



European Glaucoma Society

Innovation, Education, Communication, Implementation

5^a Edizione

**TERMINOLOGIA
e LINEE GUIDA
per IL GLAUCOMA**

5^a Edizione

ISBN 978-88-98320-47-9



PubliComm

Via Paleocapa 17/7
17100 Savona - Italy
www.publicomm.it

GECA Srl
Printed in EU
July 2021

Copyright © 2020 European Glaucoma Society

Nessuna parte di questo testo, illustrazioni, tabelle o diagrammi può essere riprodotta, copiata, tradotta o archiviata con qualsiasi mezzo, inclusi formati magnetici, elettronici o multimediali senza il permesso scritto della European Glaucoma Society.

TERMINOLOGIA e LINEE GUIDA per IL GLAUCOMA



European Glaucoma Society
Innovation, Education, Communication, Implementation

	Pag
Prefazione	10
Glossario	14
Parte I	17
I.1 Premesse allo sviluppo delle linee guida	19
I.2 Dichiarazione di intenti	19
I.3 Domande fondamentali e raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica	20
I.4 Cose da evitare - Scegliere saggiamente	28
I.5 Che cosa interessa al paziente?	30
I.5.1 Timore associato al glaucoma	
I.5.2 Le carenze informative	
I.6 Epidemiologia del glaucoma	33
I.6.1 Impatto del glaucoma	
I.6.2 Evoluzione naturale del glaucoma e cecità	
I.6.3 Fattori di rischio per il glaucoma	
I.6.4 Diagnosi sotto e sovra-stimata del glaucoma	
I.7 Studi randomizzati controllati di riferimento sul glaucoma	36
I.7.1 Studi per il confronto "Trattamento vs Non Trattamento" nel glaucoma ad angolo aperto	
I.7.1.1 Collaborative normal tension glaucoma study (CNTGS)	
I.7.1.2 The ocular hypertension treatment study (OHTS)	
I.7.1.3 European glaucoma prevention study (EGPS)	
I.7.1.4 Early manifest glaucoma trial (EMGT)	
I.7.1.5 United Kingdom glaucoma treatment study (UKGTS)	
I.7.2 Studi per il confronto "Trattamento vs Non Trattamento" nella chiusura angolare	
I.7.2.1 Studio ZAP	
I.7.3 Studi di confronto fra trattamenti differenti nell'angolo aperto	
I.7.3.1 Advanced glaucoma intervention Study (AGIS)	
I.7.3.2 Collaborative initial glaucoma treatment study (CIGTS)	
I.7.3.3 Studio LiGHT	
I.7.4 Studi per il confronto di trattamenti differenti nella chiusura d'angolo	
I.7.4.1 Efficacia dell'estrazione precoce del cristallino per il trattamento del glaucoma primario ad angolo chiuso (EAGLE)	
I.8 Rapporto costo-beneficio nella cura del glaucoma	49
I.8.1 Diagnosi e screening per il glaucoma	
I.8.2 Efficienza clinica ed economica dei test diagnostici usati per lo screening, la diagnosi ed il monitoraggio del glaucoma	
I.8.3 Efficacia del trattamento del glaucoma e dell'ipertensione oculare per prevenire le disabilità visive	
I.8.4 Pratiche per il follow-up e modelli di trattamento	
I.9 Terminologia, classificazione e definizioni	51

	Pag		Pag
Parte II			
Capitolo 1- Esame del Paziente	53		
II.1.1 Pressione intraoculare (PIO) e tonometria	55	II.1.4.2.1 Dati perimetrici comunemente utilizzati	
II.1.1.1 Metodi di misurazione (tonometria)		II.1.4.2.2 Indici di affidabilità	
II.1.1.1.1 Tonometria ad applanazione di Goldmann (GAT)		II.1.4.2.3 Indici perimetrici	
II.1.1.1.2 Tonometri alternativi		II.1.4.2.4 Metodi ed ausili di interpretazione	
II.1.1.1.3 Autotonometria		II.1.4.2.5 Conferma della classificazione	
II.1.1.2 Pressione intraoculare e spessore corneale centrale		II.1.4.2.6 Rilevazione e quantificazione del peggioramento del campo visivo nel paziente glaucomatoso	
II.1.2 Gonioscopia	60	II.1.4.2.7 Numero e frequenza degli esami	
II.1.2.1 Anatomia		II.1.4.3 Stadiazione dei difetti perimetrici	
II.1.2.1.1 Punti di repere		II.1.5 Intelligenza artificiale	87
II.1.2.1.2 Altre caratteristiche anatomiche		II.1.6 Genetica	88
II.1.2.2 Tecniche di esecuzione		II.1.6.1 Mutazioni Mendeliane	
II.1.2.2.1 Tecnica gonioscopica senza indentazione		II.1.6.2 Varianti complesse	
II.1.2.2.2 Gonioscopia "dinamica" con indentazione o compressione		II.1.6.3 Servizi di genotipizzazione da terze parti	
II.1.2.3 Classificazione dell'angolo irido-corneale		Capitolo 2 - Classificazione terminologia	91
II.1.2.3.1 Stima della profondità della Camera Anteriore periferica alla lampada a fessura – Il metodo Van Herick		II.2.1 Forme congenite primarie/Glaucomi infantili	93
II.1.2.4 Tecniche di imaging del segmento anteriore		II.2.1.1 Glaucoma congenito primario: dalla nascita fino al primo anno di vita	
II.1.3 Papilla ottica e strato delle fibre nervose retiniche	70	II.2.1.2 Glaucoma infantile ad angolo aperto ad esordio tardivo oltre i 2 anni fino alla pubertà	
II.1.3.1 Esame clinico		II.2.1.3 Glaucoma infantile secondario	
II.1.3.1.1 Bordo neuroretinico		II.2.1.3.1 Glaucoma associato ad anomalie oculari non-acquisite	
II.1.3.1.2 Valutazione dello strato delle fibre nervose retiniche		II.2.1.3.2 Glaucoma associato a patologie sistemiche non-acquisite o sindromi	
II.1.3.1.3 Emorragie papillari		II.2.1.3.3 Glaucoma associato a patologie acquisite	
II.1.3.1.4 Vasi papillari		II.2.1.3.4 Glaucoma secondario a chirurgia della cataratta infantile	
II.1.3.1.5 Atrofia parapapillare		II.2.2 Glaucoma ad angolo aperto	97
II.1.3.1.6 Dimensioni della papilla		II.2.2.1 Glaucoma primario ad angolo aperto (POAG)	
II.1.3.1.7 Larghezza del bordo e rapporto fra diametro dell'escavazione e diametro della papilla		II.2.2.1.1 Glaucoma giovanile primario ad esordio tardivo	
II.1.3.2 Registrazione delle caratteristiche della testa della papilla e dello strato delle fibre nervose retiniche		II.2.2.1.2 Glaucoma Primario ad Angolo Aperto Sospetto (POAG sospetto)	
II.1.3.2.1 Diagnostica per immagini quantitativa		II.2.2.1.3 Ipertensione oculare (OHT)	
II.1.3.2.2 Utilizzo dell'OCT per la diagnosi del glaucoma		II.2.3 Glaucomi secondari ad angolo aperto	102
II.1.3.2.3 Riconoscimento della progressione mediante OCT		II.2.3.1 Glaucomi ad angolo aperto secondari causati da patologie oculari	
II.1.4 Perimetria	80	II.2.3.1.1 Glaucoma pseudoesfoliativo o esfoliativo (PXFG)	
II.1.4.1 Tecniche perimetriche		II.2.3.1.2 Glaucoma pigmentario (PG)	
II.1.4.1.1 Perimetria di soglia automatizzata		II.2.3.1.3 Glaucoma secondario ad angolo aperto indotto dal cristallino	
II.1.4.1.2 Perimetria non convenzionale		II.2.3.1.4 Glaucoma associato ad emorragie intraoculari	
II.1.4.1.3 Istruzioni per il paziente		II.2.3.1.5 Glaucoma uveitico	
II.1.4.2 Interpretazione degli esami		II.2.3.1.6 Glaucoma neovascolare	
		II.2.3.1.7 Glaucoma associato a tumori intraoculari	
		II.2.3.2 Glaucoma ad angolo aperto dovuto a traumi oculari	

	Pag		Pag
II.2.3.3 Glaucoma ad angolo secondario aperto di tipo iatrogeno		II.3.4.1 Iniziare con una monoterapia	
II.2.3.3.1 Glaucoma secondario a trattamento con corticosteroidi		II.3.4.2 Passare ad un'altra monoterapia	
II.2.3.3.2 Glaucoma ad angolo aperto secondario conseguente a chirurgia oculare e trattamento laser		II.3.4.3 Aggiungere un secondo farmaco / terapia combinata	
II.2.3.3.3 Glaucoma associato a chirurgia vitreoretinica		II.3.5 Farmaci ipotonizzanti	142
II.2.3.4 Glaucoma ad angolo aperto secondario causato da patologie extraoculari		II.3.5.1 Analoghi delle prostaglandine (prostaglandin analogues - PGAs)	
II.2.3.4.1 Glaucoma causato da aumentata pressione venosa episclerale		II.3.5.2 Tossicità locale dei trattamenti topici: il ruolo dei conservanti	
II.2.4 Chiusura angolare	110	II.3.5.3 Farmaci ipotonizzanti topici generici	
II.2.4.1 Chiusura angolare primaria		II.3.6 Integrazione alimentare e terapie alternative	150
II.2.4.1.1 Chiusura angolare primaria sospetta (PACS) o angolo "occludibile"		II.3.7 Gestione del glaucoma durante la gravidanza e l'allattamento	150
II.2.4.1.2 Chiusura angolare primaria (PAC) e glaucoma primario ad angolo chiuso (PACG)		II.3.8 Neuroprotezione e trattamento del glaucoma	154
II.2.4.1.3 Chiusura angolare acuta (AAC) dovuto a meccanismo di blocco pupillare o meccanismi associati		II.3.9 Considerazioni pratiche riguardanti il trattamento farmacologico topico	154
II.2.4.1.4 Stato post attacco acuto da chiusura d'angolo		II.3.10 L'adesione alla terapia	154
II.2.5 Chiusura angolare secondaria	118	II.3.10.1 Terminologia	
II.2.5.1 Chiusura angolare secondaria da blocco pupillare		II.3.10.2 Fattori associati alla non adesione	
II.2.5.2 Chiusura angolare secondaria con meccanismo di "trazione" anteriore sinechiale senza blocco pupillare		II.3.10.3 Identificare la non-adesione	
II.2.5.2.1 Glaucoma neovascolare		II.3.10.4 Migliorare l'adesione	
II.2.5.2.2 Sindrome iridocorneale endoteliale		II.3.11 Chirurgia laser	156
II.2.5.2.3 Crescita epiteliale e fibrotica conseguenti a chirurgia del segmento anteriore o traumi perforanti		II.3.11.1 Iridotomia periferica laser (laser peripheral iridotomy - LPI)	
II.2.5.3 Chiusura angolare secondaria con meccanismo di "spinta" posteriore senza blocco pupillare		II.3.11.2 Trabeculoplastica laser	
II.2.5.3.1 Misdirezione dell'acqueo o glaucoma maligno		II.3.11.3 Iridoplastica periferica con laser termico (Thermal laser peripheral iridoplasty - TLPI)	
II.2.5.3.2 Cisti dell'iride e del corpo ciliare, tumori endo-oculari		II.3.12 Procedure ciclodistruttive	160
II.2.5.3.3 Olio di silicone o altri fluidi tamponanti o gas in camera vitrea		II.3.13 Chirurgia incisionale	162
II.2.5.3.4 Trattamento dell'effusione uveale		II.3.13.1 Principi generali	
II.2.5.3.5 Retinopatia del prematuro (stadio V)		II.3.13.2 Tecniche	
II.2.5.3.6 Anomalie congenite che possono essere associate a glaucoma secondario		II.3.13.2.1 Chirurgia penetrante	
Capitolo 3 - Strategie terapeutiche	125	II.3.13.2.1.1 Trabeculectomia	
II.3.1 Principi generali del trattamento del glaucoma	127	II.3.13.2.1.2 Trabeculotomia e goniotomia	
II.3.2 Possibilità terapeutiche	131	II.3.13.2.2 Chirurgia non penetrante	
II.3.3 Obiettivo pressorio	131	II.3.13.2.3 Impianti drenanti retroequatoriali	
II.3.3.1 Stabilire l'obiettivo pressorio		II.3.13.2.4 Tecniche chirurgiche aggiuntive/alternative	
II.3.3.2 Raggiungimento e rivalutazione dell'obiettivo pressorio		II.3.13.3 Metodi per prevenire la cicatrizzazione della bozza filtrante	
II.3.4 Principi generali di gestione farmacologica	136	II.3.13.3.1 Antimetaboliti	
		II.3.13.3.1.1 Precauzione generali per l'uso degli antimetaboliti	
		II.3.13.3.1.2 Somministrazione	
		II.3.13.3.2 Metodi alternativi per prevenire la cicatrizzazione della bozza filtrante	
		II.3.14 Cataratta e chirurgia del glaucoma	169

Il solo momento è ora. Ciascun "ora" è unico. Le persone responsabili si domandano: "Come posso agire bene adesso?" Le risposte saranno diverse per ogni persona, perché proprio come ogni situazione è unica, così ogni individuo è diverso da qualsiasi altro. Tuttavia ci siamo convinti che sia una formula che ci aiuterà a trovare la giusta risposta. Purtroppo non è così, perché non esiste una risposta giusta. Troveremo solo la risposta appropriata che ci indichi come agire in quel determinato momento, in quella determinata situazione. Purtroppo noi medici siamo stati nutriti con un errore di fondo: "Ciò che va bene per un'oca va bene per un papero". In termini medici, "i reperti normali vanno bene e quelli anormali non vanno bene". Tutto ciò è troppo semplice e spesso sbagliato. I bravi medici sanno che la cura di ogni paziente, affinché sia ottimale, deve essere personalizzata. I cosiddetti risultati normali forniscono una guida approssimativa, a volte applicabile a gruppi di pazienti, ma spesso erronea per il singolo individuo. Prendiamo come esempio la pressione intraoculare (PIO). Una PIO normale di 15 mmHg è un valore corretto per alcuni e anomalo per altri, e una PIO di 30 mmHg è corretta per alcuni e alterata per altri. Siamo così condizionati dall'intaccabilità del concetto della distribuzione normale delle misure che risulta difficile pensare in modo indipendente e specifico. Inoltre sfortunatamente i medici sono inclini a decidere per i pazienti e questo sulla base di caratteristiche considerate normali che possono non essere rilevanti o importanti per quel particolare paziente. Il nostro comportamento non è inatteso, in quanto desideriamo essere d'aiuto, e di conseguenza adottiamo quello che ci sembra essere il consiglio più semplice, sicuro (non ragionato), che ci solleva dalla responsabilità sul risultato. Qualcuno comunque DEVE decidere, altrimenti vivremo in un mondo anarchico, questo è vero. E poiché nessuno di noi ne sa abbastanza per agire in modo appropriato, chiediamo consiglio ai cosiddetti "esperti". Per prenderci buona cura delle persone ci è essenziale considerare ciò che altri raccomandano. Quindi ci rivolgiamo agli esperti, come dovremmo. Tuttavia, gli esperti a volte hanno ragione e talvolta hanno torto. Ricordo che von Graefe nel 1860 raccomandava l'iridectomia chirurgica per tutte le tipologie di glaucoma, Elliot sosteneva l'applicazione di un cerotto alla senape intrasclerale per il glaucoma, Becker basava il trattamento sui reperti tonografici, Weve riferì il 100% di successo con la ciclodiatomia penetrante nel glaucoma, Lichter

sconsigliava la trabeculoplastica laser, molti pensavano che il Cypass fosse una grande soluzione, e gli sperimentatori dell'Advanced Glaucoma Intervention Study hanno mostrato che il valore di PIO intorno a 12 mmHg fosse migliore di quello intorno a 20 mmHg. Tutto sbagliato.

Ciò che gli autori di codeste linee guida hanno fatto in modo eccellente è fornire un'indicazione generale da cui gli oftalmologi possono carpire parti dell'evidenza scientifica recente sul glaucoma, in modo da poter valutare la validità e l'importanza di tale evidenza. Questo meticoloso lavoro ha permesso di ottenere una preziosa opera per tutti gli oftalmologi, nessuno dei quali individualmente ha né il tempo né l'abilità per mantenersi pienamente aggiornato. Gli autori valutano se le informazioni considerate valide siano rilevanti nella pratica clinica per la particolare persona esaminata. Tale metodologia per evidenziare la rilevanza è essenziale, sempre. E la rilevanza è riferita su quel particolare paziente, quel medico in quella situazione. L'unica linea guida che gli autori possono fornirci a questo proposito è ricordare a tutti noi di considerare l'importanza di ciascun paziente in ogni situazione e anche di mettersi nei loro panni. Ancora più importante del servizio reso agli oftalmologi è il beneficio per i pazienti che risulterà dall'utilizzo ponderato di queste linee guida. Dobbiamo inoltre ricordare che le diagnosi sono generiche e che all'interno di ogni diagnosi si trovano differenze. Ad esempio cosa significa una diagnosi di glaucoma primario ad angolo aperto? Alcuni soggetti colpiti diventeranno rapidamente non vedenti nonostante il trattamento il più tempestivo possibile e altri manterranno la funzione visiva inalterata anche senza alcun trattamento. Che cosa significa una diagnosi di sindrome di Chandler? Il trattamento chirurgico ottiene buoni risultati in alcuni soggetti, mentre altri non ottengono beneficio. Quindi non si indirizza mai la diagnosi e il trattamento a una condizione, ma piuttosto alla singola persona, l'obiettivo è il benessere di quella persona.

