

## EFFICACIA E SICUREZZA DI OPTIVE FUSION IN PAZIENTI GLAUCOMATOSI CON DISTURBI DI SUPERFICIE OCULARE

Laura OTTOBELLI, Paolo FOGAGNOLO, Luca ROSSETTI

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale San Paolo, Clinica Oculistica

ABSTRACT

**Aim:** to investigate the ability of a new formulation of tear substitutes (Optive Fusion) to reduce the signs and symptoms of ocular surface discomfort in patients with glaucoma.

**Methods:** 20 patients were enrolled: 10 treated with trabeculectomy, 10 with maximum-tolerated IOP lowering treatments. The following symptoms and signs were evaluated at time of enrolment (T0) and after 1 month (T30): Ocular Surface Disease Index (OSDI) score, Schirmer I test, Break-Up Time (BUT), conjunctival hyperemia, corneal staining and grading of anterior segment involvement. At the end of T0, patients were given, in adjunction to their treatments, Optive Fusion twice daily for 30 days.

**Results:** Treatment induced a significant improvement of conjunctival hyperemia and OSDI

score in the whole study population ( $P=0.002$ ), and this difference was particularly relevant in the medically treated subgroup ( $P=0.015$ ). No significant changes were found on BUT, Schirmer I test and corneal staining. Patients' symptoms were ameliorated in 17/20 cases and 13/20 patients would have continued to use treatment at the end of the study.

**Conclusions:** Glaucoma treatment is a source of ocular surface symptoms, especially on medically treated patients. The results of this study highlighted the efficacy of Optive Fusion in reducing conjunctival hyperemia and in ameliorating OSDI in the study population. Patients' satisfaction with Optive Fusion was high.

*Ottica fisiopat 2014; XIX: 19-24*

19

### INTRODUZIONE E OBIETTIVO

La superficie oculare (SO) costituisce l'interfaccia dell'occhio con l'ambiente esterno ed è un sistema costituito dagli "epiteli di cornea, congiuntiva, ghiandola lacrimale principale, ghiandole lacrimali accessorie, dotto nasolacrimale, ghiandole di Meibomio e loro matrici apicali e basali, concepiti come un unico sistema funzionale, legati dalla continuità degli epitelii, attraverso il sistema nervoso, endocrino e immunitario"<sup>1</sup>. La SO è finalizzata alla secrezione dei componenti del film lacrimale, fondamentale per la protezione e la refrazione corneale. Alterazioni a carico di questo sistema esitano nell'occhio secco, definito come malattia multifattoriale delle lacrime e della superficie oculare che porta a sintomi di discomfort oculare, disturbi visivi, instabilità del film lacrimale, con potenziale danno della superficie oculare<sup>1</sup>.

L'occhio secco è associato ad aumento

dell'osmolarità del film lacrimale e infiammazione della superficie oculare<sup>1</sup>. L'instabilità e l'iperosmolarità del film lacrimale sono conseguenza di due meccanismi spesso sovrapposti: la ridotta produzione e l'aumentata evaporazione lacrimale, esacerbate da fattori ambientali intrinseci (riduzione della frequenza di ammiccamento, aumento dell'ampiezza della rima palpebrale, calo dei livelli ormonali androgeni ed estrogeni, invecchiamento, farmaci sistemici quali i betabloccanti, gli antistaminici H1 e la clorotiazide) ed estrinseci (permanenza in luoghi secchi e ventilati). La ridotta produzione lacrimale è presente nella sindrome di Sjögren ed in altre patologie autoimmuni ad essa associate, ma può anche essere causata da un'insufficienza della ghiandola lacrimale, dall'ostruzione dei suoi dotti escretori o da una ridotta sensibilità della superficie oculare. L'aumentata evaporazione lacrimale è conseguenza di fattori oculari intrinseci che danneggiano direttamente lo strato

### AUTORE CORRISPONDENTE

Paolo Fogagnolo  
Clinica Oculistica,  
Ospedale San Paolo  
Via di Rudini 8 20142  
Milano  
Tel: +390281844301  
Fax: +390250323150  
fogagnolopaolo@  
gmail.com

### PAROLE CHIAVE:

acido ialuronico, carbosimetilcellulosa, glaucoma, occhio secco, superficie oculare.

