LA MONOTERAPIA DEL GLAUCOMA

Renato DE NATALE
Ospedale di Monselice (Padova)

Relazione presentata al "2nd Siena Glaucoma Summer School"

L'unico approccio terapeutico di provata efficacia, per preservare la funzione visiva nel glaucoma, consiste nel ridurre la pressione intraoculare, principale fattore di rischio unanimemente riconosciuto. Se noi dovessimo caratterizzare la terapia ideale, essa dovrebbe:

a. diminuire la pressione;
b. essere semplice, la semplicità dello schema terapeutico è infatti fondamentale per la risposta del paziente in termini di aderenza e di compliance;
c. essere priva di effetti collaterali oculari e sistemici;
d. garantire la neuroprotezione delle celule ganglionari retiniche.

Benché non vi sia ancora un farmaco che racchiuda tutte queste caratteristiche esistono alcune classi di farmaci che ci vengono in soccorso e ne posseggono alcune molto importanti.

Se noi prendiamo in considerazione le molecole a nostra disposizione in base alla loro capacità ipotonizzante oculare dobbiamo menzionare nell'ordine:

1. i derivati delle prostaglandine;
2. i betabloccanti;
3. gli alfa2-agonisti;
4. gli inibitori dell'anidrasi carbonica così come viene certificato da tutti gli studi di farmacologia.

Noi sappiamo che le prostaglandine inducono un 25-30% di riduzione pressoria, i betabloccanti come gli alfa2-agonisti tra il 20 e il 25%, gli inibitori dell'anidrasi carbonica 15-20%. Non menzioniamo i parasimpatico mimetici, miotici come la pilocarpina, poichè non rientrano tra i farmaci di prima scelta in monoterapia, a meno che non si sia in presenza di un glaucoma ad angolo chiuso. La posologia varia per le diverse classi farmaceutiche, in genere le prostaglandine vanno somministrate una volta al giorno, i betabloccanti una/due volte al giorno secondo la formulazione farmaceutica disponibile, gli alfa2-agonisti e gli inibitori da 2 a 3 volte al dì. Quello che caratterizza le diverse classi di farmaci, oltre che l'efficacia ipotonizzante, sono ahimè gli effetti indesiderati o side-effects, sia considerati a livello topico, locale, quanto considerati a livello generale. Prendendo in considerazione la comparsa degli effetti collaterali indesiderati dobbiamo osservare come essi siano profondamente diversi tra prostaglandine e betabloccanti. Le prostaglandine sono delle molecole caratterizzate da effetti collaterali, topici ben evidenti, e da pressoché assenza totale di side-effects di carattere generale, i betabloccanti invece sono estremamente ben tollerati a livello locale però presentano numerosi inconvenienti a livello sistemico.

I side effects, tanto generali quanto locali, sono presenti invece per le altre due classi di farmaci, alfa2-agonisti e gli inibitori dell'anidrasi carbonica.
Anche il meccanismo d'azione cambia a secondo della classe di farmaci considerata. Le prostaglandine agiscono attraverso l'aumento del deflusso uveo-sclerale, il deflusso trabecolare e provocano anche un minimo aumento nella produzione dell'umore acqueo.
I betabloccanti e gli alfa2-agonisti agiscono invece provocando una diminuzione della produzione dell'umore acqueo e un aumento del deflusso uveosclerale questi ultimi.
Gli inibitori dell'anidrasi carbonica inibiscono la produzione dell'umore acqueo a livello del corpo ciliare.
Alcune di queste molecole sono disponibili sul mercato senza o con conservanti; le prostaglandine a tutt'oggi non sono disponibili senza conservanti quindi li troviamo sempre in multi dose, i betabloccanti sono disponibili sia con che senza conservanti così come gli alfa2-agonisti ma non gli inibitori dell'anidrasi carbonica.
Queste molecole possono essere presenti sul mercato in varie associazioni: le prostaglandine sono presenti con i betabloccanti, i betabloccanti con prostaglandine e inibitori CAI ed alfa2 agonisti. Anche il costo delle molecole utilizzate ha un'importanza fondamentale nella prescrizione di una terapia perché quelli anti glaucoma sono farmaci che il nostro paziente dovrà assumere per quasi tutta la vita.
Il costo è considerato elevato per le prostaglandine, gli alfa2-agonisti e gli inibitori dell'anidrasi carbonica, è considerato invece basso per i betabloccanti che effettivamente hanno un costo molto limitato.
La società europea per il glaucoma ha elencato un po' tutte le molecole come farmaci di prima scelta; peraltro l'effettiva adozione di una molecola come trattamento di prima scelta ci viene suggerito dai principali studi epidemiologici.
Qual è l'obiettivo pressorio nelle diverse fasi della malattia? I malati che arrivano alla nostra osservazione non sono tutti uguali: non sono tutti uguali come entità individuale, non sono tutti uguali come fase della malattia. Gli studi epidemiologici principali ci suggeriscono che in caso di ipertensione oculare dovremmo operare una riduzione di circa il 20% della pressione basale, per un glaucoma iniziale agire verso il 25-30%, per un glaucoma a pressione normale almeno il 30% e invece per un glaucoma avanzato pre-terminale più bassa è la IOP e meglio è.
Già questi diversi stadi di malattia, in cui il paziente giunge alla nostra osservazione, ci orientano subito verso il tipo di farmaco da utilizzare in monoterapia conoscendo quali sono le proprietà ipotonizzanti dei singoli farmaci. Una meta analisi, in cui sono state documentate e certificate le varie attività ipotonizzanti dei farmaci, ha riconosciuto quasi unanimemente come i prostanoidi possiedano una capacità ipotonizzante variabile dal 31% al 33% come attività di picco e circa il 28-29% come attività through. Sappiamo infatti che tutti i farmaci hanno una espressione massima e un'espressione minima della loro attività. Dopo i derivati delle prostaglandine troviamo i betabloccanti, non-selettivi prima, i selettivi poi e via via le altre famiglie di farmaci. Quando noi scegliamo il

