



REGIONE SICILIANA

**AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE N° 6
PALERMO**

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEL GLAUCOMA



AZIENDA USL N° 6 PALERMO

Commissione Multidisciplinare per la Elaborazione Linee Guida Aziendali

Terminologia e linee guida per il Glaucoma

Prefazione

Il Glaucoma è una malattia progressiva che si manifesta di preferenza a livello della papilla del nervo ottico, ma compare a carico di quasi tutte le altre strutture oculari. Nel processo sono interessati gli assoni e le strutture gliali della papilla e del tratto ottico retrobulbare; all'esame del fondo oculare la papilla può presentare una escavazione più o meno marcata. I disturbi funzionali precoci sono diagnosticabili solo mediante la perimetria (scotomi paracentrali arciformi); in una fase più avanzata si ha diminuzione dell'acuità visiva. Tali disfunzioni, assieme alle alterazioni riconoscibili morfologicamente, costituiscono il " danno da glaucoma ".

Alcune delle definizioni seguenti sono state tratte dalle **linee guida** per il glaucoma prodotte dall'European Glaucoma Society (**EGS**) con lo scopo di migliorare la comprensione di questa malattia, oltre che fornire un approccio razionale alla diagnosi ed al trattamento del glaucoma. A queste definizioni sono state aggiunte alcune **note esplicative** sulla scelta della terapia e sulla prescrivibilità dei colliri antiglaucoma, con l'obiettivo specifico di promuovere una maggiore appropriatezza nell'impiego e nella prescrizione di questi farmaci.

Principi Generali per il trattamento del Glaucoma

Lo scopo del trattamento del glaucoma è quello di mantenere la **qualità della vita** del paziente ad un costo adeguato. Il costo del trattamento richiede un'attenta valutazione sia in termini di inconvenienti e di effetti collaterali sia di implicazioni economiche per l'individuo e la società (**rapporto costo-beneficio**).

La qualità della vita è strettamente legata alla funzione visiva. Per preservare la funzione visiva, la terapia oggi disponibile consiste **nell'abbassare la pressione intraoculare**. Sono recentemente emersi altri concetti terapeutici che potrebbero dimostrarsi rivoluzionari in futuro.

Il **flusso ematico** della papilla è un importante parametro da considerare quando valutiamo gli effetti diretti ed indiretti di qualsiasi trattamento antiglaucoma. Non è stata ancora dimostrata l'esistenza di farmaci capaci di aumentare selettivamente la circolazione sanguigna quando usati in terapia. In alcuni pazienti l'ipotensione arteriosa, sia indotta da farmaci sia spontanea, è un fattore che può essere rilevante e deve essere discusso con l'internista.

Il termine **neuroprotezione** fa riferimento al concetto di protezione delle cellule ganglionari da una morte precoce, scatenata da endo o esotossine oppure dall'ischemia. Diversi studi sperimentali dimostrano le potenzialità di vari composti per questo tipo di trattamento in modelli animali o in vitro. Queste ricerche non sono ancora applicabili all'uomo. Per una percentuale elevata di pazienti affetti da glaucoma progressivo la diagnosi avviene in fase tardiva. Scoprire i casi che rischiano una perdita funzionalmente significativa è di gran lunga preferibile al trattamento del tono statisticamente elevato.

Obiettivo pressorio (Target IOP)

Per obiettivo pressorio si intende il tono medio, ottenuto con un trattamento, che previene ulteriori danni glaucomatosi. E' ovviamente difficile stabilire accuratamente ed in anticipo il livello del tono ottimale per ciascun occhio di ogni singolo paziente, né esiste un solo livello di tono che dia sufficiente garanzia. Un metodo accettabile è quello di ridurre almeno del 30% la IOP (intraocular pressure) iniziale alla quale sono avvenuti i danni. E' altamente desiderabile cercare di ottenere la risposta terapeutica usando una quantità omonima indispensabile.

L'obiettivo pressorio varia e vanno considerati diversi elementi:

- Il livello di tono prima del trattamento
- Il rischio di danno del nervo ottico:
 - tono medio
 - tono massimo
 - variazioni del tono

In caso di dubbio, va presa in considerazione l'esecuzione di una curva manometrica per 24 h o diurna per individuare gli sbalzi del tono. Quanto maggiore è il danno preesistente tanto minore è l'obiettivo pressorio. In occhi con gravi danni preesistenti, ogni ulteriore danno può essere funzionalmente importante.