### KEY WORDS:

carboxymethylcellulose, dry eye, glaucoma, hyaluronic acid, ocular surface.

lipidico del film lacrimale, come nel caso della disfunzione delle ghiandole di Meibomio o di fattori oculari estrinseci che innescano processi infiammatori e citotossici provocando la morte per apoptosi delle cellule epiteliali corneali e delle ghiandole mucipare calciformi deputate alla secrezione della componente mucinica del film lacrimale, come nella carenza di vitamina A, nell'utilizzo di lenti a contatto e di colliri anestetici o formulazioni contenenti conservanti (il più utilizzato dei quali è il benzalconio cloruro, BAK) adoperate in maniera continuativa<sup>1,2,3</sup>.

Il glaucoma, patologia che colpisce 60.5 milioni di persone al mondo<sup>4</sup>, viene generalmente trattato con colliri ipotonizzanti da assumersi quotidianamente. La maggior parte di questi prodotti determinano, insieme ad una indiscutibile efficacia clinica, alterazioni della SO. La prevalenza di alterazioni della SO in corso di glaucoma è in media del 50%<sup>5,6</sup> ed è stata dimostrata una proporzionalità diretta del danno alla SO e numero di colliri ipotonizzanti usati e durata del trattamento<sup>7,8</sup>. Sebbene sia il principio attivo che il conservante possano alterare la SO<sup>9</sup>, la fonte principale di danno è costituita dal conservante<sup>9</sup>.

La sintomatologia dei disturbi di superficie oculare è rappresentata da bruciore, sensazione di occhio secco, di sabbia o di corpo estraneo, lacrimazione, fotofobia, prurito palpebrale, annebbiamento visivo<sup>1,11</sup>; tutti questi sintomi soggettivi sono meglio quantificati tramite la compilazione da parte del paziente di questionari validati, quali l'OSDI (Ocular Surface Disease Index) e il GQL-15 (Glaucoma Quality of Life 15)<sup>12</sup>. L'obiettività clinica

alla lampada a fessura evidenzia iperemia congiuntivale nei 2/3 inferiori, alterazioni epiteliali corneali puntate, disfunzione delle ghiandole di Meibomio e teleangectasie del margine palpebrale. Test funzionali di primo livello sono il test di Schirmer I, il tempo di rottura del film lacrimale (Break-Up Time, BUT) e le colorazioni vitali (fluoresceina, verde di lissamina); esami di secondo livello sono l'osmolimetria, lo studio della qualità dei lipidi, la clearance della fluoresceina. Ad oggi, tuttavia, non esiste un gold standard per la diagnosi dell'occhio secco.

Nonostante la loro frequenza, i disturbi di superficie oculare sono spesso (e giustamente) messi in secondo piano rispetto all'efficacia ipotonizzante del trattamento; tuttavia, è bene considerare che questa scelta determina una riduzione della qualità di vita del paziente, con effetto negativo sull'aderenza alla terapia<sup>1,13</sup>.

In presenza di discomfort oculare è opportuno valutare approcci terapeutici meno aggressivi per la SO (riduzione concentrazione di BAK e del numero dei colliri. BAK-free, monodose e prodotti conservanti con un supposto effetto a scomparsa, tra cui Purite<sup>14</sup>) e l'integrazione con sostituti lacrimali. Sono in commercio numerose formulazioni di sostituti lacrimali; principi attivi comunemente prescritti sono, tra gli altri, l'acido ialuronico e la carbossimetilcellulosa: l'acido ialuronico è un glicosaminoglicano fisiologicamente presente a livello oculare con proprietà idratanti e riepitelizzanti; la carbossimetilcellulosa è invece un polimero semisintetico mucoadesivo<sup>1,15,16</sup>. Nel settembre 2013 è uscito sul mercato Optive Fusion (Allergan Inc), un collirio

composto da sodio ialuronato 0,1%, carbosimetilcellulosa sodica 0,5%, glicerina 0,9%, eritrolo 0,5% e purite 0,01%. Obiettivo di questo studio è stato valutare l'effetto soggettivo e oggettivo di questa nuova formulazione oftalmica ad uso topico in pazienti glaucomatosi che lamentavano disturbi di superficie oculare.

### **METODOLOGIA**

Sono stati selezionati 20 soggetti glaucomatosi con sintomi di discomfort oculare; 10 pazienti in terapia topica ipotonizzante massimale (prostaglandina + timololo/inibitore dell'anidasi carbonica) accoppiati per età e sesso con altrettanti pazienti precedentemente sottoposti a trabeculectomia.