Le precedenti Linee Guida della European Glaucoma Society vengono utilizzate a livello internazionale. È positivo che l'EGS fornisca nuovamente nozioni aggiornate e utili. Le Linee Guida sono un contributo pratico e stimolante.

*George L. Spaeth, BA, MD.
Esposito Research Professor, Wills Eye Hospital/Sidney Kimmel Medical College/Thomas Jefferson University*

The Guidelines Writers, Authors and Contributors

Augusto Azuara-Blanco
(Editor)
Luca Bagnasco
Alessandro Bagnis
Joao Barbosa Breda
Chiara Bonzano
Andrei Brezhnev
Alain Bron
Carlo A. Cutolo
Barbara Cvenkel
Stefano Gandolfi
Ted Garway Heath
Ilmira Gazizova
Gus Gazzard
Franz Grehn
Anders Hejil
Cornelia Hirn
Gábor Holló
Anton Hommer
Michele lester
Ingrida Januleviciene
Gauti Jóhannesson
Miriam Kolko
Tianjing Li
José Martínez de la Casa
Frances Meier-Gibbons
Maria Musolino
Marta Pazos
Norbert Pfeiffer
Sergey Petrov
Luis Abegao Pinto
Riccardo Scotto
Ingeborg Stalmans
Gordana Sunaric
Mégevand
Ernst Tamm
John Thygesen
Fotis Topouzis
Marc Töteberg-Harms
Carlo E. Traverso
(Editor)
Anja Tuulonen
Zoya Veselovskaya
Ananth Viswanathan
Ilgaz Yalvac
Thierry Zeyen

Guidelines Committee

Augusto Azuara-Blanco
(Chair)
Carlo E. Traverso
(Co-chair)
Manuele Michelessi
(NGP Co-chair)

Luis Abegao Pinto
Michele lester
Joao Breda
Carlo A. Cutolo
Panayiota Founti
Gerhard Garhofer
Andreas Katsanos
Miriam Kolko
Francesco Oddone
Marta Pazos
Verena Prokosch-Willing
Cedric Schweitzer
Andrew Tatham
Marc Toteberg-Harms

Aknowledgments

Anja Tuulonen
Ted Garway Heath
Richard Wormald
Tianjing Li
Manuele Michelessi
Jenny Burr
Azuara-Blanco for their methodological oversight.
Tianjing Li and Riaz Qureshi (US Cochrane Eye and Vision Group) and Manuele Michelessi (EGS) for leading the evidence review.

Manuele Michelessi
Gianni Virgili
Joao Barbosa Breda
Carlo A. Cutolo
Marta Pazos
Andreas Katsanos
Gerhard Garhofer
Miriam Kolko
Verena Prokosch
Panayota Founti
Francesco Oddone
Ali Ahmed Al Rajhi
Tianjing Li
Riaz Qureshi and Azuara-Blanco for their contribution to the evidence review.

Karen Osborn and Joanna Bradley from Glaucoma UK charity for their contribution to the section: 'What matters to patients' (<https://glaucoma.uk>)

Additional contributions were made by the following people on specific topics

Eleftherios Anastasopoulos
Panayiota Founti
Gus Gazzard
Franz Grehn
Anders Hejil
Gábor Holló
Fotis Topouzis
Anja Tuulonen
Ananth Viswanatham

The team of Clinica Oculistica of the University of Genoa for medical editing and illustrations

Luca Bagnasco
Alessandro Bagnis
Chiara Bonzano
Carlo A. Cutolo
Michele lester
Maria Musolino
Roberta Parodi
Riccardo Scotto

We would like to thank the following colleagues for their help in reviewing/ editing section 1.7. Landmark randomised controlled trials for glaucoma

Joe Caprioli
Ted Garway Heath
Gus Gazzard
Divakar Gupta
Anders Hejil
Michael Kass
Stefano Miglior
David Musch
Norbert Pfeiffer
Thierry Zeyen

External reviews

We would like to thank the following societies and experts: World Glaucoma Association; Parul Ichhpujani

Monisha Nongpiur
Tanuj Dada
Sola Olawoye
Jayme Vianna
Min Hee Suh
Farouk Garba
Simon Skalicky
Alex Huang
Farouk Garba
Pradeep Ramulu
Verena Prokosch
Carolina Gracitelli;
American Glaucoma Society; Josh Stein; and Latin-American Glaucoma Society; Daniel Grigera

We would like to thank the external reviewers whose comments are listed on <https://www.eugs.org/eng/guidelines.asp>

The EGS executive committee

Ted Garway Heath
(President)
Fotis Topouzis
(Vice President)
Ingeborg Stalmans
(Treasurer)
Anja Tuulonen
(Past President)
Luis Abegao Pinto
Andrei Brezhnev
Alain Bron
Gauti Jóhannesson
Norbert Pfeiffer

The board of the European Glaucoma Society Foundation

Carlo E. Traverso
(Chair)
Fotis Topouzis
(Vice Chair)
Franz Grehn
Anders Hejil
John Thygesen
Thierry Zeyen

5-FU	5-fluorouracil, <i>5-fluoruracile</i>
AAC	Acute angle closure, <i>Chiusura angolare acuta</i>
ACG	Angle closure glaucoma, <i>Glaucoma ad angolo chiuso</i>
AGIS	Advanced glaucoma intervention study
AH	Aqueous humour, <i>Umore acqueo</i>
AI	Artificial intelligence, <i>Intelligenza artificiale</i>
ALT	Argon laser trabeculoplasty, <i>Trabeculoplastica Argon laser</i>
BAC	Benzalkonium chloride, <i>Cloruro di benzalconio</i>
CCT	Central corneal thickness, <i>Spessore/Pachimetria corneale centrale</i>
CDR	Cup to disc ratio, <i>Rapporto escavazione/diametro della papilla ottica</i>
CIGTS	Collaborative normal tension glaucoma study
DCT	Dynamic contour tonometry, <i>Tonometria Pascal</i>
EAGLE	Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle closure glaucoma, <i>Trial clinico Efficacia dell'estrazione precoce del cristallino per il trattamento del glaucoma primario ad angolo chiuso</i>
EGPS	European glaucoma prevention study
EGS	European glaucoma society, <i>Società Europea del Glaucoma</i>
EMA	The European Medicines Agency, <i>Agenzia Europea del farmaco</i>
EMGT	Early manifest glaucoma trial
FC	Flow Chart, <i>Diagramma</i>
FDT	Frequency Doubling Technology, <i>Perimetria a duplicazione di frequenza</i>
FC	Fixed Combination, <i>Combinazione fissa</i>
FL	Fixation losses, <i>Perdite di fissazione</i>
FN	Falsi/e Negativi/e
FP	Falsi/e Positivi/e
GAT	Goldmann Applanation Tonometry, <i>Tonometria ad Applanazione di Goldmann</i>
GHT	Glaucoma hemifield test
GRADE	Grading of recommendations, assessment, development and evaluations, <i>Classificazione delle raccomandazioni, accertamento, sviluppo e valutazioni</i>
HRT	Heidelberg retina tomography
ICE	Irido-Corneal Endothelial syndrome, <i>Sindrome Irido-corneale Endoteliale</i>
IOL	Intraocular Lens, <i>Lente intraoculare</i>
ITC	Iridotrabeular Contact, <i>Contatto irido-corneale</i>
IV	Intravenous, <i>Endovena</i>
LIGHT	Laser in glaucoma and ocular hypertension trial
LPI	Laser Peripheral Iridotomy, <i>Iridotomia Laser Periferica</i>
LV	Loss variance
MD	Mean Defect/Mean Deviation
MMC	Mitomycin C, <i>Mitomicina C</i>
NCT	Non-contact Tonometry, <i>Tonometria non a contatto</i>
Nd:YAG	Neodymium-doped:Yttrium-Aluminium-Garnet
NTG	Normal Tension Glaucoma, <i>Glaucoma a pressione normale</i>
OAG	Open Angle Glaucoma, <i>Glaucoma ad angolo aperto</i>
OCT	Optical Coherence Tomography, <i>Tomografia a coerenza ottica</i>
OH	Ocular Hypertension, <i>Ipertensione Oculare</i>
OHTS	The Ocular Hypertension Treatment Study

ONH	Optic nerve head, <i>Papilla ottica</i>
ORA	Ocular Response Analyser
PACG	Primary Angle-Closure Glaucoma, <i>Glaucoma Primario ad Angolo Chiuso</i>
PACS	Primary Angle-Closure Suspect, <i>Chiusura Angolare Primaria Sospetta</i>
PAS	Peripheral Anterior Synechiae, <i>Sinechie Periferiche Anteriori</i>
PCG	Primary Congenital Glaucoma, <i>Glaucoma Congenito Primario</i>
PDS	Pigment Dispersion Syndrome, <i>Sindrome da Dispersione di Pigmento</i>
PIO	<i>Pressione intraoculare</i>
POAG	Primary Open Angle Glaucoma, <i>Glaucoma Primario ad Angolo Aperto</i>
PXF	Pseudoexfoliation Syndrome, <i>Sindrome Pseudoesfoliativa</i>
PXFG	Pseudoexfoliative Glaucoma, <i>Glaucoma Pseudoesfoliativo</i>
RCT	Randomized Controlled Trial, <i>Sperimentazione Randomizzata Controllata</i>
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer, <i>Strato delle Fibre Nervose Retiniche</i>
RoP	Rate of Progression, <i>Velocità di Peggioramento</i>
SAP	Standard Automated Perimetry, <i>Perimetria Standard Automatizzata</i>
SLT	Selective Laser Trabeculoplasty, <i>Trabeculoplastica Laser Selettiva</i>
SWAP	Short Wavelength Automated Perimetry, <i>Perimetria blu-giallo</i>
TLPI	Thermal laser peripheral iridoplasty, <i>Iridoplastica Periferica con Laser Termico</i>
TM	Trabecular Meshwork, <i>Trabecolato</i>
UBM	Ultrasound biomicroscopy, <i>Biomicroscopia ad Ultrasuoni</i>
UGH	Uveitis-Glaucoma-Hyphema Syndrome, <i>Sindrome Uveite-Glaucoma-Ipoema</i>
UKGTS	United Kingdom glaucoma treatment study
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, <i>Fattore di Crescita dell'Endotelio Vascolare</i>
VF	Visual Field, <i>Campo Visivo</i>
VFI	Visual Field Index
ZAP	Zhongshan angle closure prevention trial



Parte I



I.1 Premesse allo sviluppo delle linee guida

Lo scopo di queste linee guida è quello di supportare gli oftalmologi nella gestione dei soggetti con glaucoma conclamato o a rischio di sviluppare tale patologia e di fornire informazioni utili al personale sanitario in formazione. Per questa 5ª edizione, abbiamo avviato un processo di aggiornamento delle Linee Guida identificando alcune domande chiave sulla diagnosi, il monitoraggio e il trattamento che sono state definite da un gruppo di esperti. Per rispondere a queste domande, abbiamo identificato e valutato l'evidenza scientifica attualmente disponibile. L'evidenza scientifica è stata identificata nel 2019 in collaborazione con il USA-Cochrane Eyes and Vision Group analizzando una panoramica delle revisioni sistematiche della letteratura sui trattamenti del glaucoma e sulle tecnologie diagnostiche attualmente disponibili (vedere I.3). A differenza delle edizioni precedenti è stato utilizzato un sistema di classificazione per valutare la qualità dell'evidenza e la forza delle raccomandazioni, e successivamente una classificazione delle raccomandazioni, accertamento, sviluppo e valutazione (GRADE) per rispondere alle nostre domande chiave. Il resto delle raccomandazioni e dei suggerimenti, in tutto il testo, è basato sul consenso degli esperti che hanno partecipato alla stesura di questo libro.

In questa 5ª edizione abbiamo scelto di fornire solo riferimenti bibliografici provenienti da revisioni sistematiche di alta qualità, trials di riferimento sul glaucoma e studi clinici basati sulla popolazione. Questo perché abbiamo riconosciuto che il processo di selezione dei riferimenti da includere nelle linee guida può essere solo parziale e la maggior parte delle pubblicazioni non fornisce informazioni dirette per il processo decisionale clinico e vi è il rischio di interpretazioni non corrette da parte di lettori meno esperti. La cura e il benessere dei pazienti sono al centro dei nostri valori per questo abbiamo collaborato con l'organizzazione benefica Glaucoma UK che ci ha aiutato ad avvalorare le domande più rilevanti che gli oftalmologi dovrebbero porre ai pazienti affetti da glaucoma e ad identificare quali sono le loro preoccupazioni più comuni.

Le Linee Guida dovrebbero essere considerate come una raccomandazione piuttosto che come dei rigorosi protocolli decisionali.

Il processo decisionale in definitiva dovrebbe essere personalizzato in base alle esigenze e alle circostanze di ogni paziente, idealmente guidato dalle migliori evidenze scientifiche disponibili.

La European Glaucoma Society (EGS) e tutti i collaboratori declinano ogni responsabilità per qualsiasi conseguenza avversa medica o legale che deriva direttamente o indirettamente dall'utilizzo di una qualsiasi delle definizioni, tecniche diagnostiche o trattamenti descritti nelle Linee Guida. L'EGS non garantisce su alcun prodotto, procedura, azienda o organizzazione.

I.2 Dichiarazione di intenti

La presa in carico di soggetti a rischio di glaucoma o già diagnosticati ha l'obiettivo di mantenere il loro benessere e la loro qualità di vita (QoL) all'interno di un sistema sanitario sostenibile. Il benessere e la qualità di vita sono influenzati dalla funzione visiva di una persona, dall'impatto psicologico di essere affetti da una condizione cronica progressiva in grado di danneggiarla irreparabilmente, dai costi e dai possibili effetti collaterali dei trattamenti. I costi includono i disagi per l'individuo e per chi lo assiste, nonché la spesa, in termini monetari, di esami, procedure diagnostiche e terapie, sia per l'individuo stesso che per la società. L'effetto della funzione visiva sul benessere e sulla qualità di vita è variabile; in generale, il glaucoma da precoce a moderato incide in maniera modesta, mentre una perdita avanzata della funzione visiva in entrambi gli occhi può ridurre considerevolmente la QoL.

I.3 Domande fondamentali e raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica

Metodi:

La scelta degli argomenti e delle domande fondamentali è stata definita da un gruppo di esperti durante due incontri dedicati (ottobre 2018 Camogli, Italia e febbraio 2019, Mainz, Germania). L'evidenza scientifica relativa a queste domande è stata identificata in collaborazione con il USA-Cochrane Eyes and Vision Group analizzando una panoramica delle revisioni sistematiche della letteratura sui trattamenti del glaucoma e sulle tecnologie diagnostiche disponibili (vedere <https://www.eugs.org/eng/guidelines.asp>).

Le raccomandazioni vengono proposte utilizzando la metodologia GRADE, in base al livello di evidenza: alto, moderato, basso, molto basso; così come la forza della raccomandazione: forte o debole. Una raccomandazione forte dovrebbe essere interpretata come "consigliamo" e/o "molto rilevante nella pratica clinica" e una raccomandazione debole come "suggeriamo" e/o "poco rilevante nella pratica clinica".

L'evidenza e la forza delle raccomandazioni sono state discusse tra esperti e scienziati in un incontro di tre giorni svoltosi a Genova, Italia, nel novembre 2019.

Q1. Quali sono gli esami consigliati alla prima valutazione?

I seguenti esami sono consigliati alla prima valutazione:

Esame dell'acutezza visiva e misurazione della refrazione (forza della raccomandazione: forte)

Esame alla lampada a fessura (forza della raccomandazione: forte)

Gonioscopia (forza della raccomandazione: forte)

Tonometria (forza della raccomandazione: forte)

Pachimetria corneale centrale (CCT) (forza della raccomandazione: debole) - Non è raccomandato l'utilizzo di algoritmi di conversione della PIO sulla base della CCT.

Esame del campo visivo (VF) (forza della raccomandazione: forte)

Valutazione clinica della papilla ottica (ONH), dello strato di fibre nervose retiniche (RNFL) e della macula. L'esame binoculare in midriasi (eccetto nella chiusura d'angolo) è da prediligere. Possono essere eseguite fotografie della papilla ottica e dell'RNFL (forza della raccomandazione: forte)

La tomografia a coerenza ottica (OCT) del nervo ottico/RNFL/macula può essere utile, ma la diagnosi di glaucoma non può essere fatta solo sulla base dell'OCT. forza della raccomandazione: debole)

Livello di evidenza: l'evidenza diretta che affronta questa domanda specifica è "molto bassa" per tutte le raccomandazioni.

Q2. Nella pratica clinica sono raccomandate metodiche tonometriche differenti dalla quella ad applanazione di Goldmann (GAT)?

Raccomandazione: non è stato possibile raggiungere un consenso su quali tonometrie alternative alla GAT possano essere utilizzate nella pratica clinica.

Livello di evidenza: molto basso

Forza della raccomandazione: debole

Commento: differenti tipologie di tonometria sono state autorizzate per l'utilizzo clinico attraverso il confronto con la GAT che è considerata l'attuale standard di riferimento. In generale, tutte le misurazioni con tonometri che generano applanazione della cornea sono influenzate dalla biomeccanica corneale (sia dalla geometria, ad esempio spessore e curvatura, sia dalle caratteristiche del materiale, ad esempio rigidità e viscoelasticità). L'effetto è maggiore con i tonometri che applanano la cornea più rapidamente (come i tonometri a soffio d'aria e a rimbalzo). In tempi recenti sono stati introdotti nuovi tonometri che intendono rendere le misurazioni della PIO meno influenzate dai parametri corneali. L'impatto dell'inaccuratezza e/o dell'imprecisione della metodica sui risultati clinici non è stato stabilito. È stata osservata una notevole variabilità inter e intra-osservatore per tutti i tonometri, compresa la GAT. L'accuratezza e la precisione di un tonometro dovrebbero influenzare la scelta per l'utilizzo clinico. Per un determinato paziente, dovrebbe essere usato lo stesso tonometro per il follow-up.