- Stadio del glaucoma
- Ritmo di progressione del danno glaucomatoso (la progressione del danno è più probabile con tono più alto, danni preesistenti e fattori di rischio)
- Età del paziente
- Aspettativa di vita del paziente
- Presenza di altri fattori di rischio

Qualora siano presenti altri fattori di rischio può essere necessario un tono più basso. L'obiettivo pressorio può richiedere aggiustamenti durante il corso della malattia. Per la periodica revisione del "target IOP" nel singolo paziente si considereranno:

- Efficacia
- Costo/beneficio

Quando il campo visivo continua a peggiorare con un ritmo che è clinicamente significativo, può essere necessario mirare ad un **obiettivo pressorio più basso**. E' importante escludere altri fattori di rischio, ad esempio ipotensione sistemica, scarsa collaborazione da parte del paziente o puntate di ipertono. Sebbene un abbassamento del tono senza che la pressione bersaglio venga raggiunta possa essere benefico, l'efficacia a lungo termine di un tale risultato deve essere verificata.

Sfortunatamente uno dei limiti del sistema dell'obiettivo pressorio è che si può verificare solo a posteriori se la pressione selezionata sia adeguata; il paziente rischia di peggiorare prima di aver verificato che la pressione ritenuta ottimale sia o no adeguata. In altre parole, se la pressione prescelta ed ottenuta è sub-ottimale, il paziente peggiorerà prima che si possa correggerla. Studi controllati e randomizzati hanno dimostrato che la terapia medica topica riduce la pressione intraoculare rispetto al placebo, ma i pochi studi con follow up più lungo non sono riusciti a provare l'efficacia del trattamento nel proteggere il paziente dai danni del campo visivo. (Clinical Evidence - Ministero della Salute).

La qualità della vita

La qualità della vita è lo scopo della terapia più arduo da quantificare, ma il più importante. I soggetti a cui è stato diagnosticato un glaucoma possono perdere qualità di vita per svariate ragioni:

- a. Diagnosi di Glaucoma.(La diagnosi di una malattia cronica e che può rendere disabili genera timori ed ansietà nei pazienti e nei loro familiari)
- b. Perdita funzionale dovuta alla malattia
- c. Ridotta compliance
- d. Effetti collaterali del trattamento
- e. Costo del trattamento

L'approccio con i pazienti deve comprendere domande sul loro stato di salute attuale, impressioni sul decorso della malattia e sulle difficoltà che comporta nelle attività quotidiane. Quando la malattia non sembra poter interferire con la qualità della vita presente e futura, l'interruzione della terapia è una delle alternative che possono essere discusse con il paziente.

Scelta della Terapia

Nella scelta della terapia è importante capire non solo lo scopo specifico, ma anche la modalità di funzionamento, gli effetti collaterali e le controindicazioni di ogni singolo farmaco. Esistono molti farmaci antiglaucomatosi validi. La scelta della terapia deve tenere conto della qualità di vita, dei costi e della collaborazione ottenibile dal paziente.

**Il trattamento di scelta inizia con un betabloccante per uso topico.
Il TIMOLOLO rappresenta, allo stato attuale, l'agente di prima scelta.**

Poiché alla somministrazione topica può seguire un assorbimento sistemico, i colliri che contengono un betabloccante sono controindicati in pazienti affetti da bradicardia, blocco atrioventricolare o scompenso cardiaco manifesto. Anche i beta-bloccanti apparentemente cardioselettivi, non devono essere utilizzati nei pazienti affetti da asma o con un'anamnesi di malattia respiratoria ostruttiva.

L'impiego in **monoterapia** – come terapia di prima scelta – di colliri antiglaucoma appartenenti ad altri gruppi terapeutici, come:

- Inibitori topici dell'anidasi carbonica: [*Dorzolamide* (TRUSOPT); *Brinzolamide* (AZOPT)]
- Agenti simpaticomimetici: [*Diprivenfrina* (PROPINE); *Apraclonidina* (IOPIDINE); *Clonidina* (ISOGLAUCON); *Brimonidina* (ALPHAGAN)]
- Analoghi delle prostaglandine: [*Latanoprost* (XALATAN); *Bimatoprost* (LUNIGAN); *Travoprost* (TRAVATAN)]

è indicato solo nei pazienti in cui i beta bloccanti non possono essere utilizzati.