I criteri di esclusione comprendevano: età <40 anni, uso di lenti a contatto, presenza di patologie sistemiche o farmaci determinanti un peggioramento del discomfort oculare, pregresse infezioni oculari, pregressi interventi oculari entro 6 mesi dall'arruolamento. I pazienti sono stati sottoposti a due visite: di arruolamento (T0) e al giorno 30 (T30). Una settimana prima di T0, è stato sospeso l'uso di sostituti lacrimali per i pazienti che ne facessero uso. Al termine della visita di arruolamento, ai pazienti è stato richiesto di instillare Optive Fusion 2 volte al giorno per un mese. Ogni visita comprendeva, nell'ordine, la raccolta della sintomatologia soggettiva tramite la compilazione del questionario OSDI, la valutazione dei segni tramite il test di Schirmer I, il BUT e la biomicroscopia del segmento anteriore quantificando in una scala da 0 a 4 il grado di

iperemia congiuntivale, di cheratopatia puntata superficiale e di irritazione complessiva del segmento anteriore. 0 rappresentava l'assenza del segno, mentre 1, 2, 3 e 4 rappresentavano rispettivamente una presenza lieve, moderata, grave e molto grave dei disturbi di superficie oculare.

Alla rivalutazione dopo un mese veniva inoltre chiesta ai pazienti un'opinione sull'utilizzo del collirio e l'intenzione di continuarne o interromperne l'utilizzo.

I due gruppi sono stati confrontati tra loro sia a T0 che a T30 mediante t-test a due code per dati non appaiati; l'eventuale miglioramento dei segni e sintomi è stato valutato tra T0 e T30 mediante t-test a due code per dati appaiati.

### **RISULTATI**

L'età media della popolazione di studio era  $65 \pm 12$  anni; il rapporto maschio/femmina 1/1.

La tabella 1 riporta i dati dello studio. Al T0, la popolazione presentava segni di alterazione della SO: BUT di  $5.7 \pm 2.6$  sec (media  $\pm$  deviazione standard; range: 1 - 10), iperemia congiuntivale di grado  $1.05 \pm 1.05$  (range: 0 - 3), cheratopatia puntata di grado  $0.55 \pm 0.68$  (range: 0 - 3). Il test di Schirmer era  $21.4 \pm 10.3$  mm (range: 4 - 30 mm). A questi segni, corrispondeva una sintomatologia di occhio secco lieve (punteggio OSDI:  $14.9 \pm 6.0$ ; range: 3 - 25). I pazienti trattati con terapia topica si differenziavano dal gruppo sottoposto a trabeculectomia per un maggior grado di iperemia congiuntivale:  $1.6 \pm 1.1$  vs  $0.5 \pm 0.7$  ( $P=0.01$ ).

Confrontando i dati di T0 e T30

Tabella 1

**Parametri della superficie oculare nei pazienti glaucomatosi sottoposti a trabeculectomia o in terapia topica massimale al tempo T0 e al tempo T30**

	Totale	P	Trabeculectomia	Tp topica	p
BUT (T0), sec	5.7±2.6	0.40	5.6±2.7	5.9±2.6	0.80
BUT (T30), sec	6.2±2.9		6.4±2.9	6.1±3.1	0.83
Test di Schirmer I (T0), mm	21.4±10.3	0.34	23.9±9.3	18.9±11.1	0.29
Test di Schirmer I (T30), mm	22.7±9.5		25.6±9.2	19.8±9.3	0.17
Iperemia (T0)	1.05±1.05	0.002	0.5±0.7	1.6±1.1	0.01
Iperemia (T30)	0.65±0.88		0.2±0.4	1.1±1.0*	0.02
Cheratopatia puntata (T0)	0.55±0.68	1.0	0.70±0.82	0.40±0.51	0.34
Cheratopatia puntata (T30)	0.55±0.51		0.50±0.52	0.60±0.51	0.67
OSDI (T0)	14.9±6.0	0.002	15.1±3.8	14.8±7.8	0.91
OSDI (T30)	10.5±5.9		12.0±4.7	9.1±6.8**	0.28

dell'intera popolazione, si è osservato un miglioramento significativo dell'iperemia (a T30:  $0.65 \pm 0.88$ , range: 0 - 3;  $P=0.002$  rispetto a T0) e dell'OSDI (a T30:  $10.5 \pm 5.9$ , range: 2 - 21;  $P=0.002$  rispetto a T0). L'analisi per sottogruppi ha trovato una differenza statisticamente significativa per questi due parametri soltanto nei pazienti in terapia topica (iperemia a T30 pari a  $1.1 \pm 1.0$  Vs  $1.6 \pm 1.1$  a T0,  $P=0.015$ ; punteggio OSDI a T30 pari a  $9.1 \pm 6.8$  Vs  $14.8 \pm 7.8$  a T0,  $P=0.017$ ).

