, de Leon JM, Azarbod P, Chen A, Morales E, Nouri-Mahdavi K, Coleman A, Yu F, Afifi A. Trabeculectomy Can Improve Long-Term Visual Function in Glaucoma.

- Ophthalmology. 2016 Jan;123(1):117-28. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.027. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26602970.
55. Baril C, Vianna JR, Shuba LM, Rafuse PE, Chauhan BC, Nicoleta MT. Rates of glaucomatous visual field change after trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jul;101(7):874-878. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308948. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27811280.
 56. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, Lichter PR, Varma R; CIGTS Study Group. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1766-73. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.047. Epub 2011 May 20. PMID: 21600658; PMCID: PMC3161134.
 57. King AJ, Hudson J, Fernie G, Kernohan A, Azuara-Blanco A, Burr J, Homer T, Shabaninejad H, Sparrow JM, Garway-Heath D, Barton K, Norrie J, McDonald A, Vale L, MacLennan G; TAGS Study Group. Primary trabeculectomy for advanced glaucoma: pragmatic multicentre randomised controlled trial (TAGS). *BMJ*. 2021 May 12;373:n1014. doi: 10.1136/bmj.n1014. Erratum in: *BMJ*. 2021 May 25;373:n1337. Erratum in: *BMJ*. 2021 Jun 16;373:n1510. PMID: 33980505; PMCID: PMC8114777.
 58. Whitson JT. Glaucoma: a review of adjunctive therapy and new management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Dec;8(18):3237-49. doi: 10.1517/14656566.8.18.3237. PMID: 18035966.
 59. Gabai A, Cimarosti R, Battistella C, Isola M, Lanzetta P. Efficacy and Safety of Trabeculectomy Versus Nonpenetrating Surgeries in Open-angle Glaucoma: A Meta-analysis. *J Glaucoma*. 2019 Sep;28(9):823-833. doi: 10.1097/IJG.0000000000001323. PMID: 31335555.
 60. Tseng VL, Coleman AL, Chang MY, Caprioli J. Aqueous shunts for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 28;7(7):CD004918. doi: 10.1002/14651858.CD004918.pub3. PMID: 28750481; PMCID: PMC5580949.
 61. Hu K, Shah A, Virgili G, Bunce C, Gazzard G. Ab interno trabecular bypass surgery with Trabectome for open-angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 4;2(2):CD011693. doi: 10.1002/14651858.CD011693.pub3. PMID: 33580495; PMCID: PMC8094917.
 62. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;2005(4):CD002897. doi: 10.1002/14651858.CD002897.pub2. PMID: 16235305; PMCID: PMC8406713.
 63. Greenfield DS, Liebmann JM, Jee J, Ritch R. Late-onset bleb leaks after glaucoma filtering surgery. *Arch Ophthalmol*. 1998 Apr;116(4):443-7. doi: 10.1001/archophth.116.4.443. PMID: 9565040.
 64. DeBry PW, Perkins TW, Heatley G, Kaufman P, Brumback LC. Incidence of late-onset bleb-related complications following trabeculectomy with mitomycin. *Arch Ophthalmol*. 2002 Mar;120(3):297-300. doi: 10.1001/archophth.120.3.297. PMID: 11879132.
 65. Anand N, Arora S, Clowes M. Mitomycin C augmented glaucoma surgery: evolution of filtering bleb avascularity, transconjunctival oozing, and leaks. *Br J Ophthalmol*. 2006 Feb;90(2):175-80. doi: 10.1136/bjo.2005.077800. PMID: 16424529; PMCID: PMC1860189.
 66. Higginbotham EJ, Stevens RK, Musch DC, Karp KO, Lichter PR, Bergstrom TJ, Skuta GL. Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology*. 1996 Apr;103(4):650-6. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30639-8. PMID: 8618766.

