

LA TERAPIA DI ASSOCIAZIONE

Marco CENTOFANTI^{1,2}, Alessandra ACQUISTAPACE¹

¹UOSD Terapia del Glaucoma, Università di Roma Tor Vergata

²IRCCS Fondazione Bietti, Linea Glaucoma

Relazione presentata al “2nd Siena Glaucoma Summer School”

47

Il glaucoma è una patologia cronicodegenerativa che colpisce il nervo ottico, caratterizzata da una progressiva perdita di cellule ganglionari retiniche e dei loro assoni. Le conseguenze anatomo-funzionali di tale processo sono rappresentate da un progressivo assottigliamento dello strato delle fibre nervose retiniche, da una progressiva escavazione della testa del nervo ottico e da conseguenti danni della funzione visiva sotto forma di comparsa ed estensione di aree scotomatose nel campo visivo. Anche se nelle fasi iniziali della patologia il paziente non presenta modifiche della qualità della vista, la velocità di progressione può essere molto variabile da paziente a paziente¹ e in tempi inaspettatamente rapidi il soggetto glaucomatoso può andare incontro ad un decadimento della funzione visiva tale da alterare la sua qualità di vita, principalmente a causa di un aumento delle cadute e degli incidenti stradali² rispetto a coetanei non glaucomatosi.

L'obiettivo della terapia del glaucoma è di preservare la funzione visiva del paziente ad un costo sostenibile. L'unica strategia terapeutica che ha dimostrato essere in grado di rallentare la progressione della malattia è rappresentata dalla riduzione della pressione intraoculare (IOP) sia essa

ottenuta con farmaci, laser o chirurgia. La terapia medica rappresenta comunemente il primo approccio, seguita in caso di scarsa risposta dalla terapia laser e chirurgica. Negli ultimi 10 anni la farmacopea del glaucoma si è arricchita di numerosi nuovi farmaci e associazioni fisse degli stessi. Le linee guida dell'EGS³ suggeriscono di iniziare il trattamento in pazienti di nuova diagnosi con una monoterapia scelta tra i farmaci oggi disponibili e di procedere successivamente all'associazione di un secondo farmaco qualora il primo si sia dimostrato efficace ma non sufficiente a ridurre la IOP ad un valore ritenuto sicuro per il paziente.

La necessità di ricorrere a più di un farmaco per il controllo del glaucoma è un evento piuttosto comune nel corso della malattia, tanto che dai risultati di uno dei grandi trial clinici⁴ condotti nel glaucoma negli ultimi anni è emerso che fino al 75% dei pazienti a due anni dalla diagnosi necessita di associazioni di più farmaci per il controllo della IOP entro valori ritenuti sicuri. Il grande numero di farmaci oggi disponibili permette in linea teorica un grande numero di combinazioni tra di essi. Nell'associare due principi attivi tuttavia è opportuno tenere in considerazione una serie di fattori che influenzeranno in ultima analisi non solo l'efficacia della

fig. 1



fig. 1
Schema di trattamento
proposto dalle
Linee Guida
dell'EGS.

terapia ma anche la qualità di vita e la compliance del paziente. Tra tali fattori la complementarità dei meccanismi d'azione, l'efficacia ipotensiva oculare dei singoli agenti, il profilo di tollerabilità, la posologia e il contenuto di conservanti rivestono un ruolo primario nell'influenzare l'efficacia globale ovvero la probabilità di rallentare efficacemente la progressione del glaucoma.

In quest'ottica assumono una particolare importanza le associazioni fisse di due principi attivi che accanto ad un profilo di efficacia e tollerabilità simile alle associazioni concomitanti degli stessi, offrono schemi terapeutici e posologie estremamente semplificate nonché un ridotto contenuto di conservanti rispetto alle rispettive associazioni concomitanti. Perché una terapia risulti efficiente dal punto di vista clinico infatti, oltre ad essere efficace sulla IOP, dovrebbe anche soddisfare i requisiti di tollerabilità locale e sistemica e richiedere il minor numero possibile di somministrazioni giornaliere, questo al fine di favorire la compliance del paziente durante tutto il periodo che intercorre tra una visita di controllo e l'altra.

Tra gli svantaggi delle combinazioni fisse sono da ricordare l'impossibilità di modificare il dosaggio dei singoli componenti e di capire, in caso di

reazione allergica, quale dei due composti ne sia stato responsabile. In particolare vi sono delle reazioni allergiche e degli effetti collaterali che sono specifici delle combinazioni fisse e che non sono presenti qualora il farmaco venga somministrato singolarmente.

Tutte le associazioni fisse attualmente disponibili ruotano intorno alla combinazione di un beta-bloccante (il Timololo) con un farmaco appartenente ad una di queste quattro classi: inibitori topici dell'anidasi carbonica, alfa2-agonisti, parasimpaticomimetici e prostaglandine. Per questa ragione l'utilizzo delle associazioni fisse è controindicato nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari o polmonari. In questi pazienti dobbiamo ricorrere ad associazioni concomitanti di farmaci, ma i dati della letteratura a nostra disposizione sono scarsi.