Si segnala inoltre un miglioramento, sebbene non statisticamente significativo, di tutti i parametri studiati eccetto la cheratopatia (Fig. 1).

Il prodotto in studio è stato ben tollerato e gradito dai pazienti: 17/20 (85%) hanno riportato un miglioramento dei sintomi; 3 pazienti hanno invece riferito un annebbiamento della visione (1), bruciore all'instillazione (1) e nessun beneficio (1). 13/20 pazienti (65%) avevano dichiarato di essere intenzionati

a proseguire il trattamento oltre lo studio, mentre 3/20 (15%) erano incerti, e 4/20 (20%) avrebbero ripreso le terapie precedentemente in uso.

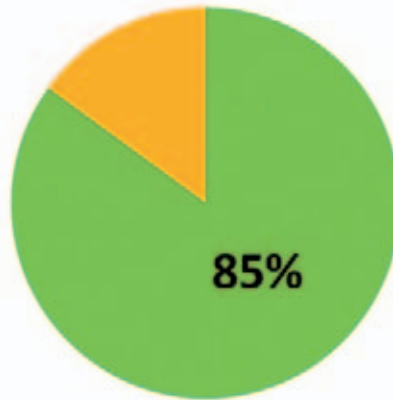
## CONCLUSIONI

I dati del nostro studio ribadiscono che il trattamento ipotonizzante per la cura del glaucoma non è soltanto fonte di riduzione pressoria, ma anche di irritazione oculare. Complessivamente, i pazienti in studio presentavano caratteristiche di danno della SO di grado lieve, con iperemia congiuntivale statisticamente superiore nel gruppo sottoposto a terapia medica.

Il trattamento con Optive Fusion ha dimostrato un'efficacia nel ridurre l'iperemia congiuntivale e nel migliorare il punteggio OSDI nella popolazione di studio.

L'efficacia nel ridurre l'iperemia era più marcata nei pazienti in terapia topica, e questo probabilmente poiché all'inizio

fig. 1



■ % pazienti migliorano con Optive Fusion

fig. 1  
85% di pazienti migliorano con Optive Fusion.

23

dello studio essi avevano un grading maggiore. In medicina, infatti, è stato ampiamente dimostrato che l'effetto terapeutico è tanto maggiore quanto maggiore è il danno iniziale; l'effetto ipotonizzante della stessa terapia anti-glaucomatosa risente spesso di questo fenomeno.

Complessivamente, il miglioramento dei segni indotto dalla terapia con Optive Fusion era piccolo in quantità, ma univoco (nel corso dello studio, non si è verificato per alcun paziente il peggioramento né dei segni né dei sintomi) ed è corrisposto a una riduzione marcata (circa il 30%) del punteggio OSDI.

I nostri dati sembrerebbero quindi suggerire che, nella valutazione e nel monitoraggio del singolo paziente affetto da deficit lievi della SO, possa essere più utile l'analisi dei sintomi rispetto a quella dei segni.

Il significativo miglioramento del questionario corrispondeva a un alto livello di soddisfazione nei confronti di questo nuovo sostituto lacrimale: l'85% dei pazienti ha riferito un miglioramento soggettivo ed il 65% ha affermato che avrebbe continuato ad utilizzare questo collirio, anche dopo il mese di prova. Dai risultati di questo studio si evince quindi che l'uso di Optive Fusion due volte al dì è risultato efficace e sicuro

nel ridurre i segni e sintomi di danno alla superficie oculare in pazienti affetti da glaucoma, in particolare se sottoposti a trattamento con farmaci ipotonizzanti topici. Questo dato riveste particolare importanza se si considera che, come ampiamente confermato dalla letteratura<sup>17</sup>, un miglioramento dei sintomi da discomfort oculare è associato a un miglioramento sia della qualità di vita che dell'aderenza terapeutica.