67. Greenfield DS, Suñer IJ, Miller MP, Kangas TA, Palmberg PF, Flynn HW Jr. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. *Arch Ophthalmol*. 1996 Aug;114(8):943-9. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140151007. PMID: 8694729.
68. Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1993 Sep 15;116(3):314-26. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71349-2. PMID: 8357056.
69. Suñer IJ, Greenfield DS, Miller MP, Nicoleta MT, Palmberg PF. Hypotony maculopathy after filtering surgery with mitomycin C. Incidence and treatment. *Ophthalmology*. 1997 Feb;104(2):207-14; discussion 214-5. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30332-7. PMID: 9052624.
70. Gupta VP, Beri N, Rohatgi J. Comparative evaluation of outcomes of novel approach of subconjunctival Mitomycin C (MMC) injection at the end of trabeculectomy versus intraTenon injection of MMC prior to the initial conjunctival incision - A pilot study. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Dec;70(12):4194-4200. doi: 10.4103/ijo.IJO_935_22. PMID: 36453313; PMCID: PMC9940522.
71. Shin DH, Tsai CS, Kupin TH, Olivier MM. Retained cellulose sponge after trabeculectomy with adjunctive subconjunctival mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1994 Jul 15;118(1):111-2. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72853-3. PMID: 8023861.
72. Al-Shahwan S, Edward DP. Foreign body granulomas secondary to retained sponge fragment following mitomycin C trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Feb;243(2):178-81. doi: 10.1007/s00417-004-1011-y. Epub 2004 Sep 17. PMID: 15378381.
73. Choudhary S, Sen S, Gupta O. An unusual case of posttrabeculectomy conjunctival granuloma. *Oman J Ophthalmol*. 2018 Jan-Apr;11(1):52-54. doi: 10.4103/ojo.OJO_121_2016. PMID: 29563697; PMCID: PMC5848350.
74. Urbaneja D, Morilla-Grasa A, Jimenez E, Montemayor J, Marcobal N, Aragay C, Gurdíel C, Armillas M, Ortiz P, Antón A. In vitro mitomycin C absorption and delivery with different sponge materials used in filtering surgery. *Clin Ophthalmol*. 2016 Apr 15;10:665-9. doi: 10.2147/OPTH.S101345. PMID: 27143843; PMCID: PMC4841393.
75. Larrosa JM, Polo V, Pinilla I, Pablo LE, Martínez MR, Abecia E, Honrubia FM. Quantification of intraoperative administration of mitomycin-C in filtering surgery with surgical sponge material. *J Glaucoma*. 1999 Feb;8(1):46-50. PMID: 10084274.
76. Mehel E, Weber M, Stork L, Péchereau A. A novel method for controlling the quantity of mitomycin-C applied during filtering surgery for glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1998 Dec;14(6):491-6. doi: 10.1089/jop.1998.14.491. PMID: 9867332.
77. Hung PT, Lin LL, Hsieh JW, Wang TH. Preoperative mitomycin-C subconjunctival injection and glaucoma filtering surgery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1995 Fall;11(3):233-41. doi: 10.1089/jop.1995.11.233. PMID: 8590255.
78. Mietz H, Krieglstein GK. Postoperative application of mitomycin c improves the complete success rate of primary trabeculectomy: a prospective, randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Nov;244(11):1429-36. doi: 10.1007/s00417-005-0217-y. Epub 2006 Apr 6. PMID: 16598468.
79. Mietz H, Jacobi PC, Krieglstein GK. Postoperative application of mitomycin for trabeculectomies. *Arch Ophthalmol*. 2000 Oct;118(10):1341-8. doi: 10.1001/archophth.118.10.1341. PMID: 11030815.
80. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. PMID: 27919275; PMCID: PMC5139140.

81. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
82. Khamar M, Bhojwani D, Patel P, Vasavada A. Leftover mitomycin-c sponge causing blebitis. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Oct;67(10):1753-1755. doi: 10.4103/ijo.IJO_1946_18. PMID: 31546554; PMCID: PMC6786170.
83. Poole TR, Gillespie IH, Knee G, Whitworth J. Microscopic fragmentation of ophthalmic surgical sponge spears used for delivery of antiproliferative agents in glaucoma filtering surgery. *Br J Ophthalmol*. 2002 Dec;86(12):1448-9. doi: 10.1136/bjo.86.12.1448. PMID: 12446392; PMCID: PMC1771441.
84. Rotchford AP, King AJ. Moving the goal posts definitions of success after glaucoma surgery and their effect on reported outcome. *Ophthalmology*. 2010 Jan;117(1):18-23.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.014. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19896196.
85. Rabiolo A, Triolo G, Khaliliyeh D, Jin SW, Morales E, Ghirardi A, Anand N, Montesano G, Virgili G, Caprioli J, De Cilla S. Hypotony Failure Criteria in Glaucoma Surgical Studies and Their Influence on Surgery Success. *Ophthalmology*. 2024 Jan 8:S0161-6420(24)00017-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.01.008. Epub ahead of print. PMID: 38199527.
86. Jones E, Clarke J, Khaw PT. Recent advances in trabeculectomy technique. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005 Apr;16(2):107-13. doi: 10.1097/01.icu.0000156138.05323.6f. PMID: 15744141.
87. Kastner A, Stringa F, King AJ. Reporting Complications in Glaucoma Surgery: A Systematic Review. *Ophthalmology*. 2020 Apr;127(4):550-552. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.10.029. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31785889.
88. Sii S, Barton K, Pasquale LR, Yamamoto T, King AJ, Azuara-Blanco A. Reporting Harm in Glaucoma Surgical Trials: Systematic Review and a Consensus-Derived New Classification System. *Am J Ophthalmol*. 2018 Oct;194:153-162. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.014. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30053474.
89. Stringa F, Kastner A, Heuer D, Barton K, King AJ. Postoperative complications in glaucoma surgery: literature review-based recommendations to improve reporting consistency. *Br J Ophthalmol*. 2022 Dec;106(12):1696-1702. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-318952. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34162534.