trattamento da adottare in base alla riduzione della pressione intraoculare a quale tipo di pressione ci riferiamo? In genere negli studi si considera la pressione intraoculare media, tradizionalmente considerata la variabile più importante. La pressione target è invece quella pressione, più bassa, in cui si è dimostrato un livello più basso di progressione del danno.
Molta importanza rivestono le fluttuazioni della pressione intraoculare in quanto abbiamo appreso che, tanto minori sono le fluttuazioni cui il nostro paziente viene esposto, tanto minore sarà la progressione della malattia.
Quindi concentriamoci un attimo su questo aspetto e cerchiamo di prenderlo in esame sotto il profilo farmacologico: in uno studio di Orzalesi, che ormai data dieci anni, vengono riepilogate le escursioni nelle 24 ore della pressione basale di un paziente glaucomatoso e in che modo influiscano su queste fluttuazioni le varie classi di farmaci che noi possiamo utilizzare. Vedete che tutte riducono la pressione intraoculare in modo considerevole, ma oltre a ridurre la pressione mitigano anche le escursioni o fluttuazioni nell'arco delle 24 ore della pressione intraoculare.
Tra queste classi di farmaci quelli che riducono le fluttuazioni della pressione intraoculare meglio di ogni altra classe di farmaci sono proprio gli analoghi delle prostaglandine. Durante gli ultimi anni c'è stato un lento cambiamento delle abitudini prescrittive, i derivati delle prostaglandine sono presi in considerazione da una schiera sempre crescente di oculisti come opzione di prima scelta, ma non da parte di tutti noi. Qualche anno fa abbiamo presentato uno studio sullla continuità del trattamento farmacologico del glaucoma. In definitiva abbiamo voluto studiare quanto a lungo un paziente in monoterapia mantenesse nel tempo, costante, questa scelta terapeutica; quali classi di molecole in definitiva offrono la migliore continuità terapeutica.
Abbiamo analizzato un gruppo di pazienti naif, che arrivavano alla nostra osservazione per la prima volta e che ricevevano la prima prescrizione terapeutica in monoterapia chiaramente, facendo un controllo semestrale della terapia anti-glaucoma praticata. Abbiamo potuto notare come mano a mano che passava il tempo, il numero di pazienti che praticavano una monoterapia diminuiva, quindi la continuità via via diminuiva, a dispetto di qualunque classe farmaceutica utilizzata. In Italia, nel 2007, quindi in piena epopea "nota 78", i betabloccanti erano il farmaco di prima scelta per la monoterapia, con il 49% delle prescrizioni, seguiti dalle prostaglandine con il 35%, gli inibitori dell'anidrasi carbonica con il 10% e via via le altre classi. Abbiamo potuto osservare quanto a lungo il trattamento considerato come prima scelta mantenesse la sua continuità nel tempo. La continuità o la persistenza alla fine del follow-up era migliore per i derivati delle prostaglandine che dimostravano la migliore qualità terapeutica, cioè chi iniziava con una prostaglandina manteneva più a lungo questa monoterapia. Chi invece aveva iniziato con un betabloccante, o con un'altra molecola inevitabilmente usciva dalla monoterapia prima e cambiava trattamento. La continuità di una terapia riflette tutta una serie di fattori: a. l'efficacia,