Nonostante l'impiego delle associazioni fisse alcuni pazienti non raggiungono l'obiettivo pressorio considerato valido dallo specialista, in questi soggetti è necessario aggiungere nuovi farmaci. Ma l'aggiunta di un terzo o quarto farmaco anti-glaucoma determina sì un'ulteriore riduzione della pressione intraoculare, ma è stato osservato come la probabilità di successo nel tempo,

fig. 2

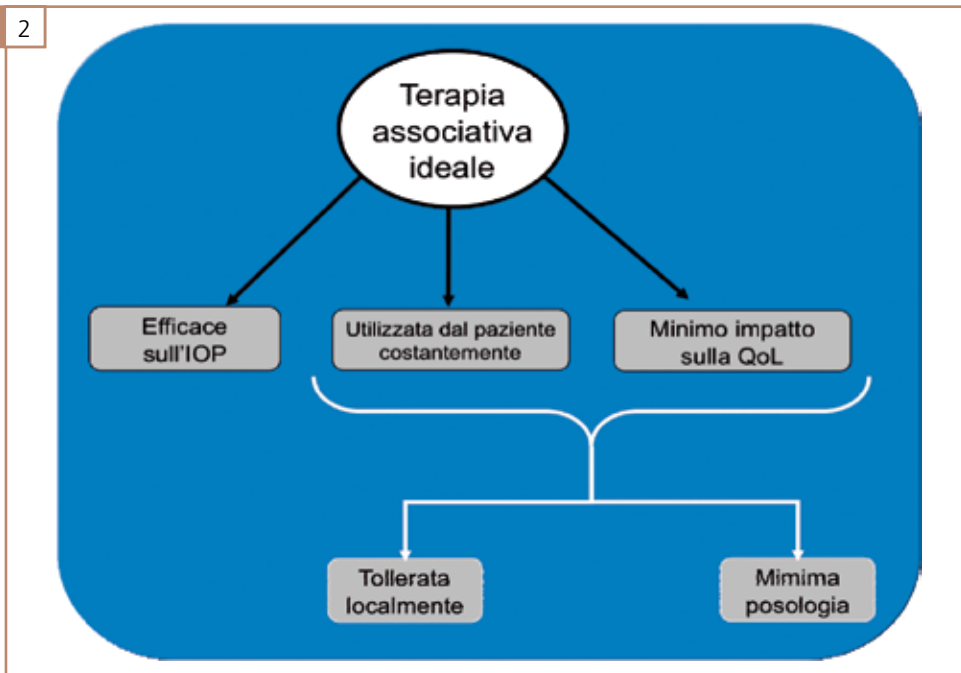


fig. 2
La terapia associativa ideale.

dopo 6 mesi 1 anno, è decisamente scarsa per la incapacità del paziente di attenersi alla terapia consigliata. Questo suggerisce come aumentando la terapia non sempre si riesca ad ottenere una diminuzione significativa della pressione intraoculare.

Perciò i recenti studi clinici⁵⁻⁸ ci indicano come massima terapia medica tollerata l'associazione di 3 farmaci di cui 2 in combinazione fissa.

Il medico dovrebbe usare il minor numero di gocce possibili per raggiungere l'effetto desiderato con il minor numero di effetti collaterali. In conclusione possiamo dire che responsabilità del medico è quindi quella di prescrivere delle terapie che siano razionali, tollerabili ed eseguibili al meglio dal paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Oliver JE, Hattenhauer MG, Herman D et al. *Blindness and glaucoma: a comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision.* Am J Ophthalmol **133**: 764-772, 2002
- 2) Guse CE, Porinsky R. *Risk factors associated with hospitalization for unintentional falls: Wisconsin hospital discharge data for*

- patients aged 65 and over.* WMJ **102**: 37-42, 2003
- 3) European Glaucoma Society. *Terminology and guidelines for glaucoma.* Savona, Italy: Dogma 2008
- 4) Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW et al. *Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery.* Ophthalmology **108**: 1943-1953, 2001
- 5) Martinez A, Sanchez M. *Bimatoprost/timolol fixed combination vs Latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients.* Eye (Lond) Apr **23** (4): 810-818, 2009
- 6) Aptel F, Cucherat M, Denis P. *Efficacy and Tolerability of Prostaglandin Analogues: A meta analysis of randomized controlled trials.* J Glaucoma 2008
- 7) Centofanti M, Oddone F, Vetrugno M, Manni G, Fogagnolo P, Tanga L, Ferreri P, Rossetti L. *Efficacy of the fixed combinations of Bimatoprost or Latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: a multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study.* Eur J Ophthalmol Jan-Feb **19**(1): 66-71, 2009
- 8) Centofanti M, Oddone F, Gandolfi S, Hommer A, Boehm A, Tanga L, Sangermani C, Sportelli V, Hausteim M, Manni G, Rossetti L. *Comparison of Travoprost and Bimatoprost plus Timolol Fixed Combinations in Open-Angle Glaucoma Patients Previously Treated with Latanoprost plus Timolol Fixed Combination.* Am J Ophthalmol Aug 3, 2010 [Epub ahead of print]