Solo raramente i pazienti vengono mantenuti in terapia con inibitori dell'anidasi carbonica per via orale, a causa degli effetti sistemici dannosi.

Quando il beta-bloccante da solo non consente di raggiungere un'adeguata pressione intraoculare, può essere aggiunta una terapia addizionale usando colliri appartenenti ad altri gruppi terapeutici già citati per la monoterapia.

Un approccio al trattamento medico meglio tollerato inizia con un beta-bloccante – timololo come agente di prima scelta – e, se la risposta ottenuta non è ottimale, una aggiunta ragionevole è rappresentata dalla dorzolamide; gli analoghi delle prostaglandine e la brimonidina, sono colliri di più recente introduzione e per questo meno sperimentati, con un profilo di sicurezza meno definito. In generale, se sono necessari più di due farmaci topici per il controllo del tono, possono essere prese in considerazione altre forme di terapia quali la trabeculoplastica laser o l'intervento filtrante.

Associazione di Farmaci

I colliri antiglaucoma possono essere associati fra loro, così come essere aggiunti a trattamenti laser o chirurgici. Bisogna però ricordare che non tutte le associazioni sono state valutate adeguatamente durante il trattamento del glaucoma (ad esempio le associazioni della dorzolamide con farmaci miotici e con agonisti adrenergici) e l'impiego di queste associazioni può esporre il paziente a un maggior rischio di interazioni e di eventi avversi.

L'uso di più di due farmaci in combinazione non è raccomandato nella maggior parte dei pazienti. Il farmaco aggiuntivo dovrebbe essere prescritto solo se utile per ottenere l'obiettivo pressorio prefissato.

I farmaci dotati dello stesso meccanismo d'azione non dovrebbero essere usati in associazione (per esempio non associare due differenti beta-bloccanti o inibitori dell'anidasi carbonica per os e topici).

E' necessario valutare sempre le possibili **interazioni** con gli altri farmaci di cui fa uso il paziente, compresi i colliri acquistabili senza prescrizione medica.

L'effetto dell'associazione di farmaci è misurato solo in termini di riduzione del tono. Non è noto se l'associazione di farmaci diversi che producono livelli di tono simili sia preferibile in termini di mantenimento della funzione e dell'aspetto della papilla.

Se il trattamento di prima scelta non ha alcun effetto o sopraggiunge una tachifilassi, è preferibile considerare di **cambiare farmaco iniziale piuttosto che aggiungerne uno** ulteriore.

Quando sono valide, le preparazioni di farmaci combinati sono generalmente preferibili a due instillazioni degli stessi agenti; questo infatti migliora la collaborazione del paziente ed influenza positivamente la qualità della vita. Tuttavia, oltre ad essere più costose, le associazioni precostituite, possono presentare problemi nella gestione dei dosaggi e dei tempi di somministrazione ad esempio in caso di variazioni di dosaggio dei singoli componenti; inoltre in casi di sensibilizzazione e/o intolleranza ad uno dei componenti della specialità medicinale, tali associazioni non consentono di attribuire l'effetto indesiderato a uno dei due principi attivi contenuti nella stessa specialità.

Un aumento del dosaggio al di sopra di quanto raccomandato non offre un migliore abbassamento del tono, ma causa solo maggiori effetti collaterali.

Prescrivibilità di alcuni colliri Antiglaucoma in regime di SSN:

La prescrizione di alcuni preparati antiglaucoma possono essere prescritti in classe A solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie e per le indicazioni previste dalla nota AIFA 78, cioè limitatamente:

- a) In monoterapia: nel trattamento del Glaucoma in pazienti per i quali i beta-bloccanti sono inefficaci o controindicati;
- b) In associazione: nei pazienti per i quali la monoterapia risulti terapeuticamente insufficiente

Il trattamento a base di beta-bloccanti va considerato di prima scelta, seguito, ove necessario, dalla monoterapia con uno dei principi attivi elencati e/o dalla terapia associata. Se il farmaco viene prescritto quando non sussistono queste specifiche indicazioni, non è ammessa la sua rimborsabilità a carico del SSN e l'onere è a totale carico del paziente.

I principi attivi e i rispettivi nomi commerciali dei colliri soggetti alla nota Aifa 78 sono i seguenti:

Apraclonidina (*)	IOPIDINE
Brimonidina	ALPHAGAN
Brinzolamide	AZOPT
Dorzolamide	TRUSOPT
Latanoprost	XALATAN
Travoprost	TRAVATAN
Bimatoprost	LUMIGAN
Dorzolamide + Timololo	COSOPT
Latanoprost + Timololo maleato	XALACOM

(*) In molte nazioni l'Apraclonidina non è approvata per l'uso cronico.