b. una minore comparsa di effetti collaterali,
c. una migliore compliance,
d. un minor numero di controlli necessari. Iniziare con la giusta terapia significa anche risparmiare in termini di numero di controlli necessari, questo significa minore dispendio di risorse mediche ed economiche e tutta una serie di conseguenze, compresi minori costi sociali. Questo tipo di indagine ci aveva stimolato a svolgere uno studio a carattere multicentrico europeo per cui abbiamo voluto analizzare cosa succedeva in 5 Paesi europei, rispettivamente l'Italia, la Francia, la Spagna, la Germania e il Regno Unito. I dati di questa indagine andranno in pubblicazione tra pochi giorni, sono stati approvati dal Journal of Glaucoma che è attualmente in stampa (giugno 2010, ndr), ed è stato visto come la nota 78, tanto deprecata in Italia, ha fortemente condizionato la prescrizione del farmaco di prima scelta rispetto agli altri Paesi europei. È giusto sottolineare che soltanto in Italia e in Spagna i betabloccanti sono al primo posto come prescrizione, negli altri Paesi invece le prostaglandine rappresentano la prima scelta. Peraltro la tanto deprecata nota 78 ha consentito un risparmio del 25% della spesa farmaceutica quindi un'enormità di soldi. Adesso la nota 78 è decaduta da un anno ma l'orientamento terapeutico generale non è molto cambiato. Un dato ufficioso a giugno 2010, indica che sui 3000 pazienti che si aggirano nel nostro centro glaucomi, 1550 in monoterapia, adesso presentano questa situazione: i betabloccanti sono ancora al primo posto, addirittura aumentati rispetto a prima, le prostaglandine detengono il secondo posto, i CAI il terzo posto e gli alfa-agonisti il quarto posto. Numericamente sono cresciuti sia i betabloccanti sia le prostaglandine, tutti gli altri sono decresciuti.
Tra tutte le prostaglandine esistenti in commerci a tuttoggi il Latanoprost è sicuramente il più prescritto seguito da Travoprost e bimatoprost in percentuali quasi identiche. Va ricordato che pur appartenendo a una stessa classe, derivati delle prostaglandine, ogni molecola presenta delle peculiarità all'interno della stessa classe.
Il Latanoprost è quello che in una serie di studi (Parish, Stefano Gandolfi stesso), ha dimostrato rispetto ai competitor sempre il minor grado di iperemia. Sempre il Latanoprost, secondo Parish, era quello che dimostrava il minor numero di effetti collaterali locali rispetto agli altri due competitor. Queste non sono osservazioni mie personali, non sono soltanto risultati di pratica quotidiana, sono evidentemente dati riportati dalla letteratura. Un altro dato interessante di cui non credo molti siano al corrente, è che tra le varie prostaglandine esiste una emivita diversa. È stato osservato come il Travoprost sia la prostaglandina che mantiene la migliore attività ipotonizzante a distanza dall'ultima somministrazione. Sempre all'interno di questa classe di farmaci poi il Lumigan, da una serie di meta analisi, Attel, Cherat e Denise, ha dimostrato, nei confronti dei rispettivi competitor di avere un'azione ipotonizzante maggiore rispetto agli altri due anche se non sempre significativa in tutti gli orari della giornata in cui era stato preso in considerazione. Quindi vedete che stiamo parlando della stessa classe

di farmaci eppure ciascuna molecola presenta una qualche peculiarità che ritengo giusto mettere in luce.
È molto attesa sul mercato oftalmico una prostaglandina senza conservanti (Saflutan) che deve ancora dimostrare tutta la sua efficacia.
A proposito di conservante è bene ricordare che, tutte le prostaglandine contengono una certa quantità di conservante. Attualmente la quantità di conservante maggiore si trova nel Latanoprost, un po' meno per il Travoprost, un po' meno per il Bimatoprost. Sento il dovere di ricordare che il conservante non è una sostanza, non è un eccipiente che serve soltanto a conservare la soluzione in un ambiente sterile, il conservante svolge, in questo caso parliamo di Benzalconio cloruro, un'altra importante funzione.
Si sa che il Benzalconio cloruro, è epitelio tossico nei confronti della cornea, ma proprio in virtù di questa sua tossicità ha la capacità di fissurare l'epitelio corneale e facilitare la penetrazione, il passaggio all'interno dell'occhio di tutti i principia attivi che accompagna. Allora, variando la concentrazione di Benzalconio cloruro si può facilitare o impedire la penetrazione del principio attivo. Prossimamente uscirà un bimatoprost a concentrazione ridotta da 0.003 a 0.001%. In questo caso è stata aumentata la concentrazione del Benzalconio cloruro, quindi del conservante, ma è stata ridotta la concentrazione del principio attivo, basandosi sul criterio che una migliore penetrazione del principio attivo richiede una concentrazione minore dello stesso per ottenere il medesimo effetto terapeutico. In questo modo si possono ridurre tutti gli effetti collaterali topici legati al principio attivo.
Prossimamente verrà immesso sul mercato europeo anche un Travoprost e un Duotrav con un diverso conservante, con il poliquad, lo stesso conservante presente nel Sistane, che non viene invece riconosciuto dall'FDA e quindi anche in quel caso assisteremo a una nuova disponibilità terapeutica a nostro favore. In questa rapida carrellata ho cercato di illustrare le prerogative principali delle molecole attualmente utilizzate nella monoterapia del glaucoma. Come è possibile vedere le alternative sono tante e tutte devono essere guidate dal nostro"buon senso".