Q3. È raccomandato stabilire un obiettivo pressorio?

Raccomandazione: un valore di PIO target dovrebbe essere impostato come obiettivo del trattamento al momento della diagnosi. L'obiettivo pressorio deve essere aggiornato ad ogni visita di follow-up sulla base dei cambiamenti dovuti al glaucoma o ad altre patologie oculari o sistemiche.

Livello di evidenza: basso

Forza della raccomandazione: forte

Commento: la terapia nella gestione del glaucoma ha lo scopo di ridurre la PIO per rallentare la velocità di deterioramento del campo visivo sufficiente a mantenere la qualità di vita del paziente.

Il livello di PIO target è il limite superiore della pressione intraoculare ritenuto compatibile con un determinato obiettivo di trattamento. Si consiglia di utilizzare un obiettivo pressorio che dovrà essere regolarmente rivalutato e adattato se si identificheranno progressioni della patologia glaucomatosa o si svilupperanno comorbidità oculari o sistemiche. Se l'obiettivo pressorio non viene raggiunto, ma non si registrano peggioramenti legati al glaucoma, questo può essere ridefinito identificando valori di PIO più elevati. Non esiste un unico obiettivo pressorio appropriato per tutti i pazienti, questo deve essere determinato separatamente per ogni occhio di ciascun paziente e adattato sulla base dei cambiamenti dello stato del paziente stesso.

Q4. Spessore corneale centrale (CCT): sono consigliate di utilizzare la CCT per i pazienti che presentano un rischio nello sviluppare il glaucoma? (vedere anche Q1 e Q2)

Raccomandazione: la CCT può essere utile per definire il profilo del rischio durante la prima valutazione.

Livello di evidenza: basso

Forza della raccomandazione: debole

Commento: la CCT è un parametro che influenza l'accuratezza della maggior parte dei risultati tonometrici. Negli occhi che presentano cornee sottili la PIO tende a essere sottovalutata. Una CCT sottile è associata a un rischio maggiore di conversione dell'ipertensione oculare (OHT) in glaucoma e di progressione del glaucoma nei soggetti che presentano fattori di rischio multipli. Tuttavia non ci sono prove evidenti che la CCT sia un fattore di rischio indipendente. Gli algoritmi di correzione della PIO basati sullo spessore corneale centrale non sono convalidati e non dovrebbero essere utilizzati.

Q5. Valutazione dell'angolo irido-corneale mediante tecniche di imaging: sono consigliate per effettuare la diagnosi nei soggetti con chiusura d'angolo?

Raccomandazione: l'imaging dell'angolo irido-corneale non può sostituire la gonioscopia. La gonioscopia deve essere eseguita in ogni paziente valutato per il glaucoma.

Livello di evidenza: basso

Forza della raccomandazione: forte

Commento: gli esami di imaging dell'angolo irido-corneale possono essere utili per identificare la configurazione iridea in un quadro di angolo stretto, per valutare l'influenza del cristallino, per l'inquadramento anatomico o negli occhi in cui non è possibile visualizzare le strutture angolari mediante gonioscopia. Tuttavia, l'imaging dell'angolo irido-corneale non deve sostituire la gonioscopia poiché possono non essere identificate caratteristiche anatomiche peculiari come le sinechie anteriori periferiche, il livello di pigmentazione e altre cause secondarie che provocano alterazioni del trabecolato.

Q6. Tomografia a coerenza ottica (OCT): qual è il ruolo dell'OCT nella diagnosi del glaucoma? Risposta in Q1 (vedere anche FC III).

Q7. Quali sono i test consigliati per il monitoraggio del glaucoma?

Esame dell'acutezza visiva (forza della raccomandazione: forte)

Esame del campo visivo (forza della raccomandazione: forte) - Sono raccomandati lo stesso strumento e la stessa strategia per gli esami di follow-up

Utilizzare software di analisi della progressione

Il campo visivo è il test più rilevante per il monitoraggio della progressione

Esame clinico della papilla ottica e RNFL (forza della raccomandazione: forte)

Tonometria (forza della raccomandazione: forte)

Esame OCT del nervo ottico/RNFL/macula (forza della raccomandazione: debole))

Può essere utile eseguire l'esame OCT del nervo ottico/RNFL/macula, utilizzando lo stesso strumento, per analizzare i cambiamenti anatomici
L'analisi della progressione OCT non può sostituire il monitoraggio della progressione del campo visivo

Attualmente l'analisi della progressione degli esami OCT non è corretta per l'età (esiste un deterioramento correlato all'invecchiamento)

I cambiamenti anatomici riscontrabili all'esame OCT e il peggioramento del campo visivo non sempre sono concordi

Ripetere la gonioscopia in alcune situazioni (forza della raccomandazione: debole)

Livello di evidenza: l'evidenza diretta che affronta questa domanda specifica è "molto bassa" per tutte le raccomandazioni.

Q8. Qual è il ruolo dell'OCT per il monitoraggio del glaucoma? Risposta in Q7

Q9. Modelli alternativi di cura: cliniche virtuali/processo decisionale asincrono: sono accettabili?

Raccomandazione: cliniche virtuali/processo decisionale asincrono possono essere un metodo efficiente per fornire la cura del glaucoma.

Livello di evidenza: molto basso

Forza della raccomandazione: debole

Commento: i modelli di assistenza mediante cliniche virtuali/processo decisionale asincrono sono potenzialmente utili quando sono necessari miglioramenti nell'accessibilità alle cure. Devono essere messe in atto misure adeguate di governance e sicurezza. È necessario rafforzare l'approvazione e le preferenze dei pazienti.

Q10. Trattamento medico: qual è il più efficace e qual è il farmaco di prima scelta per il glaucoma ad angolo aperto?

Raccomandazione: gli analoghi delle prostaglandine (PGA) sono il farmaco più efficace e di solito sono raccomandati come trattamento di prima scelta per il glaucoma ad angolo aperto.

Livello di evidenza: alto per la riduzione della PIO ma molto basso per altri risultati.

Forza della raccomandazione: forte

Commento: nella selezione di un farmaco per un determinato paziente dovrebbero essere tenuti in considerazione una serie di fattori come: i possibili effetti avversi, le comorbidità, la terapia sistemica, l'aderenza alla terapia, le preferenze del paziente, l'aspettativa di vita, il costo e la disponibilità del farmaco stesso.

Q11. Quali provvedimenti possono migliorare l'aderenza alla terapia farmacologica?

Raccomandazione: semplificazione del regime terapeutico, istruzione, comunicazione efficace (ad esempio, porre domande aperte), utilizzo di promemoria elettronici (allarmi/messaggi).

Livello di evidenza: molto basso

Forza della raccomandazione: debole

Q12. La trabeculoplastica selettiva (SLT) è consigliata come trattamento di prima scelta?

Raccomandazione: l'SLT può essere proposta come trattamento di prima scelta per il glaucoma ad angolo aperto.

Livello di evidenza: moderato (solamente uno studio di alta qualità, LiGHT vedere I.7.3.3)

Forza della raccomandazione: forte

Commento: un unico trial clinico di alta qualità ha dimostrato che l'SLT è efficace almeno quanto il collirio e dovrebbe essere considerato come trattamento di prima scelta nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto lieve/moderato o ipertensione oculare (OHT) (studio LiGHT, vedere I.7.3.3). Non ci sono prove sull'efficacia dell'SLT nei pazienti con glaucoma avanzato e glaucoma pigmentario (PG). SLT e trabeculoplastica Argon laser hanno probabilmente un'efficacia simile. Quando si propone la trabeculoplastica laser come trattamento di prima scelta vanno considerati una serie di fattori come: le comorbidità, la terapia sistemica, le capacità da parte del soggetto nella somministrazione dei colliri, le preferenze del paziente, il costo e la disponibilità del farmaco.

Q13. Qual è la procedura chirurgica consigliata per il glaucoma ad angolo aperto?

Raccomandazione: la trabeculectomia associata all'utilizzo di antimetaboliti è raccomandata come trattamento chirurgico iniziale per il glaucoma ad angolo aperto.

Livello di evidenza: basso

Forza della raccomandazione: forte

Commento: la trabeculectomia associata all'utilizzo di antimetaboliti è la procedura chirurgica standard per il glaucoma. Sulla base delle condizioni del paziente, come l'obiettivo pressorio da raggiungere, il profilo di sicurezza e le preferenze del paziente stesso, possono essere prese in considerazione altre opzioni, ad esempio, impianti drenanti (glaucoma shunt) nelle persone ad alto rischio di fallimento della trabeculectomia, o chirurgia filtrante meno invasiva o chirurgia bleb-less (senza formazione di bozza filtrante), come la canaloplastica o la chirurgia mini-invasiva (con l'utilizzo di dispositivi MIGS) nelle persone con malattia precoce. Quando si seleziona la tipologia di intervento chirurgico dovrebbero essere valutati anche fattori come il costo della procedura, la disponibilità e le preferenze del chirurgo. La chirurgia combinata del glaucoma con la facoemulsificazione può essere valutata nei pazienti in cui coesistono glaucoma e cataratta.

Q14. Qual è l'intervento consigliato per la chiusura angolare primaria?

Escludendo qui gli occhi che presentano cataratta, a seguito di un attacco acuto di chiusura d'angolo (AAC) o nanofalmo.

Gli interventi dipendono dal quadro della malattia e dalla presenza o meno di cataratta. I trattamenti laser e chirurgico sono tipicamente associati ad una terapia farmacologica.

Chiusura d'angolo primaria sospetta (PACS):

Commento: non tutti i pazienti con PACS necessitano di iridotomia laser periferica (LPI). Ricerche effettuate in Cina suggeriscono che esiste un basso rischio di progressione della malattia senza l'esecuzione di LPI (studio ZAP, vedere I.7.2.1).

Non esistono studi sugli occhi nella popolazione di soggetti bianchi Europei.

Raccomandazione: LPI nei soggetti ad alto rischio, ad esempio ipermetropia elevata, pazienti che necessitano di ripetute valutazioni in midriasi per patologie retiniche o con difficile accesso alle strutture sanitarie.

Livello di evidenza: basso

Forza della raccomandazione: debole

Chiusura angolare primaria (PAC) e glaucoma primario ad angolo chiuso (PACG), per le persone di età inferiore ai 50 anni:

Raccomandazione: LPI

Livello di evidenza: basso

Forza della raccomandazione: forte

Chiusura angolare primaria (PAC) e glaucoma primario ad angolo chiuso (PACG), per le persone di età superiore ai 50 anni:

Commento: l'estrazione del cristallino è associata a risultati migliori sia clinici, sia relativi alla qualità di vita del soggetto (studio EAGLE, vedere I.7.4.1), ma le valutazioni dei rischi devono essere personalizzate.

Raccomandazione: estrazione del cristallino o LPI

Livello di evidenza: moderato (singolo trial clinico di buona qualità, EAGLE)

Forza della raccomandazione: forte

Q15. Trattamento medico: qual è il farmaco più efficace e di prima scelta per il PACG (dopo che sono state effettuate tutte le procedure necessarie per l'ampliamento dell'angolo irido-corneale)?

Raccomandazione: gli analoghi delle prostaglandine (PGA) sono il farmaco più efficace.

Livello di evidenza: basso

Forza della raccomandazione: forte

Commento: i risultati dei trials clinici svolti in Asia orientale potrebbero non essere generalizzabili alla popolazione Europea. Nella selezione di un farmaco per un determinato paziente dovrebbero essere tenuti in considerazione una serie di fattori come: i possibili effetti avversi, le comorbilità, la terapia sistemica, l'aderenza alla terapia, le preferenze del paziente, l'aspettativa di vita, il costo e la disponibilità del farmaco stesso. In alcuni casi rari può essere raccomandato un trattamento a lungo termine con colliri miotici (ad esempio, nella sindrome dell'iride a plateau dopo LPI e con attacchi ricorrenti di chiusura d'angolo e quando non è possibile eseguire l'intervento di estrazione del cristallino).

Q16. Chirurgia del glaucoma per il glaucoma primario ad angolo chiuso (dopo che sono state effettuate tutte le procedure necessarie per l'ampliamento dell'angolo irido-corneale)?

Gli interventi dipendono dallo stato del cristallino e dalla gravità della malattia glaucomatosa.

Pseudofachia con PACG:

Raccomandazione: chirurgia filtrante (trabeculectomia)

Livello di evidenza: molto basso

Forza della raccomandazione: forte

Occhio fatico con PACG:

Raccomandazione: facoemulsificazione o intervento combinato (facoemulsificazione + chirurgia filtrante)

Livello di evidenza: molto basso

Forza della raccomandazione: forte

Commento: nei pazienti con glaucoma avanzato può essere consigliabile un intervento combinato di facoemulsificazione e trabeculectomia.

I.4 Cose da evitare - Scegliere saggiamente



- 1) Algoritmi di correzione della PIO sulla base dei valori della CCT. Gli algoritmi di correzione della PIO basati sulla CCT non sono convalidati e dovrebbero essere evitati.
- 2) Perimetria short-wavelength (SWAP o perimetria blu-giallo) per il glaucoma. Non esiste evidenza scientifica che la SWAP sia più efficace della perimetria standard e ad oggi non ricopre nessun ruolo ben definito nella pratica clinica.
- 3) Diagnosi e valutazione della progressione del glaucoma basate solamente sull'OCT. L'esame OCT, da solo, non fornisce una diagnosi clinica di glaucoma, ma solamente una deviazione statistica dalla normalità sulla base di un database di riferimento. Non si dovrebbe fare affidamento solamente sull'esame OCT per diagnosticare il glaucoma o per individuarne una progressione.
- 4) Diagnosi e valutazione della progressione del glaucoma basati sul rapporto tra diametro dell'escavazione e diametro della papilla ottica (rapporto cup/disc - CDR). A causa delle grandi differenze di dimensione e di forma delle papille ottiche nella popolazione, il CDR non può essere utilizzato per diagnosticare il glaucoma. Inoltre, la valutazione del CDR, anche da parte di osservatori esperti, ha un'elevata variabilità e non è utile per rilevare la progressione.
- 5) Imaging dell'angolo irido-corneale in sostituzione della gonioscopia. La precisione dell'imaging del segmento anteriore nel diagnosticare la chiusura d'angolo non è ottimale.
- 6) Test genetici di routine e genotipizzazione diretta al consumatore. Non proporre test genetici di routine a tutti i pazienti glaucomatosi. Le informazioni genetiche ottenute con test domiciliari possono essere inaffidabili e non devono essere utilizzate per guidare la diagnosi o il trattamento.
- 7) Gestione del glaucoma basate solo sull'intelligenza artificiale. Le tecnologie possono supportare ma non sostituire il giudizio clinico.
- 8) Test di provocazione per la chiusura d'angolo. Un test di provocazione negativo non esclude il rischio di chiusura acuta dell'angolo irido-corneale. Un test positivo potrebbe non rappresentare in maniera veritiera le condizioni della vita reale.
- 9) Interventi su occhi non vedenti con valori pressori molto elevati ma assenza di dolore. Non è necessario eseguire interventi quando la funzione visiva è andata ormai persa ad eccezione degli occhi in cui è presente dolore causato dalla PIO elevata.
- 10) Trabeculoplastica laser per glaucoma primario giovanile ad esordio tardivo. Non esiste evidenza scientifica che la trabeculoplastica laser sia efficace nel glaucoma giovanile.
- 11) Farmaci inibitori dell'anidrasi carbonica e agenti iperosmotici in pazienti con anemia falciforme. Nei pazienti con anemia falciforme questi farmaci possono causare una crisi emolitica acuta e devono essere evitati.
- 12) Riduzione della PIO appena al di sotto dei 21 mmHg nel glaucoma avanzato. Nei pazienti con glaucoma avanzato è necessaria un livello basso di pressione intraoculare, ad esempio, valori attorno ai 10 mmHg.

FC I – Domande per il paziente glaucomatoso



Alla prima visita

Anamnesi / Fattori di rischio

Indagare in modo specifico

- Altri farmaci
- Anamnesi familiare (generale; oftalmologica; casi di cecità in famiglia)
- Terapia cortisonica (Topica/Sistemica)
- Traumi/Processi infiammatori oculari pregressi
- Chirurgia Refrattiva
- Malattie cardiovascolari o respiratorie / Altre malattie croniche o gravi
- Disordini vascolari
- Allergie a farmaci

Ha lei domande da porre o vuole discutere di qualcosa di specifico?



Domande dirette alle visite di follow-up

- Come sta?
- Come stanno i suoi occhi?
- Le sembra di essere stabile, migliorato o peggiorato?
- Ha difficoltà ad eseguire le sue attività quotidiane?
- È chiaro il significato della sua diagnosi?
- Ha problemi con la sua terapia?
- È preoccupato per i suoi occhi?
- È preoccupato per la sua funzione visiva (vista)?
- Sta instillando i colliri come le sono stati prescritti?
- Instilla i colliri da solo o viene aiutato da un parente?
- Mi fa vedere come instilla le gocce?

Ha una domanda o qualcosa su cui vorrebbe chiarimenti?

I.5 Che cosa interessa al paziente?

I.5.1 Timore associato al glaucoma

La diagnosi, soprattutto se inaspettata, è ovviamente un momento di preoccupazione per i pazienti, che può essere mitigato fornendo un supporto tempestivo o una spiegazione della situazione maggiormente esaustiva. L'empatia è particolarmente importante quando si fornisce una diagnosi: mettersi nei panni del paziente, cercare di comprenderne il pensiero e le sensazioni e dar loro le necessarie opportunità di porre domande ed esprimere le proprie paure. La preoccupazione non si dissolve una volta passato lo shock della diagnosi: sono comuni le apprensioni per il possibile deterioramento della vista, per la capacità di mantenere la patente di guida, per le difficoltà nell'ottenere una corretta assistenza sanitaria e per le difficoltà legate all'età nella gestione delle cure. La percezione della malattia è probabilmente influenzata dalla storia familiare e dal modo in cui i membri della famiglia hanno vissuto la patologia glaucomatosa.