### RIASSUNTO

*Obiettivi: valutare l'efficacia di un nuovo sostituto lacrimale (Optive Fusion) nel ridurre i segni e i sintomi dei disturbi di superficie oculare in pazienti affetti da glaucoma.*

*Metodi: sono stati reclutati 20 pazienti glaucomatosi di cui 10 sottoposti a trabeculectomia e 10 in terapia topica ipotonizzante massimale. I seguenti parametri sono stati valutati al momento dell'arruolamento (T0) e dopo un mese (T30): punteggio Ocular Surface Disease Index (OSDI), test di Schirmer I, Break-Up Time (BUT), iperemia congiuntivale, cheratopatia puntata superficiale e irritazione complessiva del segmento anteriore. Dal termine della prima visita e per la durata dello studio, i pazienti hanno aggiunto allo schema terapeutico*

in corso Optive Fusion 2 volte al giorno per un mese.

*Risultati: il trattamento ha migliorato in maniera statisticamente significativa l'iperemia congiuntivale e la sintomatologia soggettiva ( $P=0.002$ ), soprattutto nei pazienti in terapia topica ( $P=0.015$ ). BUT, Test di Schirmer I e cheratopatia puntata superficiale non hanno subito variazioni significative. 17/20 pazienti hanno riferito un miglioramento soggettivo e 13/20 si sono dichiarati intenzionati a proseguire il trattamento. Conclusioni: la terapia antiglaucomatosa provoca spesso disturbi di superficie oculare che si ripercuotono negativamente sull'aderenza terapeutica. Questo studio evidenzia un miglioramento dell'iperemia congiuntivale e della sintomatologia soggettiva nei pazienti che hanno utilizzato Optive Fusion, con un alto grado di soddisfazione.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS). *The Ocular Surface* **5**(2): 65-204, 2007
2. Labbé A, Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C. *Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension*. *Cornea* **31**(9): 994-999, 2012
3. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, Béchetoille A. *Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies*. *Ophthalmology* **106**(3): 556-563, 1999
4. Quigley HA, Broman AT. *The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020*. *British Journal of Ophthalmology* **90**(3): 262-267, 2006
5. Garcia-Feijoo J, Sampaolesi JR. *A multicenter evaluation of ocular surface disease prevalence in patients with glaucoma*. *Clinical ophthalmology* **6**: 441-446, 2012
6. Ghosh S, O'Hare F, Lamoureux E, Vajpayee RB, Crowston JG. *Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication*. *Clinical and Experimental Ophthalmology* **40**(7): 675-681, 2012
7. Stewart WC, Stewart JA, Nelson LA. *Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma*. *Current eye research* **36**(5): 391-398, 2011
8. Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP, Denis P, Lachkar Y, Sellem E, Rouland JF, Jeanbat V, Bouée S. *Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension*. *European Journal of Ophthalmology* [Epub ahead of print], 2012
9. Baudouin C, Liang H, Hamard P, Riancho L, Creuzot-Garcher C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. *The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways*. *Ophthalmology* **115**(1): 109-115, 2008
10. Kaštelan S, Tomić M, Metez Soldo K, Salopek-Rabatic J. *How ocular surface disease impacts the glaucoma treatment outcome*. *BioMed research international*, 2013
11. Friedman NJ. *Impact of dry eye disease and treatment on quality of life*. *Current Opinion in Ophthalmology* **21**(4): 310-316, 2010
12. Skaliky SE, Goldberg I, McCluskey P. *Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma*. *American Journal of Ophthalmology* **153**(1): 1-9, 2012
13. Baudouin C. *Glaucoma and ocular surface disease: who, why and how to treat?* *View on Glaucoma* **1**(8): 4-10, 2013
14. Xu M, Sivak JG, McCanna DJ. *Comparison of the effects of ophthalmic solutions on human corneal epithelial cells using fluorescent dyes*. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics* **29**(9): 794-802, 2013
15. Aragona P, Papa V, Micali A, et al. *Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye*. *British Journal of Ophthalmology* **86**: 181-184, 2002
16. Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, et al. *Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro*. *British Journal of Ophthalmology* **88**: 821-825, 2004
17. Fogagnolo P, Rossetti L. *Medical treatment of glaucoma: present and future*. *Expert opinion on investigational drugs* **20**(7): 947-959, 2011