GLAUCOMA PRIMARIO AD ANGOLO APERTO

Linee guida per il Follow up

(adattate dalle linee guida dell'American Academy of Ophthalmology , Ottobre 2002)

Le linee guida internazionali raccomandano ai pazienti affetti da glaucoma di sottoporsi a controlli nel tempo allo scopo di valutare l'eventuale progressione della malattia e l'efficacia delle terapie in atto.

La valutazione del paziente glaucomatoso si effettua attraverso i seguenti esami:

- Misurazione dell'acuità visiva;
- Biomicroscopia alla lampada a fessura;
- Misurazione della pressione intraoculare;
- Valutazione della papilla ottica;
- Valutazione del campo visivo.

Nel corso del follow up non è necessario ripetere la valutazione del nervo ottico ed il campo visivo ad ogni visita; la frequenza di tali controlli è determinata dai valori pressori e dalla progressione del danno glaucomatoso.

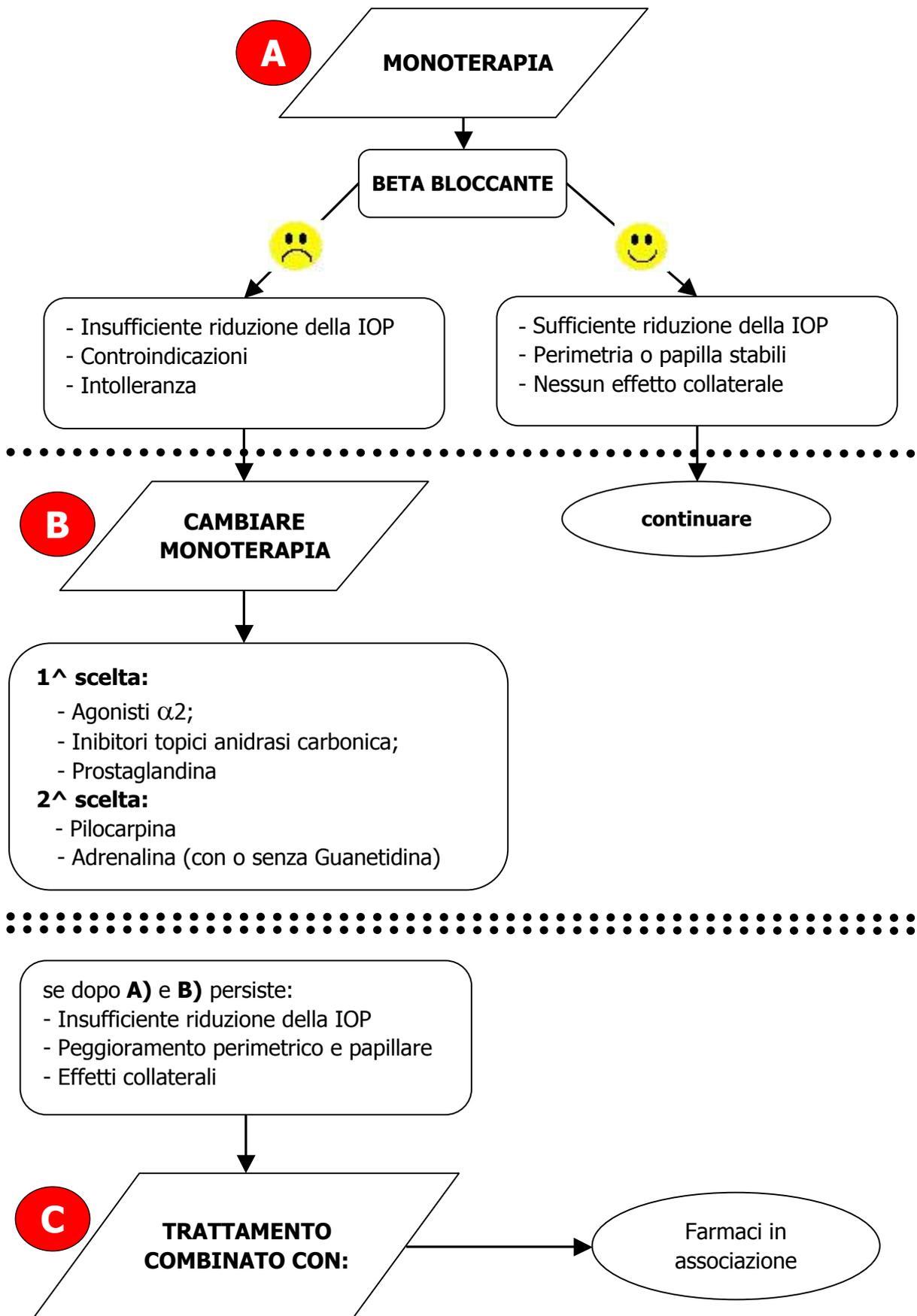
In base a tali parametri le linee guida indicano gli intervalli di tempo raccomandati per il follow up:

	Raggiungimento della pressione target	Progressione del danno glaucomatoso	Intervallo consigliato per il controllo del tono	Valutazione della papilla ottica	Valutazione del campo visivo
Fascia 1	SI	NO	6 mesi	12 mesi	12 – 18 mesi
Fascia 2	SI	SI	3 mesi	6 – 12 mesi	3 – 6 mesi
Fascia 3	NO	NO	2 gg. – 3 mesi	6 – 12 mesi	6 – 12 mesi
Fascia 4	NO	SI	2 gg. – 1 mese	6 mesi	3 – 6 mesi

Va considerato che i pazienti che appartengono alle fasce 2-3-4, se raggiungono il compenso tonometrico e la stabilizzazione del danno, rientrano nelle linee guida della fascia 1.

Nell'ambito di ciascun intervallo raccomandato, i fattori che determinano la frequenza della valutazione includono la severità del danno glaucomatoso, lo stadio della malattia, il tasso di progressione, il numero di fattori di rischio e di quanto i valori pressori eccedano il valore ottimale di pressione target.

TERAPIA TOPICA



Colliri Antiglaucoma	Monoterapia: <i>Trattamento del glaucoma in pazienti per cui i β-bloccanti sono inefficaci o controindicati</i>	In associazione: <i>Trattamento della pressione intraoculare (PIO) elevata o glaucoma in pazienti per cui la monoterapia risulti terapeuticamente insufficiente</i>	<i>Terapia aggiuntiva a breve termine del glaucoma cronico nei pazienti in trattamento con la massima terapia medica tollerata (per un'ulteriore riduzione della PIO per ritardare il trattamento chirurgico o laser del glaucoma)</i>
Apraclonidina (IOPIDINE)	NO	SI *	SI
Brimonidina (ALPHAGAN)	SI	SI	NO
Brinzolamide (AZOPT)	SI	SI	NO
Dorzolamide (TRUSOPT)	SI	SI	NO
Dorzolamide + Timololo (COSOPT)	NO	SI	NO
Latanopros (XALATAN)	SI	SI	NO
Latanopros + Timololo (XALACOM)	NO	SI	NO
Travoprost (TRAVATAN)	SI	SI	NO
Bimatoprost (LUMIGAN)	SI	SI	NO

N.B. **SI** INDICAZIONE PRESCRIVIBILE IN REGIME SSN PREVISTA DALLA NOTA AIFA 78 SOLO SU DIAGNOSI E PIANO TERAPEUTICO DEI SEGUENTI CENTRI AUTORIZZATI: U.O. OSPEDALIERE E UNIVERSITARIE CON O SENZA POSTI LETTO DI OCULISTICA E IRCCS. STRUTTURE PRE-ACCREDITATE PER LE STESSE BRANCHE, SPECIALISTI AMBULATORIALI CONVENZIONATI INTERNI PER LE STESSE BRANCHE.

NO INDICAZIONE NON PRESCRIVIBILE IN REGIME SSN NON PRESENTE IN SCHEDA TECNICA.

IL TRATTAMENTO A BASE DI β -BLOCCANTI VA CONSIDERATO DI PRIMA SCELTA, SEGUITO, OVE NECESSARIO, DALLA MONOTERAPIA CON UNO DEI PRINCIPI ATTIVI ELENCATI O DALLA TERAPIA ASSOCIATA

* **Il trattamento va inteso come terapia aggiuntiva a breve termine.**

BIBLIOGRAFIA:

1. Terminology and Guideline for Glaucoma – European Glaucoma Society 1998
2. Drug therapy of Glaucoma (Banca dati Micromedex)
3. Guida all'uso dei Farmaci, Ministero della Salute
4. Note Aifa