I.5.2 Le carenze informative

Una carenza di informazioni può essere di per sé fonte di preoccupazione e incertezza. Non comprendere i sistemi clinici, non essere in grado di formulare domande pertinenti e sentirsi sminuiti durante le valutazioni cliniche sono tutte esperienze comuni per i pazienti che accrescono la difficoltà di comprensione. Al contrario, la maggior conoscenza della patologia può consentire un impegno maggiore da parte del paziente nella cura di sé e può supportare i cambiamenti nello stile di vita, che si traducono in una gestione più efficace del glaucoma.

Le carenze informative chiave includono:

Motivo della perdita della vista nel glaucoma

Anche i pazienti affetti da lungo tempo da glaucoma possono avere difficoltà a comprendere il motivo della perdita della vista. Aiutare le persone a comprendere le caratteristiche del deterioramento del campo visivo, e quindi della visione periferica, può essere utile a sviluppare abilità per evitare inciampi e cadute. Le persone possono presumere che la chirurgia o i trattamenti laser siano in grado di migliorare la vista, quindi spesso è utile smentire queste informazioni.

Glaucoma e guida

È una delle principali fonti di stress e timore per i pazienti. Esiste una certa confusione tra i professionisti sulle norme di guida locali e su come e quando notificare da parte di un paziente la patologia alle autorità competenti; per questo motivo i pazienti continuano a ricevere consigli inesatti o incoerenti. Questo timore è comprensibilmente determinato dal potenziale impatto che la perdita della patente di guida può avere sulle abitudini di vita.

Terapia con colliri

La capacità dei pazienti di gestire la propria condizione varia a seconda delle circostanze personali. La terapia farmacologica cambia, le situazioni personali si modificano, l'atteggiamento nei confronti del trattamento si evolve. È importante per il medico

mantenere un controllo attivo sui propri pazienti incoraggiando il confronto mediante la formulazione di domande in modo tale da evitare decisioni autonome o disapprovazioni. Ad esempio, "Ha dubbi o difficoltà con i suoi colliri?".

Per il paziente, spesso sembra che ogni medico pensi che l'instillazione dei colliri sia compito di qualcun altro. Ogni struttura clinica dovrebbe avere un professionista sanitario che si occupi attivamente dell'educazione sulla somministrazione dei colliri. I pazienti necessitano di informazioni continue sull'adesione alla terapia - non solo quando il loro regime terapeutico viene modificato o quando ci sono difficoltà di approvvigionamento o effetti collaterali. I pazienti devono essere incoraggiati al confronto quando hanno insicurezze sull'utilizzo dei farmaci e devono sapere a chi rivolgersi per chiedere aiuto.

Chirurgia e trattamento laser

Il percorso che porta ad una decisione terapeutica è complesso, e molti pazienti necessitano di un supporto considerevole, consigli e tempo. È necessario utilizzare tutto il tempo necessario per spiegare ai pazienti i possibili effetti e rischi della loro condizione e del trattamento, nel modo più facilmente comprensibile. La trabeculectomia o altri tipi di chirurgia per il glaucoma sono procedure che il chirurgo esegue routinariamente, ma per il paziente, la prospettiva che qualcuno porti un bisturi a livello del proprio occhio è un pensiero terrificante, e probabilmente dimenticherà facilmente le spiegazioni riguardanti l'intervento indicato. Fornire al paziente delle informazioni scritte e accurate che possa avere con sé, può significare che esso sia rassicurato ed incoraggiato ad accettare le opzioni terapeutiche proposte; e nel momento in cui un soggetto ben informato rifiuta un intervento chirurgico, avrà la piena consapevolezza del rischio e del potenziale impatto della sua scelta.

Porre domande non è semplice

I pazienti, spesso, hanno difficoltà a chiedere informazioni agli operatori sanitari. Alcuni ritengono che l'ambiente clinico non favorisca il coinvolgimento, altri ritengono che medici non vogliano interagire con loro e molti limitano la durata del confronto perché si sentono in colpa per aver "rubato" del tempo al proprio medico. Per diversi soggetti, la difficoltà sta nel non sapere come porre domande sulla propria condizione patologica. Potrebbe essere che la scarsità di informazioni renda loro difficile dare forma o costruire domande significative, potrebbe mancare la fiducia oppure la carenza di memoria e udito possono inibire le persone. I medici dovrebbero aiutare il confronto ponendo domande mirate ad ogni visita, incoraggiando il paziente ad annotarsi delle domande da porre o essere accompagnati alle visite da un amico o un parente come supporto.

Gruppi di pazienti affetti da glaucoma

Si tratta di eccellenti mezzi per la diffusione di informazioni e preziose opportunità di supporto tra soggetti nella medesima condizione.

In sintesi, è bene ricordare che il processo informativo per il paziente è complesso - ugualmente difficile per i soggetti che ricevono una nuova diagnosi e per quelli che l'hanno ricevuta parecchi anni prima. Anche i pazienti che ad una prima analisi sembrano ben informati spesso necessitano di nozioni o abilità chiave per gestire la loro condizione. È importante fornirgli chiarimenti sulla loro situazione clinica, sulle opzioni di trattamento e incoraggiarli a fare domande; e indicargli un modo per mettersi in contatto con l'ambulatorio/ospedale, se necessario.

Valutazione del rapporto fra danno funzionale e tempo finalizzato al trattamento individualizzato

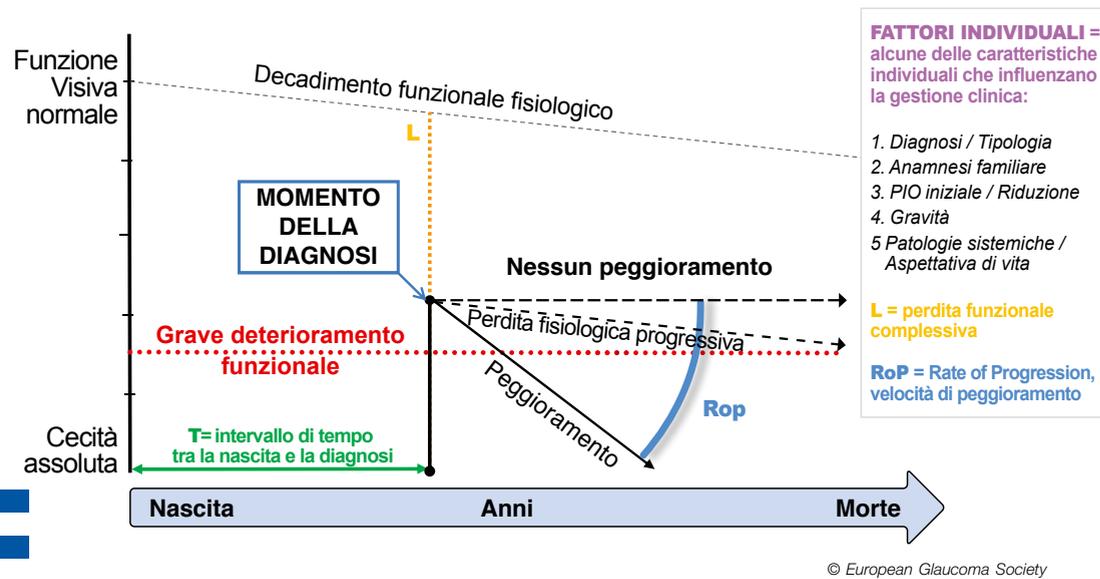


Figure 1.4.1 Valutazione del rapporto fra danno funzionale e tempo finalizzato al trattamento individualizzato

PIO = valore di PIO al quale si è verificato il danno

RoP = angolo compreso tra la linea di decadimento funzionale fisiologico e la linea del peggioramento causato dalla malattia, ovvero la velocità di peggioramento

T= intervallo di tempo tra la nascita e la diagnosi

I.6 Epidemiologia del glaucoma

Gli studi epidemiologici hanno contribuito in maniera considerevole a comprendere al meglio il glaucoma ed il suo impatto sulla società. Di seguito viene presentata una sinossi dei principali risultati epidemiologici.

Studi sul glaucoma, basati sulla popolazione, sono stati condotti in diverse parti del mondo, inclusi alcuni paesi europei.¹⁻⁸

Un limitato numero tra questi ha riesaminato la propria popolazione di studio per fornire dati longitudinali di alto valore scientifico.^{3,9-13}

Grazie agli studi basati sulla popolazione, sono state acquisite conoscenze su: a) impatto del glaucoma sui sistemi sanitari, b) evoluzione naturale della malattia e perdita della funzione visiva causate dal glaucoma, c) fattori di rischio per il glaucoma, e d) altri importanti problemi di salute pubblica, come ad esempio la diagnosi sotto o sovra-stimata.

I.6.1 Impatto del glaucoma

Il glaucoma è tra le principali cause di cecità nel mondo.¹⁴ La prevalenza globale stimata del glaucoma ad angolo aperto (OAG) è del 3,5% e dello 0,5% del glaucoma ad angolo chiuso (ACG) nei soggetti di età compresa tra 40 e 80 anni.^{15,16} Il numero di persone affette da glaucoma è stato stimato in 76 milioni nel 2020 e dovrebbe aumentare a 112 milioni entro il 2040. La prevalenza del glaucoma è influenzata dall'etnia: OAG è più prevalente nelle popolazioni di colore, mentre ACG è più diffuso nelle popolazioni dell'Asia orientale.

I.6.2 Evoluzione naturale del glaucoma e cecità

Sebbene l'OAG sia molto più comune dell'ACG, è più probabile che la perdita totale della funzione visiva si verifichi in maniera più frequente nell'ACG che nell'OAG (stimato rispettivamente nel 25% e nel 10% durante il corso della vita del paziente).^{14,15} A causa del beneficio ottenuto dall'abbassamento della PIO nei soggetti glaucomatosi, esistono pochissime opportunità di analizzare nel tempo il decorso del glaucoma non trattato.

Dati preziosi sul decorso naturale dell'OAG sono stati forniti anche dall'Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT, vedere I.7.1.4), dallo United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS, vedere I.7.1.5) e dal Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study (vedere I.7.1.1).

Nel gruppo che non eseguiva il trattamento ipotonizzante dell'EMGT, la velocità naturale complessiva di decadimento del campo visivo è stata di 1,08 dB/anno. I soggetti partecipanti con differenti fenotipi della malattia hanno mostrato tassi di peggioramento diversi (1,31 dB/anno nel glaucoma ad a pressione elevata, 0,36 dB/anno nel glaucoma a pressione normale e 3,13 dB/anno nel glaucoma pseudoesfoliativo (PXFG)).¹³

I.6.3 Fattori di rischio per il glaucoma

Età avanzata, PIO elevata, popolazione non bianca (in particolare soggetti di colore), anamnesi familiare positiva per glaucoma, pseudoesfoliazione, emorragie della papilla ottica e miopia (vedere anche II.2.2) sono stati segnalati come principali

fattori di rischio per lo sviluppo di OAG.^{15,17,18} La più alta prevalenza di PACG appare nella popolazione dell'Asia orientale e Cinese.¹⁵

I.6.4 Diagnosi sotto e sovra-stimata del glaucoma

Diversi studi basati sulla popolazione hanno riportato che, in Europa, almeno il 50% dei casi di glaucoma rimane non diagnosticato.^{8,18,19} Il glaucoma associato a un range di PIO normale ha maggiore probabilità di essere sotto-diagnosticato. I tassi più elevati di glaucoma non diagnosticato sono stati riportati in Asia e Africa.

Al contrario, esiste un numero molto limitato di studi riguardanti la diagnosi ed il trattamento eccessivi sul glaucoma ad angolo aperto, che dovrebbe più facilmente verificarsi nella pratica clinica. Il Thessaloniki Eye Study ha recentemente riportato che la diagnosi eccessiva di OAG è effettivamente notevole nella popolazione anziana, bianca Europea.²⁰

Bibliografia con rilievo degli studi Europei:

1. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. *The Rotterdam Study. Ophthalmology* 1994;101:1851-55
2. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Anastasopoulos E, Yu F, Mavroudis L, Pappas T, Koskosas A, Coleman AL. Prevalence of open angle glaucoma in Greece: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:511-19.
3. Astrom S, Stenlund H, Linden C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmol* 2007;85:832-37.
4. Höhn R, Kottler U, Peto T, Blettner M, Münzel T, Blankenberg S, Lackner KJ, Beutel M, Wild PS, Pfeiffer N. The ophthalmic branch of the Gutenberg Health Study: study design, cohort profile and self-reported diseases. *PLoS One* 2015 16;10(3):e0120476.
5. Saarela V, Karvonen E, Stoor K, et al. The Northern Finland Birth Cohort Eye Study: Design and baseline characteristics. *BMC Ophthalmol* 2013;13:51. Published 2013 Oct 8.
6. Chan MPY, Broadway DC, Khawaja AP, et al. Glaucoma and intraocular pressure in EPIC-Norfolk Eye Study: cross sectional study. *BMJ* 2017;358:j3889. Published 2017 Sep 13.
7. Karvonen E, Stoor K, Luodonpaa K, et al. Prevalence of glaucoma in the Northern Finland Birth Cohort Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2019;97:200-207.
8. McCann P, Hogg R, Wright DM, et al. Glaucoma in the Northern Ireland Cohort for the Longitudinal Study of Ageing (NICOLA): cohort profile, prevalence, awareness and associations. *Br J Ophthalmol* 2020 Feb 7;bjophthalmol-2019-315330.
9. Bengtsson BO. Incidence of manifest glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1989;73:483-87.
10. De Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PT. Incidence of open angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2005;112:1487-93.
11. Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, De Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2010;117:1705-12.
12. Springelkamp H, Wolfs RC, Ramdas WD, Hofman A, Vingerling JR, Klaver CC, Jansonius NM. Incidence of glaucomatous visual field loss after two decades of follow-up: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2017;32:691-99.
13. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC. Natural history of open angle glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116:2271-76.
14. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-51.
15. 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;121:2081-90.
16. Day AC, Baio G, Gazzard G, et al. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1162-67
17. Topouzis F, Harris A, Wilson MR, Koskosas A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, Pappas T, Coleman AL. Increased likelihood of glaucoma at the same screening intraocular pressure in subjects with pseudoexfoliation: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:606-613.
18. Burr JM, Mowatt G, Hernandez E, et al. The clinical and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(41):iii-190.
19. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, Koskosas A, Founti P, Gong G, Yu F, Anastasopoulos E, Pappas T, Wilson MR. Factors associated with undiagnosed open angle glaucoma: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008;145:327-35.
20. Founti P, Coleman AL, Wilson MR, Yu F, Anastasopoulos E, Harris A, Pappas T, Koskosas A, Kilintzis V, Salonikiou A, Raptou A, Topouzis F. Overdiagnosis of open angle glaucoma in the general population: the Thessaloniki Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e859-e864.

L'assistenza clinica dovrebbe essere personalizzata e guidata dall'evidenza scientifica. Gli studi clinici randomizzati di riferimento forniscono informazioni utili per le raccomandazioni cliniche. Dovrebbe essere tenuto in considerazione dai medici anche il rapporto costo-efficacia delle varie opzioni di gestione della patologia, al fine di fornire un'assistenza sanitaria sostenibile.

I.7 Studi randomizzati controllati di riferimento sul glaucoma

Nelle pagine seguenti presentiamo in un breve riepilogo dei risultati di alcuni dei grandi studi randomizzati controllati sul glaucoma (RCTs) ed i relativi commenti utili per la gestione clinica.

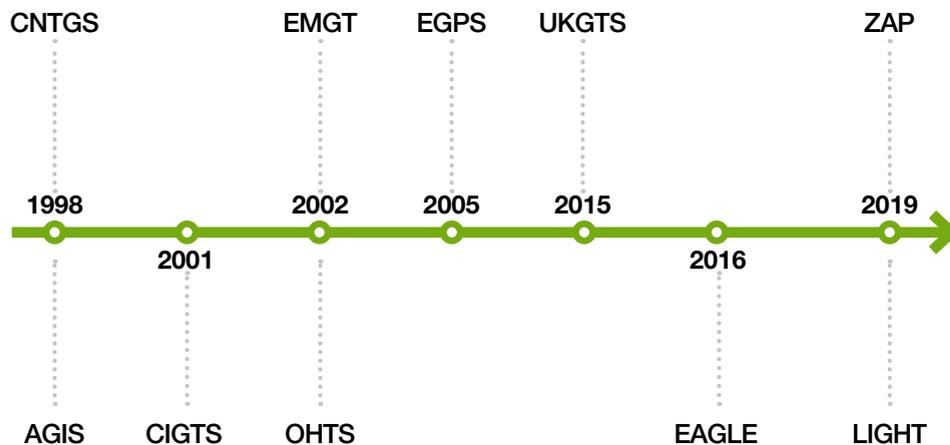


Figura I.7.1 RCT di riferimento sul glaucoma e anno dei primi risultati pubblicati.

I.7.1 Studi di confronto fra “Trattamento e Non Trattamento” nel glaucoma ad angolo aperto

I.7.1.1 Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS)

Il CNTGS ha confrontato due gruppi di pazienti affetti da glaucoma a pressione normale (Normal tension glaucoma, NTG), uno in terapia ed uno sine terapia, in uno studio multicentrico randomizzato. Sono stati inclusi nello studio 230 pazienti eleggibili. Sono stati randomizzati solamente i soggetti che presentavano un deterioramento confermato del campo visivo od una minaccia alla fissazione centrale (n=140). L'outcome primario è stato il peggioramento della patologia confermata dal campo visivo o dall'analisi delle stereo-fotografie della papilla.¹

Riepilogo dei risultati²⁻⁵:

- L'obiettivo del trattamento è stato una riduzione della PIO del 30%, mantenuta in quasi il 50% dei pazienti. Si è verificato un peggioramento nel 12% (7/61) degli occhi trattati e nel 35% dei controlli (28/79).
- Dall'analisi condotta seguendo l'intento di trattare (intent to treat) non sono emersi vantaggi legati alla terapia.
- Un effetto protettivo della terapia ipotonizzante è stato evidenziato solo quando i dati sono stati analizzati alla luce dell'influenza sul campo visivo dell'aumento della cataratta.
- L'incidenza di cataratta era maggiore nei pazienti sottoposti a intervento filtrante.
- La velocità di peggioramento era molto variabile, in media 0.41 dB/anno nel gruppo sine terapia. Un peggioramento documentato della malattia nel periodo precedente allo studio non aumentava il rischio di un ulteriore aggravamento.

Bibliografia:

1. Group CN-TGS. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998;126(4):487-97.
2. Group CN-TGS. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;126(4):498-505.
3. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131(6):699-708.
4. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136(5):820-29.
5. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M. Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108(2):247-53.

I.7.1.2 The Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)

L'OHTS, studio multicentrico, randomizzato è stato ideato per determinare l'efficacia del trattamento topico ipotonizzante nel prevenire o ritardare l'insorgenza di glaucoma nei pazienti con ipertensione oculare (OHT). Sono stati reclutati un totale di 1636 pazienti, suddivisi in due gruppi, uno destinato alla terapia ipotonizzante e l'altro lasciato sine terapia. L'obiettivo del trattamento era quello di abbassare la PIO a valori < 24 mmHg e almeno del 20% rispetto al valore iniziale. L'outcome primario dello studio era lo sviluppo di glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) definito da difetti del campo visivo o cambiamenti patologici della papilla riproducibili. Dopo che furono resi noti i risultati iniziali a 5 anni anche il gruppo di controllo ha iniziato il trattamento.¹

Riepilogo dei risultati²⁻⁶:

- La PIO ha mostrato una riduzione media del 22.5% nel gruppo trattato. Il gruppo di controllo ha mostrato una riduzione del 4.0%.
- Fattori di rischio per il peggioramento erano: ridotto spessore corneale centrale, PIO elevata, presenza di emorragie della papilla, età avanzata, maggior CDR verticale e orizzontale, indice PSD elevato.
- Le emorragie papillari, riconoscibili con le stereo-fotografie, erano passate inosservate nell'87% delle valutazioni cliniche. Il tasso di conversione è stato maggiore negli occhi in cui si erano verificate le emorragie papillari.

- Dopo 5 anni avevano sviluppato segni di danno glaucomatoso il 4.4% dei pazienti in terapia e il 9,5% dei pazienti del gruppo di controllo ($p < 0.0001$), rispettivamente, con una riduzione del rischio relativo del 50%.
- Inoltre, più del 90% dei pazienti non trattati non avevano manifestato la malattia dopo 5 anni.
- Dopo 13 anni avevano manifestato la malattia il 22% dei pazienti che erano stati inizialmente inseriti nel gruppo di controllo, contro il 16% di quelli che avevano eseguito il trattamento già all'inizio dello studio.
- Lo sviluppo della malattia è stato riconosciuto in prima istanza con le foto della papilla in circa il 50% dei pazienti e con l'esame perimetrico in circa il 40%, rispettivamente.
- Un calcolatore del rischio è disponibile gratuitamente per stimare il rischio di sviluppare il glaucoma a 5 anni all'indirizzo: <http://ohts.wustl.edu/risk/calculator.htm>.
- Lo sviluppo di cataratta era più frequente nel gruppo dei pazienti trattati.

Bibliografia:

1. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999;117(5):573-83.
2. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomised trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):701-13; discussion 829-30.
3. Kass MA, Gordon MO, Gao F, et al. Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2010;128(3):276-87.
4. Keltner JL, Johnson CA, Anderson DR, et al. The association between glaucomatous visual fields and optic nerve head features in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2006;113(9):1603-12.
5. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2006;113(12):2137-43.
6. Herman DC, Gordon MO, Beiser JA, et al. Topical ocular hypotensive medication and lens opacification: evidence from the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):800-10.

I.7.1.3 European Glaucoma Prevention Study (EGPS)

L'EGPS è stato uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Lo scopo è stato quello di valutare l'efficacia della riduzione della PIO mediante dorzolamide, nel prevenire la comparsa di danni glaucomatosi in pazienti con ipertensione oculare. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: terapia con farmaco reale (dorzolamide) o con placebo. Outcome principali: modificazioni del campo visivo e/o del nervo ottico¹.

Riepilogo dei risultati²⁻⁶:

Sono stati reclutati un totale di 1081 pazienti. La mediana del follow-up è stata di 55 mesi. La differenza tra i valori tonometrici dei due gruppi è risultata modesta. La riduzione della PIO media nel gruppo dei pazienti trattati è stata del 15% dopo 6 mesi e del 22% dopo 5 anni. Si è tuttavia riscontrata anche nel gruppo placebo una riduzione tonometrica del 9% dopo 6 mesi e del 19% dopo 5 anni, in gran parte attribuibile all'elevato numero di pazienti che hanno abbandonato lo studio.

Lo studio non è riuscito a dimostrare una differenza statisticamente significativa tra la terapia

farmacologica scelta ed il placebo, sia per quanto riguarda l'effetto ipotonizzante che per la percentuale di conversione a POAG; la percentuale di uscita dallo studio è stata elevata. I medesimi fattori predittivi per lo sviluppo di POAG sono stati identificati in modo indipendente sia nel gruppo di controllo dell'OHTS che nel gruppo placebo dell'EGPS: età avanzata al reclutamento, elevati valori di PIO, CDR verticale elevato, minor spessore corneale centrale, maggior PSD misurato con perimetria Humphrey.

In un articolo successivo, i farmaci diuretici sono stati segnalati come possibili fattori di rischio.⁴ Numerosi parametri identificati alla prima valutazione mediante esame HRT (Heidelberg Retina Tomograph), da soli o in combinazione a fattori clinici e demografici basali, erano associati in maniera significativa allo sviluppo di glaucoma ad angolo aperto tra i partecipanti all'EGPS.

Bibliografia:

1. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, et al. The European glaucoma prevention study design and baseline description of the participants. *Ophthalmology* 2002;109(9):1612-21.
2. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005;112(3):366-75.
3. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, et al. Predictive factors for open angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114(1):3-9.
4. Miglior S, Torri V, Zeyen T, et al. Intercurrent factors associated with the development of open angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. *Am J Ophthalmol* 2007;144(2):266-75.
5. Hoffmann EM, Miglior S, Zeyen T, et al. The Heidelberg retina tomograph ancillary study to the European glaucoma prevention study: study design and baseline factors. *Acta Ophthalmol* 2013;91:612-19.
6. Miglior S, Zeyen T, Hoffmann T, et al. Predictive value of heidelberg retina tomograph parameters for the development of glaucoma in the European glaucoma prevention study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:265-76.

I.7.1.4 Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)

Studio prospettico randomizzato nato per valutare l'efficacia della terapia ipotonizzante nel glaucoma ad angolo aperto ad uno stadio iniziale in pazienti non ancora in trattamento.¹ Obiettivi secondari: identificare fattori collegati al peggioramento del glaucoma e determinare la storia naturale della malattia.

Durante uno screening sulla popolazione su circa 44.243 persone residenti in Svezia tra il 1993 e il 1997 sono stati reclutati 316 occhi di 255 pazienti, e seguiti in maniera prospettica fino alla fine del 2013.

I pazienti trattati sono stati sottoposti ad un protocollo terapeutico standard consistente in trabeculoplastica laser e instillazione di betaxololo topico. Nel gruppo di controllo, il trattamento veniva iniziato solo in caso di evidente peggioramento della malattia. L'esito primario consisteva nel peggioramento della malattia, definito come un aumento del difetto perimetrico o da modificazioni della papilla ottica.¹

Riepilogo dei risultati²⁻¹⁸:

- Questo studio è stato il primo a dimostrare e quantificare il valore della riduzione della PIO nei pazienti affetti da POAG, glaucoma a pressione normale (NTG) e PXFG.
- Una riduzione del 25% della PIO iniziale (PIO media sine terapia: 20.6 mmHg) è risultata essere associata ad una riduzione del rischio di peggioramento della patologia del 50%.
- Il rischio di peggioramento era minore nei pazienti con i valori tonometrici iniziali più bassi e con

- una maggiore riduzione iniziale della PIO determinata dal trattamento.
- L'efficacia del trattamento, per quanto riguarda la riduzione della PIO, era fortemente dipendente dai valori pre-trattamento.
- Importanti fattori di rischio per il peggioramento della patologia erano: valori di PIO elevati, sindrome da pseudoesfoliazione, danno iniziale avanzato, età avanzata, emorragie della papilla, ridotto valore di spessore corneale centrale nei pazienti con glaucoma a pressione elevata (HTG), bassi valori di pressione arteriosa sistemica nei pazienti con glaucoma a pressione normale.
- Le fluttuazioni del tono intraoculare non sono state un fattore di rischio per il peggioramento.
- La PIO è rimasta costante nel tempo nei pazienti con POAG non trattati, mentre ha mostrato un progressivo aumento nei pazienti con glaucoma pseudoesfoliativo.
- Un peggioramento della cataratta è risultato più comune nei pazienti trattati rispetto ai controlli.
- Non c'è stata evidenza di un miglioramento del campo visivo a seguito del trattamento per glaucoma.
- La velocità di peggioramento variava in modo significativo da paziente a paziente.
- La velocità di peggioramento dei pazienti non trattati (ovvero la storia naturale) era inferiore in caso di NTG rispetto a HTG, mentre i pazienti con PXFG peggioravano molto più velocemente.
- La riduzione media dell'indice MD (mean defect) nei casi di confermato peggioramento era minore di 2 dB.
- Negli occhi con glaucoma conclamato, il peggioramento del campo visivo è stato riscontrato in anticipo quattro volte più frequentemente rispetto ad un cambiamento a livello della papilla ottica. Fra gli occhi che non presentavano un difetto del campo visivo alla visita di arruolamento, la progressione è stata riscontrata sia tramite analisi della papilla ottica che campo visivo con la medesima frequenza. Il peggioramento del campo visivo è stato rilevato per primo per tutte le fasi della patologia.
- Dopo alcuni anni di follow-up, la qualità della vita correlata alla funzione visiva non differiva tra i bracci di trattamento, ovvero l'assenza o la presenza del trattamento non influenzava la qualità di vita dei soggetti esaminati. Un'analisi dei dati clinici dopo 20 anni di follow-up supporta l'utilizzo diffuso, seppur arbitrario, del valore soglia del 50% della riduzione del campo visivo, nell'occhio migliore del paziente, indicante una importante perdita di QoL correlata alla funzione visiva.
- L'incidenza di emorragie della papilla era maggiore nei casi di PIO bassa, nelle donne, con difetto refrattivo miopico, e non era influenzata dal trattamento.
- L'analisi dei pazienti che hanno partecipato all'EMGT, seguiti per almeno 15 anni, ha mostrato che la diagnosi di glaucoma effettuata sulla base di criteri rigorosi in due esami del campo visivo iniziali, supportata dalla valutazione della papilla ottica se i risultati perimetrici risultavano borderline, è stata quasi sempre corretta.

Bibliografia:

1. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology* 1999;106(11):2144-53.
2. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1268-79.
3. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):48-56.
4. Heijl A, Leske MC, Hyman L, et al. Intraocular pressure reduction with a fixed treatment protocol in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol* 2011;89(8):749-54.
5. Heijl A, Peters D, Leske MC, Bengtsson B. Effects of argon laser trabeculoplasty in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Am J Ophthalmol* 2011;152(5):842-48.
6. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114(11):1965-72.
7. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114(2):205-09.
8. Hyman L, Heijl A, Leske MC, et al. Natural history of intraocular pressure in the early manifest glaucoma trial: A 6-year follow-up. *Arch Ophthalmol* 2010;128(5):601-07.
9. Bengtsson B, Heijl A. Lack of visual field improvement after initiation of intraocular pressure reducing treatment in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(13):5611-15.
10. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC. Natural history of open angle glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116(12):2271-76.
11. Heijl A, Bengtsson B, Chauhan BC, et al. A comparison of visual field progression criteria of 3 major glaucoma trials in early manifest glaucoma trial patients. *Ophthalmology* 2008;115(9):1557-65.
12. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hussein M. Measuring visual field progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(3):286-93.
13. Öhnel H, Heijl A, Brenner L, Anderson H, Bengtsson B. Structural and functional progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology* 2016;123(6):1173-80.
14. Öhnel H, Heijl A, Anderson H, Bengtsson B. Detection of glaucoma progression by perimetry and optic disc photography at different stages of the disease: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol* 2017;95(3):281-87.
15. Hyman LG, Komaroff E, Heijl A, et al. Treatment and vision-related quality of life in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2005;112(9):1505-13.
16. Peter D, Heijl A, Brenner L, Bengtsson B. Visual impairment and vision-related quality of life in the Early Manifest Glaucoma Trial after 20 years of follow-up. *Acta Ophthalmol* 2015;93(8):745-52.
17. Bengtsson B, Leske MC, Yang Z, Heijl A. Disc hemorrhages and treatment in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2008;115(11):2044-48.
18. Öhnel H, Bengtsson B, Heijl A. Making a correct diagnosis of glaucoma: Data from EMGT. *J Glaucoma* 2019; 28(10):859-64.

1.7.1.5 United Kingdom glaucoma treatment study (UKGTS)

UKTS è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in cieco, controllato con placebo, concepito per valutare la conservazione della funzione visiva in pazienti con OAG trattati con latanoprost 0,005% rispetto a quelli trattati con placebo. Sono stati arruolati 516 soggetti. L'outcome primario è stato verificare il tempo di deterioramento del campo visivo in 24 mesi di follow-up. Aumentare la frequenza di esecuzione dell'esame del campo visivo ha permesso di quantificare la progressione in quel determinato periodo di tempo.¹

Riepilogo dei risultati²⁻⁵:

- La PIO non trattata era $19,6 \pm 4,6$ e $20,1 \pm 4,8$ rispettivamente nel gruppo latanoprost e nel gruppo placebo.
- La riduzione media della PIO è stata di $3,8 \pm 4,0$ mmHg nel gruppo latanoprost e di $0,9 \pm 3,8$ mmHg nel gruppo placebo.
- Questo studio controllato versus placebo è l'unico che quantifica la conservazione del campo visivo mediante utilizzo di una singola molecola per abbassare la PIO nei pazienti affetti da OAG, in questo caso un analogo delle prostaglandine (PGA).
- La riduzione del 20% della PIO nel gruppo latanoprost, partendo da un valore basale di 19,6

mmHg, è stata associata a una conservazione significativa del campo visivo più a lungo termine rispetto al gruppo placebo (HR: 0,44).

- Il rischio di peggioramento era superiore del 7% se presente un valore elevato di PIO alla visita basale, del 59% se entrambi gli occhi del paziente erano affetti da glaucoma, e del 50% se il paziente, inizialmente, presentava emorragie della papilla ottica.
- Età del paziente e quadro perimetrico basale non erano associate al rischio di peggioramento.
- La progressione individuata è stata associata ad un peggioramento medio dell'indice MD di circa 1.6 dB.
- La qualità di vita si è mantenuta uguale tra i due gruppi di trattamento.
- Una riduzione più rapida dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche, misurato mediante esame OCT, era associata ad un maggior rischio di deterioramento del campo visivo.
- Il 25,6% dei pazienti del gruppo placebo ha raggiunto l'end-point finale di deterioramento del campo visivo a 24 mesi rispetto al 15,2% del gruppo latanoprost.
- L'associazione dei risultati del campo visivo e dell'OCT ha identificato in maniera più rapida il peggioramento rispetto all'utilizzo dei soli dati del campo visivo.

Bibliografia:

1. Lascaratos G, Garway-Heath DF, Burton R, et al. The United Kingdom Glaucoma Treatment Study: a multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled trial: baseline characteristics. *Ophthalmology* 2013;120:2540-45.
2. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:1295-1304.
3. Garway-Heath DR, Zhu H, Cheng Q, et al. Combining Optical Coherence Tomography With Visual Field Data to Rapidly Detect Disease Progression in Glaucoma: A Diagnostic Accuracy Study *Health Technol Assess* 2018 Jan;22(4):1-106.
4. Founti P, Bunce C, Khawaja AP, et al. Risk factors for visual field deterioration in the United Kingdom Glaucoma Treatment Study [published online ahead of print, 2020 Jun 12]. *Ophthalmology* 2020;S0161-6420(20)30527-3.
5. Jones L, Garway-Heath DF, Azuara-Blanco A, Crabb DP; United Kingdom Glaucoma Treatment Study Investigators. Are Patient Self-Reported Outcome Measures Sensitive Enough to Be Used as End Points in Clinical Trials?: Evidence from the United Kingdom Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology* 2019;126:682-89.

I.7.2 Studi di confronto fra “Trattamento e Non Trattamento” nella chiusura angolare

I.7.2.1 Studio ZAP

"Iridotomia periferica laser per la prevenzione della chiusura d'angolo: uno studio monocentrico, randomizzato e controllato"

Sono stati arruolati 899 soggetti Cinesi affetti da chiusura d'angolo primaria (PACS) non sottoposti ad alcun trattamento, rilevati tramite uno screening della popolazione. La PACS è stata definita come un contatto irido-trabecolare per almeno 180° in assenza di sinechie anteriori periferiche

(PAS) o aumento della PIO. Solamente un occhio è stato assegnato, in maniera randomizzata, al gruppo di trattamento mediante LPI mentre l'altro non è stato trattato.

È stato definito un outcome primario molteplice: formazione di PAS, aumento della PIO al di sopra di 24 mmHg o sviluppo di glaucoma.¹

Riepilogo dei risultati²⁻⁴:

- Dopo 6 anni, esisteva una differenza tra i gruppi di trattamento, ma la frequenza dei pazienti in cui si erano verificati eventi dell'outcome primario era molto bassa.
- Uno degli eventi dell'outcome primario si è verificato in 19 occhi trattati e in 36 occhi non trattati (p=0,0041).
- L' outcome primario si è verificato in 4.19 su 1000 occhi/anno nel gruppo dei trattati vs 7.97 su 1000 occhi/anno nel gruppo dei non trattati (rapporto di rischio 0,53; p=0,024).
- Sulla base dei risultati ottenuti, gli autori indicano che non è necessario eseguire una LPI profilattica in maniera routinaria. L'iridotomia è raccomandabile solo negli occhi ad alto rischio di chiusura d'angolo (vedere I.3, domanda 14).
- Non è chiaro se i risultati ottenuti in questo studio siano generalizzabili a popolazioni non cinesi.

Bibliografia:

1. He M, Jiang Y, Huang S, Chang DS, Munoz B, Aung T, Foster PJ, Friedman DS. Laser peripheral iridotomy for the prevention of angle closure: a single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019 Apr 20;393(10181):1609-18.
2. Jiang Y, Friedman DS, He M, Huang S, Kong X, Foster PJ. Design and methodology of a randomised controlled trial of laser iridotomy for the prevention of angle closure in southern China: the Zhongshan angle Closure Prevention trial. *Ophthalmic Epidemiol* 2010 Oct;17(5):321-32.
3. Congdon N, Yan X, Friedman DS, Foster PJ, van den Berg TJ, Peng M, Gangwani R, He M. Visual symptoms and retinal straylight after laser peripheral iridotomy: the Zhongshan Angle Closure Prevention Trial. *Ophthalmology* 2012 Jul;119(7):1375-82.
4. Jiang Y, Chang DS, Zhu H, Khawaja AP, Aung T, Huang S, Chen Q, Munoz B, Grossi CM, He M, Friedman DS, Foster PJ. Longitudinal changes of angle configuration in primary angle closure suspects: the Zhongshan Angle Closure Prevention Trial. *Ophthalmology* 2014 Sep;121(9):1699-1705.

I.7.3 Studi di confronto fra trattamenti differenti nell'angolo aperto

I.7.3.1 Advanced glaucoma intervention Study (AGIS)

Studio prospettico randomizzato multicentrico su pazienti affetti da POAG, non compensato dalla sola terapia farmacologica massimale tollerata. Sono stati selezionati 591 pazienti (789 occhi), suddivisi in modo randomizzato in due gruppi di trattamento:

1. ATT: trabeculoplastica argon laser, seguita da trabeculectomia, seguita da una seconda trabeculectomia
2. TAT: trabeculectomia, seguita da trabeculoplastica argon laser, seguita da una seconda trabeculectomia

Gli occhi inclusi nello studio dovevano avere una PIO costantemente ≥ 18 mmHg. Sono stati esclusi i pazienti con MD peggiore di -16 dB, in modo tale da estromettere pazienti con glaucoma avanzato. Il 30% dei pazienti presentava la patologia ad uno stadio precoce.¹

Riepilogo dei risultati²⁻⁹:

- Dopo 7 anni, la riduzione media della PIO è stata maggiore negli occhi assegnati allo schema di trattamento TAT, mentre la maggior probabilità cumulativa di fallimento del primo intervento è stata riscontrata nel gruppo ATT.
- Nei pazienti afro-americani la percentuale di occhi con peggioramento dell'acuità visiva o del campo visivo era minore con la sequenza ATT rispetto a quella TAT. La trabeculectomia effettuata come primo intervento ha rallentato il peggioramento del danno glaucomatoso in maniera più efficace nei pazienti bianchi Europei.
- Dopo trabeculectomia, il rischio di insorgenza di cataratta a 5 anni era superiore (78%).
- Fattori di rischio associati ad un peggioramento della patologia sono stati: età avanzata, visite di follow-up maggiormente distanziate ed un numero superiore di interventi.
- Le fluttuazioni della PIO sono state un fattore di rischio per il deterioramento del campo visivo solamente nei pazienti con valori pressori medi bassi.
- I pazienti più giovani e quelli con valori tonometrici più elevati, prima dell'intervento, hanno presentato un rischio maggiore di fallimento sia della trabeculoplastica laser che della trabeculectomia.
- La tecnica chirurgica di esecuzione della trabeculectomia è stata modificata durante il periodo di studio. Prima del 1990, non venivano utilizzati i farmaci antimetaboliti durante l'intervento. Dopo il 1990, è stato utilizzato il 5-fluorouracile nella gestione post-operatoria della bozza filtrante. Dal 1991 in poi, veniva eseguita l'applicazione di mitomicina-C intra-operatoria.
- In un'analisi post-hoc su pazienti con almeno 6 anni di follow-up, gli occhi con PIO media >17,5 mmHg oltre i primi 3 semestri di osservazione mostravano un peggioramento del campo visivo in modo più frequente rispetto agli occhi con PIO <14 mmHg. Gli occhi con PIO <18 mmHg nel 100% delle visite non mostravano un peggioramento della media dei difetti perimetrici (intesi come MD), che si verificava, invece, negli occhi con controllo tonometrico non ottimale.⁹

Bibliografia:

1. Brown RH, Lynch M, Leef D, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS).1. Study Design and Methods and Base-Line Characteristics of Study Patients. *Controlled Clinical Trials* 1994;15(4):299-325.
2. Ederer F, Gaasterland DA, Dally LG, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race: 10-year results. *Ophthalmology* 2004;111(4):651-64.
3. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) investigators: 6. effect of cataract on visual field and visual acuity. *Arch Ophthalmol* 2000;118(12):1639-52.
4. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) investigators: 9. Comparison of glaucoma outcomes in black and white patients within treatment groups. *Am J Ophthalmol* 2001;132(3):311-20.
5. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) investigators: 8. Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1771-79.
6. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004;111(9):1627-35.
7. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology* 2008;115(7):1123-9 e3.

8. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) investigators: 11. Risk factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002;134(4):481-98.
9. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) investigators: 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):429-40.

I.7.3.2 Collaborative initial glaucoma treatment study (CIGTS)

Lo scopo è stato quello di valutare quale sia l'approccio terapeutico iniziale migliore tra terapia farmacologica e chirurgia filtrante nei soggetti con nuova diagnosi di glaucoma ad angolo aperto. I pazienti con OAG avanzato non sono stati inclusi nello studio.

Si tratta di una sperimentazione clinica randomizzata su 607 pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto di nuova diagnosi assegnati ad un trattamento iniziale con terapia farmacologica oppure ad uno chirurgico (trabeculectomia con o senza applicazione di 5-fluorouracile).

È stato impiegato un algoritmo per determinare lo specifico obiettivo pressorio per ogni singolo occhio. Le principali variabili studiate sono state il peggioramento del danno perimetrico e la qualità di vita correlata. Le variabili secondarie consistevano in acuità visiva, valore della PIO, sviluppo di cataratta.

I criteri di inclusione potrebbero aver permesso il reclutamento anche di pazienti con sola ipertensione oculare e quindi con basso rischio di peggioramento.¹

Riepilogo dei risultati²⁻¹⁰:

- La riduzione della PIO è stata maggiore nel gruppo sottoposto a chirurgia filtrante (48%; PIO media post trattamento 14-15 mmHg) rispetto al gruppo in trattamento farmacologico (35%; PIO media post trattamento 17-18 mmHg).
- Nei primi anni, il peggioramento perimetrico rispetto a tutti i soggetti è stato modesto e analogo in entrambi i gruppi. Dopo 8 anni il 21% dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico ed il 25% di quelli in terapia farmacologica mostrava un peggioramento, definito come peggioramento dell'indice perimetrico MD di 3 dB.
- Dopo aver normalizzato i dati a seconda dei fattori di rischio individuali, si è osservato che a variazioni della PIO maggiori erano associate ad un valore dell'indice MD significativamente peggiore dopo 3 e fino a 9 anni di trattamento farmacologico; questa osservazione non è stata confermata nel gruppo trattato chirurgicamente.
- La qualità di vita è stata inizialmente migliore nei pazienti in trattamento farmacologico, ma all'ultima visita di follow-up non sono state riscontrate differenze fra i due gruppi. La preoccupazione di diventare ciechi è stata segnalata dal 50% dei partecipanti allo studio durante la visita basale, ma è diminuita, in entrambi i gruppi di trattamento, al 25% e rimasta tale fino al termine della sperimentazione.
- L'1.1% dei pazienti sottoposti a chirurgia ha sviluppato un'endofthalmite dopo 5 anni.
- L'incidenza di facoemulsificazione della cataratta nel gruppo dei pazienti trattati chirurgicamente è risultata significativamente maggiore (più del doppio) rispetto a quelli in terapia farmacologica.
- Nel 13% dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico è stata osservata una riduzione dell'escavazione papillare cui non corrispondeva un miglioramento della funzione visiva.
- I fattori di rischio per la progressione differivano sulla base del gruppo di trattamento. I pazienti con difetti perimetrici più avanzati alla visita basale avevano un rischio di peggioramento ridotto se trattati chirurgicamente in prima istanza; ma il deterioramento del campo visivo dei soggetti operati che presentavano anche il diabete è stato più rapido rispetto a quelli che hanno eseguito un trattamento farmacologico. Una progressione perimetrica più rapida

è stata osservata nei soggetti con scarsa aderenza alla terapia del gruppo sottoposto a farmaci.

- I fattori di rischio per il peggioramento della malattia includevano valori di PIO iniziali elevati, danni perimetrici avanzati ed un minor livello di istruzione.

Bibliografia:

1. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology* 1999;106(4):653-62.
2. 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* 2001;108(11):1943-53.
3. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, et al. Cataract extraction in the collaborative initial glaucoma treatment study: incidence, risk factors, and the effect of cataract progression and extraction on clinical and quality-of-life outcomes. *Arch Ophthalmol* 2006;124(12):1694-1700.
4. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, et al. Factors associated with intraocular pressure before and during 9 years of treatment in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology* 2008;115(6):927-33.
5. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology* 2009;116(2):200-07.
6. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, et al. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology* 2011;118(9):1766-73.
7. Janz NK, Wren PA, Lichter PR, et al. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: interim quality of life findings after initial medical or surgical treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108(11):1954-65.
8. Zahid S, Musch DC, Niziol LM, Lichter PR. Risk of endophthalmitis and other long-term complications of trabeculectomy in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Am J Ophthalmol* 2013;155(4):674-80, 80.e1.
9. Parrish RK, Feuer WJ, Schiffman JC, Lichter PR, Musch DC & CIGTS Optic Disc Study Group. Five-year follow-up optic disc findings of the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2009;147(4):717-24.e1.
10. Newman-Casey PA, Niziol LM, Gillespie BW, Janz NK, Lichter PR, Musch DC. The association between medication adherence and visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology* 2020;127(4):477-483.

I.7.3.3 Studio LiGHT

Trabeculoplastica laser selettiva (SLT) versus colliri per il trattamento di prima linea dell'ipertensione oculare e del glaucoma primario ad angolo aperto (LiGHT): studio multicentrico randomizzato controllato.

Sono stati arruolati 718 pazienti con nuova diagnosi di OHT o POAG, randomizzati a uno dei due percorsi di trattamento, "laser-1st" o "drops-1st". Gli occhi nel gruppo di trattamento SLT "laser-1st" hanno subito fino a due procedure SLT prima della terapia farmacologica, se necessaria. Il trattamento si è basato nell'impostare valori pressori da raggiungere sulla base della gravità della patologia e della PIO pre-trattamento. Il rafforzamento del trattamento è

avvenuto secondo rigorosi criteri oggettivi. L'outcome primario era la qualità della vita correlata alla salute calcolata mediante il questionario EQ-5D a 3 anni. L'obiettivo pressorio è stato portato a valori superiori se non si verificava un peggioramento della malattia. Circa la metà dei partecipanti allo studio era affetto da OHT, l'altra metà da glaucoma allo stadio iniziale.¹

Riepilogo dei risultati¹⁻⁵:

- Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda la qualità di vita correlata allo stato di salute.
- Dopo 3 anni il 74% dei soggetti appartenenti al gruppo "laser-1st" ha mantenuto la pressione entro il valore target fissato senza utilizzo di farmaci, non è stata eseguita nessuna trabeculectomia (0 vs 11) e la progressione della malattia è risultata minore rispetto ai pazienti del gruppo "drops-1st".
- L' SLT è risultata essere sicura ed economica rispetto all'utilizzo della terapia farmacologica.
- L'SLT potrebbe essere proposta in maniera routinaria a tutti i pazienti con nuova diagnosi di POAG/OHT.

Bibliografia:

1. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, Ambler G, Bunce C, Wormald R, Nathwani N, Barton K, Rubin G, Morris S, Buszewicz M. Selective laser trabeculectomy versus drops for newly diagnosed ocular hypertension and glaucoma: the LiGHT RCT. *Health Technol Assess* 2019 Jun;23(31):1-102.
2. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, Ambler G, Bunce C, Wormald R, Nathwani N, Barton K, Rubin G, Buszewicz M; LiGHT Trial Study Group. Selective laser trabeculectomy versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2019 Apr 13;393(10180):1505-16.
3. Konstantakopoulou E, Gazzard G, Vickerstaff V, Jiang Y, Nathwani N, Hunter R, Ambler G, Bunce C; LiGHT Trial Study Group. The Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) trial. A multicentre randomised controlled trial: baseline patient characteristics. *Br J Ophthalmol*. 2018 May;102(5):599-603.
4. Ang GS, Fenwick EK, Constantinou M, et al. Selective laser trabeculectomy versus topical medication as initial glaucoma treatment: the glaucoma initial treatment study randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(6):813-821.
5. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, et al. Selective laser trabeculectomy versus drops for newly diagnosed ocular hypertension and glaucoma: the LiGHT RCT. *Health Technol Assess* 2019;23:1-102.

I.7.4 Studi per il confronto di trattamenti differenti nella chiusura d'angolo

I.7.4.1 Efficacia dell'estrazione precoce del cristallino per il trattamento del glaucoma primario ad angolo chiuso (EAGLE)

EAGLE è uno studio clinico prospettico, multicentrico, randomizzato, concepito per confrontare l'efficacia, la sicurezza e il rapporto costo-efficacia dell'iridotomia laser periferica (LPI) con l'estrazione del cristallino trasparente come trattamento iniziale nella PAC e PACG. I pazienti inclusi avevano un'età superiore ai 50 anni, diagnosi di PAC con valori tonometrici al di sopra dei 30 mmHg o PACG e non presentavano cataratta. Sono stati randomizzati 419 pazienti, di cui 208 hanno eseguito estrazione del cristallino e 211 iridotomia laser periferica, per un follow-up di 3 anni. L'obiettivo

primario dello studio includeva un'analisi della qualità di vita, valutata con il questionario European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D), i valori tonometrici e il rapporto costo-beneficio valutato a 3 anni dai trattamenti.¹

Riepilogo dei risultati²⁻⁴:

- Questo studio supporta l'estrazione precoce del cristallino come trattamento di prima linea per PACG e PAC con livelli tonometrici elevati. A 36 mesi, i risultati mostrano un vantaggio limitato ma indiscutibile dell'intervento chirurgico rispetto al trattamento laser per tutti gli obiettivi primari considerati.
- Il risultato medio dello stato di salute misurato tramite EQ-5D (intervallo 0; 1) dopo l'estrazione del cristallino era 0,052, più alto rispetto a quello ottenuto dopo LPI.
- Il valore pressorio medio è risultato inferiore di 1.18 mmHg dopo estrazione del cristallino rispetto a quello dopo trattamento laser (i medici potevano arbitrariamente rafforzare il trattamento al fine di raggiungere l'obiettivo pressorio).
- Trattamenti aggiuntivi con farmaci o mediante chirurgia filtrante sono stati necessari per il controllo della PIO in un numero significativamente superiore di soggetti del gruppo dell'iridotomia periferica rispetto a quello dell'estrazione del cristallino.
- L'incremento del rapporto costo-beneficio è risultato superiore per l'estrazione precoce del cristallino rispetto all'iridotomia laser (calcolato sulla base di un sottogruppo di soggetti trattati nel Regno Unito; non ha indicato differenze significative in altre ambientazioni)
- I pazienti sottoposti a estrazione del cristallino hanno ottenuto l'emmetropia (refrazione finale media 0,08 diottrie) mentre quelli assegnati al trattamento laser hanno mantenuto un difetto visivo ipermetropico (0,92 diottrie).
- Il deficit del campo visivo è rimasto simile nei due gruppi a 3 anni dal trattamento.
- L'estrazione del cristallino può causare la perdita di cellule endoteliali; lo studio EAGLE non ha considerato questa variabile.
- I pazienti inclusi nello studio presentavano una PAC con livelli tonometrici superiori a 30 mmHg (una minoranza di pazienti) oppure PACG senza difetti perimetrici avanzati. Per questo motivo i risultati ottenuti non sono esplicitivi di tutti i casi di PAC o PACG.
- In questo studio gli interventi sono stati eseguiti da chirurghi esperti. L'estrazione del cristallino per il trattamento della chiusura d'angolo può essere tecnicamente impegnativa.

Bibliografia:

1. Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, et al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2016;388:1389-97.
2. Traverso CE. Clear-lens extraction as a treatment for primary angle closure. *The Lancet* 2016;388:1352-54.
3. Javanbakht M, Azuara-Blanco A, Burr JM, Ramsay C, Cooper D, Cochran C, Norrie J, Scotland G. Early lens extraction with intraocular lens implantation for the treatment of primary angle closure glaucoma: an economic evaluation based on data from the EAGLE trial. *BMJ Open*. 2017.13;7:e013254.
4. Day AC, Cooper D, Burr J, et al. Clear lens extraction for the management of primary angle closure glaucoma: surgical technique and refractive outcomes in the EAGLE cohort. *Br J Ophthalmol* 2018;102(12):1658-62.

I.8 Rapporto costo-beneficio nella cura del glaucoma

È importante tenere in considerazione il rapporto costo-beneficio nella scelta degli interventi per la cura del glaucoma.

I.8.1 Diagnosi e screening per il glaucoma

Non esistono revisioni sistematiche della letteratura o studi che dimostrino una possibile correlazione diretta o indiretta tra screening per il glaucoma e difetti del campo visivo, diminuzione dell'acuità visiva, danno al nervo ottico, pressione intraoculare o aspetti relativi alla patologia riportati dal paziente. Anche alcuni modelli di simulazione economica di costo-efficacia dello screening arrivano a risultati inconcludenti ed incerti. Manca evidenza sul fatto che interventi quali l'addestramento degli operatori migliori il reperimento opportunistico di nuovi casi.

I.8.2 Efficienza clinica ed economica dei test diagnostici usati per lo screening, la diagnosi ed il monitoraggio del glaucoma

Sebbene esistano numerosi studi comparativi sulla diagnostica, non vi sono evidenze che suggeriscano quale test o quale combinazione di test possa migliorare, a un costo sostenibile, i risultati per il paziente. Gli studi incentrati sull'accuratezza diagnostica dei test per il glaucoma presentano un alto grado di variabilità nella progettazione ed una qualità non ottimale. Inoltre, il costo varia a seconda dei diversi sistemi sanitari nazionali o regionali.

I.8.3 Efficacia del trattamento del glaucoma e dell'ipertensione oculare per prevenire le disabilità visive

È presente evidenza scientifica di alta qualità che dimostra come il trattamento sia in grado di ridurre la pressione intraoculare e diminuire il rischio di sviluppo o il peggioramento della malattia glaucomatosa rispetto al "non trattamento". Basandosi su modelli di simulazione economica svolti negli Stati Uniti, Gran Bretagna, Olanda e Cina il trattamento del glaucoma sembra essere economicamente conveniente rispetto a "non trattare". Permane incertezza sul rapporto costi-benefici nel trattamento dei soggetti ipertesi oculari.^{1,7-9}

Commento:

Tutti i modelli di simulazione pubblicati basano i loro risultati sulle caratteristiche dei partecipanti arruolati negli studi randomizzati controllati (RCT); in questo modo potrebbero non essere incluse tutte le importanti variabili presenti nella popolazione generale e nella pratica clinica quotidiana. In aggiunta, gli RCT possono dare un'impressione ottimistica degli esiti se confrontati con la "vita reale", caratterizzata da minor collaborazione ed adesione da parte sia dei pazienti che dei medici nel mettere in pratica linee guida e protocolli terapeutici. Poiché i dati riguardanti la disabilità visiva causata dal glaucoma sono limitati, le stime sull'incidenza della cecità negli studi basati su modelli di simulazione sono variabili. Analogamente i dati sui valori di utilità e l'influenza della gravità del glaucoma sullo stato di salute generale sono limitati. I dati osservazionali retrospettivi sono incompleti e selettivi.

Al momento non sono disponibili dati affidabili e “realistici” (preferibilmente provenienti da grandi studi clinici randomizzati o studi di coorte prospettici su “pazienti abituali”).

I.8.4 Pratiche per il follow-up e modelli di trattamento

Non esiste una solida evidenza circa schemi ottimali per monitorare i pazienti con glaucoma o ipertensione oculare (ad esempio frequenza e tempistiche delle visite, strumenti da utilizzare per rilevare un peggioramento). Alcuni studi clinici retrospettivi e modelli di simulazione suggeriscono come un trattamento più intenso possa consentire visite di controllo meno frequenti in pazienti con ipertensione oculare o malattia stabile. È stato indicato che visite più frequenti nei primi due anni dalla diagnosi possano essere convenienti.

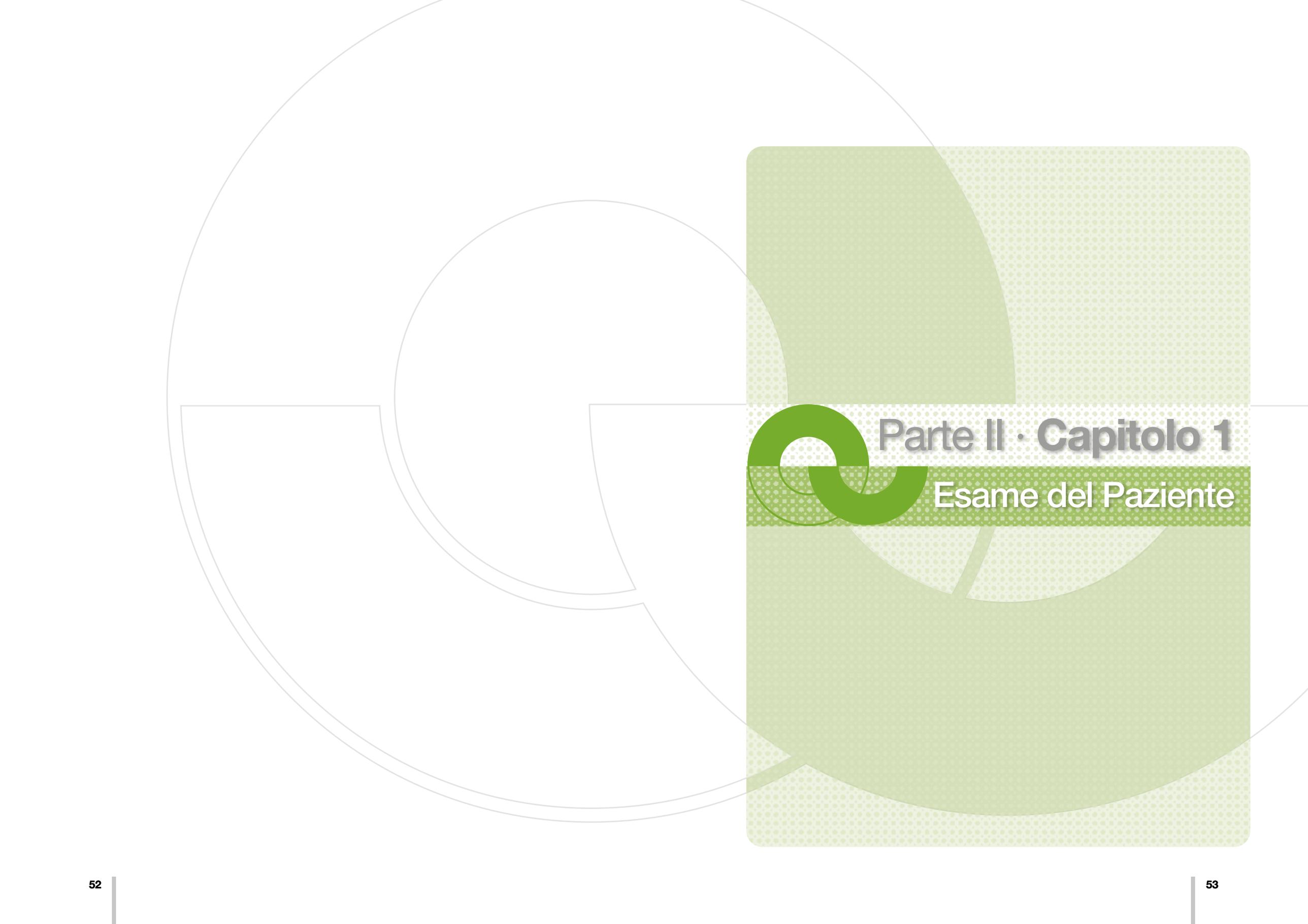
I.9 Terminologia, classificazione e definizioni

La classificazione e le definizioni delle malattie sono necessariamente arbitrarie. Un consenso può essere raggiunto solamente se queste sono accettabili dalla maggior parte degli oftalmologi sia da un punto di vista teorico che pratico. Esistono delle condizioni per cui una classificazione il più precisa possibile risulti particolarmente ostica, come, ad esempio, i disturbi congeniti associati ad altre anomalie.

Nella gestione del paziente devono essere considerate le seguenti caratteristiche:

1. Anatomia/Struttura (vedere II.1)
Angolo aperto, angolo chiuso, papilla ottica, ecc.
per esempio segni clinici, pseudoesfoliazione, dispersione di pigmento
2. Funzione (vedere II.1.4) ad esempio campo visivo
3. Livello di pressione intraoculare (vedere II.1)
 - 3.1. A quale diagnosi viene effettuata (vedere II.2)
 - 3.2. Obiettivo pressorio (vedere II.3.3)
 - 3.3. Condizioni generali: aspettativa di vita, comorbidità
4. Causa identificabile

Glaucoma primario ad angolo aperto è una patologia oculare cronica, progressiva, irreversibile, in grado di causare cecità, che determina un danno a livello del bordo neuroretinico papillare e dello strato delle fibre nervose con conseguenti difetti del campo visivo. L'aspetto dell'angolo iridocorneale risulta normale ed i principali fattori di rischio comprendono il livello della PIO e l'età avanzata. La disabilità visiva viene solitamente prevenuta da una diagnosi ed un trattamento precoci. Vedere II.2.2



Parte II · Capitolo 1
Esame del Paziente



II.1.1 Pressione intraoculare (PIO) e tonometria

La pressione intraoculare (PIO) nella popolazione ha una distribuzione approssimativamente normale, con la curva di normalità asimmetricamente inclinata verso destra. Nella popolazione adulta sana la PIO media stimata è di circa 15-16 mmHg, con una deviazione standard di circa 3.0 mmHg. Generalmente, è definita "normale" una PIO al di sopra di due deviazioni standard rispetto alla normalità, ovvero 21 mmHg, e qualsiasi valore superiore viene considerato elevato. Tuttavia, qualsiasi valore soglia assegnato in maniera arbitraria di PIO è una falsa misura per distinguere un soggetto sano da uno malato. Il livello di PIO è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo e il peggioramento del glaucoma (vedere II.3.3)

Le variazioni di PIO diurne nei pazienti glaucomatosi possono essere considerevoli e risultano maggiori rispetto ai soggetti sani. In pazienti selezionati può essere utile controllare la PIO in momenti diversi della giornata.

II.1.1.1 Metodi di misurazione (tonometria)

Il principio della tonometria si basa sulla relazione tra la pressione esistente all'interno dell'occhio e la forza necessaria a deformare il profilo naturale della cornea di una determinata quantità. Le proprietà biomeccaniche della cornea, quali spessore ed elasticità, possono influenzare le misurazioni della PIO (Tabella 1.1). I tonometri possono essere a contatto o non a contatto. Alcuni strumenti disponibili in commercio sono portatili.

Tabella 1.1 Influenza delle condizioni corneali, dello spessore corneale centrale e del film lacrimale sui valori di PIO misurati con il tonometro ad appianazione di Goldmann

Caratteristica corneale	Lettura tonometrica erroneamente alta	Lettura tonometrica erroneamente bassa
Cornea centrale sottile		x
Cornea centrale spessa	x	
Edema epiteliale		x
Film lacrimale eccessivo		x
Film lacrimale insufficiente	x	
Chirurgia refrattiva corneale*		x

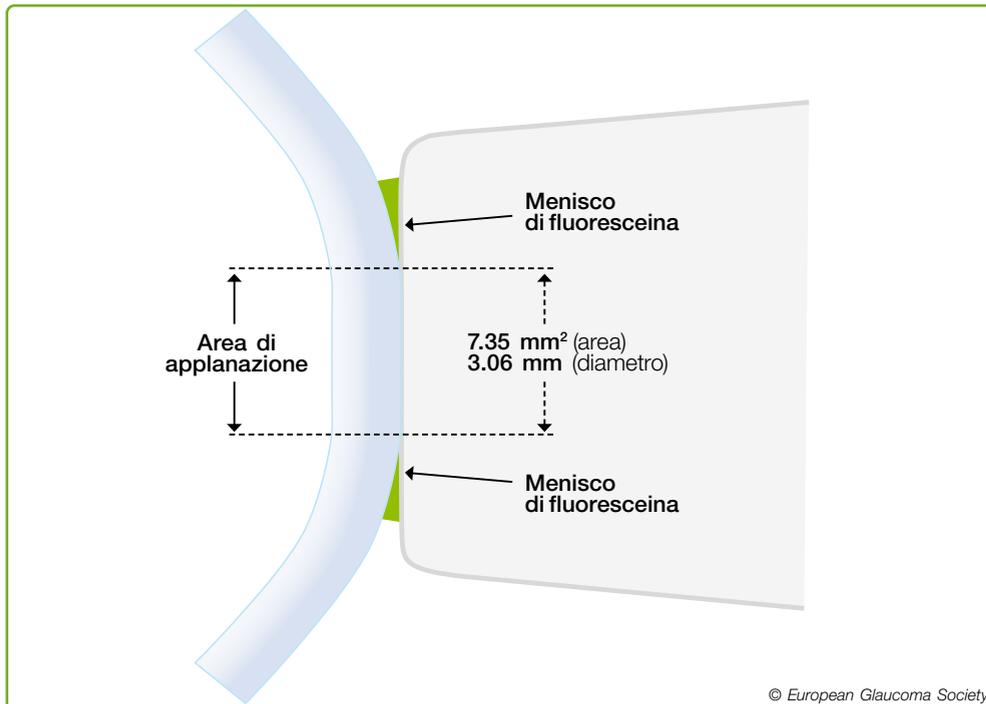
* La chirurgia refrattiva corneale altera le letture tonometriche poiché modifica lo spessore, la curvatura e la struttura della cornea

II.1.1.1 Tonometria ad appianazione di Goldmann (GAT)

Lo strumento più frequentemente utilizzato e considerato il "gold standard" nella pratica clinica è il tonometro ad appianazione di Goldmann (GAT), montato su lampada a fessura. La metodica prevede l'illuminazione della testa bi-prismatica del tonometro con una luce blu cobalto. Il prisma è utilizzato per appiattire la cornea dopo applicazione di anestesia topica e di fluoresceina nel film lacrimale. La manopola graduata presente sul lato dello strumento viene quindi ruotata finché i margini interni dei due semi-cerchi di lacrime fluorescenti, visualizzati attraverso ciascun prisma, entrano in contatto (Fig. II.1.1).

Problemi potenziali nell'utilizzo del tonometro di Goldmann riguardano il rischio di malattie trasmissibili in conseguenza al contatto tra il film lacrimale e la cornea. Disinfezione chimica e testine usa e getta vengono impiegate con l'intento di ridurre tale rischio. La calibrazione del tonometro deve essere verificata regolarmente secondo le istruzioni del produttore. Errori di misurazione associati al tonometro di Goldmann possono essere dovuti all'impiego di una tecnica non corretta (Fig. II.1.2) e alla variabilità biologica della cornea e dell'occhio del soggetto esaminato, manovra di Valsalva, pazienti che trattengono il respiro, strizzano le palpebre, il tocco delle palpebre da parte dell'esaminatore o la presenza di una cravatta stretta possono essere causa di letture tonometriche erroneamente aumentate. Il tonometro di Perkins è una versione portatile della GAT. È necessario eseguire regolarmente una sterilizzazione dei prismi della GAT.

Tonometria ad appianazione di Goldmann.



© European Glaucoma Society

Figura II.1.1 Quando si verifica il contatto tra il prisma (destra) e la cornea, il menisco di lacrima colorata è osservabile attraverso il prisma.

Corretto allineamento dei semicerchi di fluoresceina

A	Cornea normale	Cornea astigmatica		
B				
	Letture sulla scala graduata	Maggiore della PIO Minore della PIO		
C				
	Centratura	Corretta	Corretta	Non corretta
	Semicerchi	Troppo spessi	Troppo sottili	Corretti
	Letture sulla scala graduata	Erroneamente bassa	Erroneamente alta	Non attendibile

© European Glaucoma Society

Figura II.1.2 Tecnica corretta (A): il prisma è correttamente allineato al centro della cornea e la pressione applicata viene modulata fino a che la parte interna dei semicerchi entri in contatto. Qualora la misura venga presa prima che i semicerchi siano correttamente allineati come in (A), la pressione di appianazione non corrisponderà alla PIO, come mostrato nel riquadro (B). Un allineamento non corretto può accompagnarsi ad una quantità inadeguata di fluoresceina, aggiungendo errore su errore (C).

Nota: In caso di astigmatismo elevato o irregolare sono opportune delle correzioni. Un'opzione è di ottenere 2 misurazioni, la prima con il biprisma in posizione orizzontale e la seconda in posizione verticale e ricavarne la media. Un'altra possibilità per correggere astigmatismi regolari > 3 D consiste nell'allineare il segno rosso presente sul prisma con l'asse del cilindro negativo.

II.1.1.1.2 Tonometri alternativi (in ordine alfabetico) (vedere anche I.3, domanda 2)

Una lista completa di tutte le tecniche disponibili esula dallo scopo delle linee guida.

Dynamic contour tonometry (DCT o Pascal)

Questo strumento montato su lampada a fessura presenta un cilindretto dal profilo concavo contenente un sensore di pressione miniaturizzato. Sia il valore di PIO che un punteggio di qualità della misurazione vengono mostrati su di un display digitale. Questa tecnica è considerata essere meno influenzata dallo spessore corneale centrale rispetto alla GAT. La DCT, inoltre, valuta l'ampiezza della pulsazione oculare (Ocular Pulse Amplitude, OPA), ovvero la differenza tra la PIO media sistolica e diastolica.

Tonometria non-contact (NCT)

Nella tonometria non a contatto, o tonometria a soffio, l'apice corneale viene deformato per mezzo di un getto d'aria pulsato, sfruttando quindi lo stesso principio di funzionamento del tonometro di Goldmann. I vantaggi includono la velocità, la non necessità di anestesia topica e l'assenza di contatto diretto con l'occhio. Esistono numerosi modelli disponibili sul mercato. Alcuni pazienti trovano il soffio d'aria fastidioso. È consigliabile registrare una media di più misurazioni della pressione per ogni occhio esaminato.

Ocular Response Analyser (ORA) e 7CR

Questo strumento sfrutta un sistema a soffio d'aria e registra due misurazioni di appianazione della cornea, una mentre essa muove verso l'interno spinta dal soffio e l'altra quando ritorna verso la posizione originaria. La media di questi due valori fornisce una misurazione correlabile con la GAT. La differenza delle due misure è chiamata isteresi, un indicatore delle proprietà di smorzamento viscoelastico delle deformazioni del tessuto corneale. Le due misurazioni di appianazione forniscono le basi per due nuovi parametri aggiuntivi: la PIO compensata per le caratteristiche corneali (IOPCC) e il fattore di resistenza corneale. Il valore di IOPCC è meno influenzato dalle proprietà corneali. È raccomandabile registrare una media di diverse misurazioni di buona qualità per ciascun occhio preso in esame.

Tonometro Corvis ST

Il Corvis ST è un tonometro a soffio d'aria combinato con una Scheimpflug camera ad alta velocità che registra la deformazione corneale durante il soffio d'aria. I risultati includono una PIO non corretta ed una PIO corretta sulla base della biomeccanica e dello spessore corneale centrale.

Rebound tonometry

Il tonometro rebound (iCare) è uno strumento portatile e di facile utilizzo. Sebbene sia a contatto, non necessita di anestesia topica e la punta monouso minimizza il rischio infettivo. Lo strumento processa il movimento di rimbalzo di una sottile sonda che impatta contro la cornea; più elevato è il valore della PIO, minore è la durata del contatto e maggiore il rimbalzo e viceversa. Il risultato è ottenuto dalla media di sei misurazioni. Questo strumento può essere particolarmente utile nei bambini. È disponibile una versione, iCare Home, ideata per l'auto-misurazioni del tono.

Tono-Pen

Si tratta di un tonometro portatile basato su di una punta che entrando in contatto con una piccola area corneale (è raccomandata la zona centrale) ne determina l'appianazione/indentazione. È necessaria anestesia topica. Lo strumento mostra la media di quattro misurazioni attendibili ed il relativo errore standard.

Sia iCare che Tono-Pen sono utili in pazienti con patologie corneali ed irregolarità della superficie oculare grazie al fatto che durante la misurazione è necessaria solamente una piccola area di contatto.

II.1.1.1.3 Autotonometria

L'autotonometria (ad es. con iCare Home) può essere utile in alcune circostanze. Tuttavia, non può sostituire le misurazioni della PIO effettuate in ambito ambulatoriale.

II.1.1.2 Pressione intraoculare e spessore corneale centrale (vedere anche I.3, domanda 4)

Lo spessore corneale centrale (central corneal thickness, CCT) influenza le misurazioni della GAT (Tabella 1.1). Gli algoritmi di correzione della PIO basati sulla CCT non sono validati e dovrebbero essere evitati. Esistono diversi metodi per misurare la CCT. La distribuzione normale (media \pm DS) della CCT misurata mediante tecnologia ad ultrasuoni è $540 \pm 30 \mu\text{m}$. Le variazioni della CCT dopo la chirurgia refrattiva corneale rendono difficile l'interpretazione delle letture tonometriche. La registrazione dei valori di CCT e PIO preoperatori è utile per gestire i pazienti indirizzati a chirurgia refrattiva.

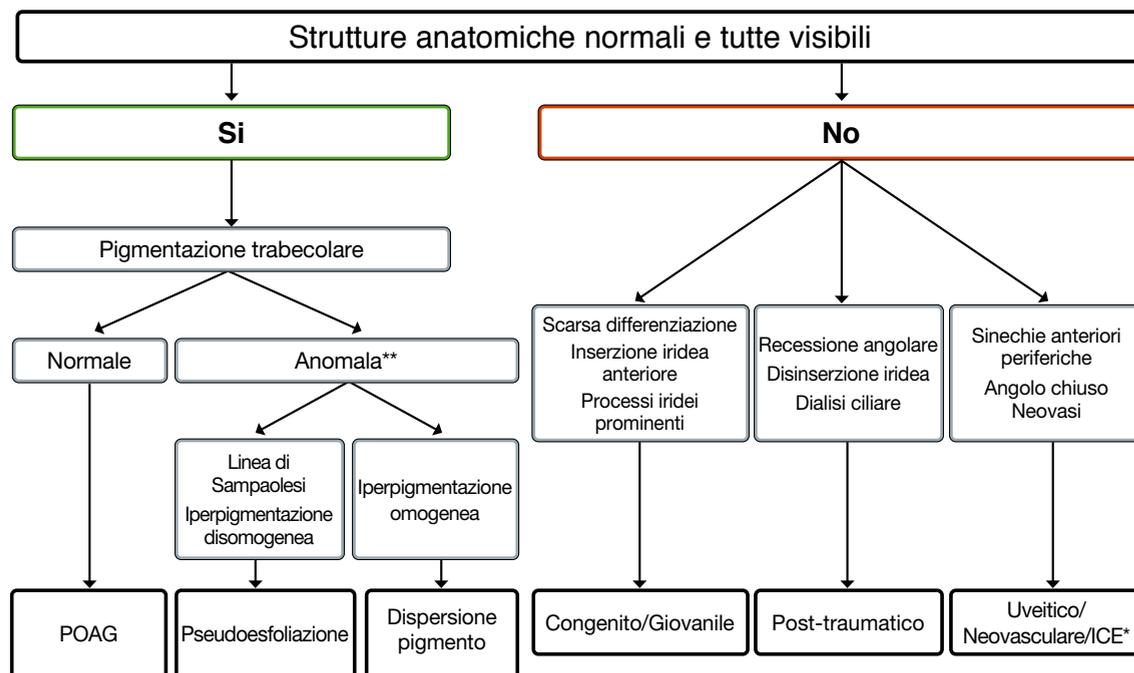
II.1.2 - Gonioscopia

La gonioscopia è un esame essenziale per la valutazione dei pazienti con glaucoma sospetto o conclamato (vedere FC II e I.3).

Lo scopo della gonioscopia è quello di esaminare l'angolo iridocorneale. L'esame è basato sull'identificazione dei punti di repere angolari e deve sempre considerare almeno i seguenti elementi:

- Livello dell'inserzione iridea, sia apparente senza indentazione corneale che reale dopo indentazione
- Forma del profilo periferico dell'iride, piatto, convesso o concavo
- Ampiezza dell'angolo irido-corneale a livello dell'iride periferica e della cornea
- Grado, tipologia e distribuzione della pigmentazione del trabecolato
- Aree di apposizione iridotrabecolare o presenza di sinechie

FC II – Gonioscopia diagnostica del glaucoma ad angolo aperto



* Sindrome irido-corneale endoteliale

** L'iperpigmentazione è possibile anche in caso, pregresso trauma, infiammazione, trattamento laser dell'iride

II.1.2.1 Anatomia

II.1.2.1.1 Punti di repere

Linea di Schwalbe: si tratta di una condensazione di collagene della membrana di Descemet che segna il confine tra il trabecolato e l'endotelio corneale; appare come una sottile linea traslucida. La linea di Schwalbe può essere prominente e spostata in senso anteriore (embriotoxon posteriore) o può essere sede di abbondante pigmentazione. Una linea di Schwalbe pigmentata può essere confusa con il trabecolato, in modo particolare quando l'iride è convessa e l'angolo stretto. Il metodo di identificazione del "corneal wedge" è utile per distinguere le differenti strutture riconoscendo in modo affidabile la linea di Schwalbe.

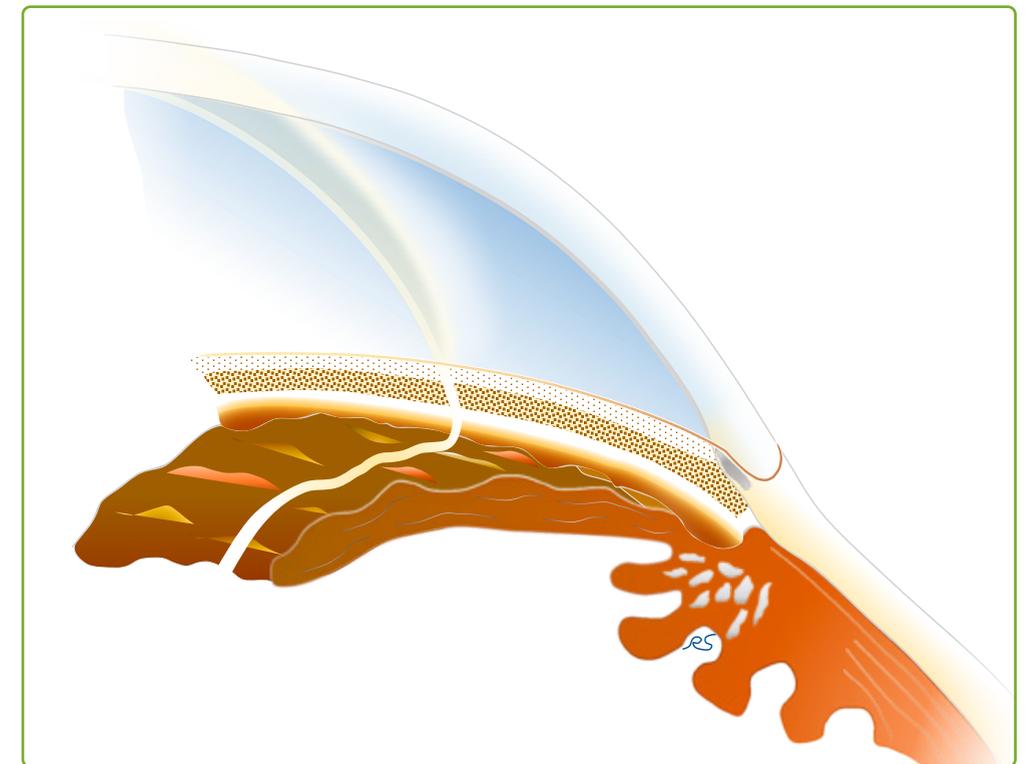


Figura II.1.3 Il metodo di identificazione del "corneal wedge" è una tecnica gonioscopica che aiuta l'esaminatore a riconoscere la linea di Schwalbe nei pazienti in cui il margine anteriore del trabecolato risulta di difficile visualizzazione, a causa della mancanza o dell'eccessiva pigmentazione. Posizionando una sottile fessura di luce sulla cornea periferica, il punto in cui i riflessi anteriore e posteriore della sezione ottica corneale si incontrano identifica la linea di Schwalbe.

Trabecolato: si estende posteriormente dalla linea di Schwalbe allo sperone sclerale. Adiacente alla linea di Schwalbe si localizza il trabecolato non funzionante, che si fonde con quello posteriore, funzionante e generalmente pigmentato. Le maggiori difficoltà concernenti l'esame di quest'area riguardano la differenziazione fra aspetti normali e patologici (in particolare per quanto riguarda la pigmentazione), vasi sanguigni e processi iridei. La gonioscopia con indentazione ("dinamica") è utile per rendere visibile il trabecolato nei casi di chiusura angolare.

Canale di Schlemm: si trova anteriormente allo sperone sclerale e fisiologicamente non è distinguibile, anche se può essere visualizzato se contenente sangue. Un reflusso ematico proveniente dalle vene episclerali può verificarsi nei casi di fistole carotido-cavernose, nella sindrome di Sturge Weber, nella compressione venosa, nell'ipotonia, nell'anemia a cellule falciformi o per effetto della suzione da parte della lente da gonioscopia durante l'esecuzione dell'esame stesso.

Sperone sclerale: struttura di colore bianco, localizzata tra il trabecolato pigmentato ed il corpo ciliare.

Banda ciliare e radice iridea: l'inserzione dell'iride è comunemente situata sulla faccia anteriore del corpo ciliare, sebbene il punto in cui questa avviene sia variabile. La banda ciliare può essere ampia, come nella miopia, nell'afachia o in seguito a traumi; oppure stretta o assente come nell'ipermetropia e in caso di inserzione anteriore dell'iride.

Pigmentazione: il pigmento si trova soprattutto sulla trama posteriore del trabecolato. È visibile negli adulti, raramente prima della pubertà, e l'estensione può essere altamente variabile. Le più comuni condizioni associate ad una densa pigmentazione sono: sindrome esfoliativa (PXF), sindrome da dispersione di pigmento (PDS), pregressi traumi, pregresso trattamento laser dell'iride, uveite e pregresso attacco acuto di chiusura angolare.

II.1.2.1.2 Altre caratteristiche anatomiche

Vasi sanguigni: sono spesso presenti nell'angolo iridocorneale normale di soggetti con iride di colore azzurro. Caratteristicamente hanno un orientamento radiale o circonferenziale, sono poco ramificati e non oltrepassano lo sperone sclerale. I vasi patologici, come ad esempio nella neovascolarizzazione iridea, sono generalmente più sottili, hanno un orientamento disordinato e possono attraversare lo sperone sclerale. Vasi patologici si riscontrano nell'iridociclite eterocromica di Fuchs e nell'uveite cronica anteriore.

Processi iridei: sono presenti in circa il 30% degli occhi normali e si riscontrano più frequentemente nei soggetti giovani. Quando sono presenti in maniera numerosa e prominente possono rappresentare una forma di sindrome/anomalia di Axenfeld-Rieger. Vengono distinti dalle goniosinechie che sono solitamente più addensate ed ampie e possono oltrepassare lo sperone sclerale.

II.1.2.2 Tecniche di esecuzione

La gonioscopia deve essere eseguita in una stanza scarsamente illuminata, utilizzando una fessura di luce il più sottile possibile, facendo attenzione ad evitare che la luce illumini la pupilla. La costrizione pupillare, causata dall'esposizione alla luce, aumenta l'ampiezza angolare con conseguente sottovalutazione del rischio di chiusura dell'angolo.

La valutazione dell'ampiezza dell'angolo irido-corneale deve essere eseguita con l'occhio in posizione primaria per evitare errori di classificazione. Se lo sguardo del paziente è rivolto nella direzione dello specchio, l'angolo apparirà più ampio e viceversa. Una comune fonte d'errore è legata all'involontaria pressione contro la cornea che, causando lo spostamento all'indietro dell'iride, fa assumere all'angolo un aspetto erroneamente più ampio. È fondamentale eseguire una buona sterilizzazione delle lenti gonioscopiche prima dell'esecuzione dell'esame.

Esistono due tecniche principali per visualizzare l'angolo camerulare:

Gonioscopia diretta

L'utilizzo di una lente a contatto da gonioscopia come la lente di Koeppel o Barkan permette alla luce di passare dalla camera anteriore attraverso la cornea in modo tale da poter visualizzare l'angolo (Figura II.1.4 A).

Gonioscopia indiretta

La luce dalla camera anteriore esce attraverso uno specchio posto all'interno della lente (Figura II.1.4 B).

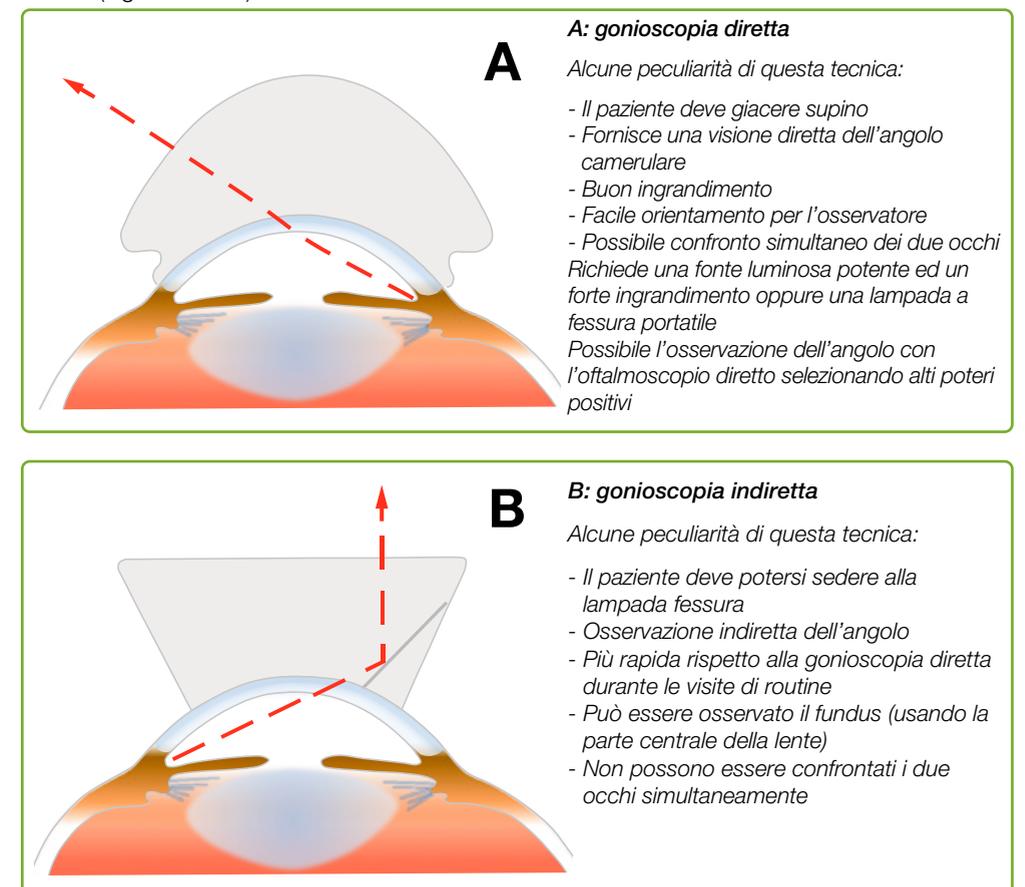


Figura II.1.4

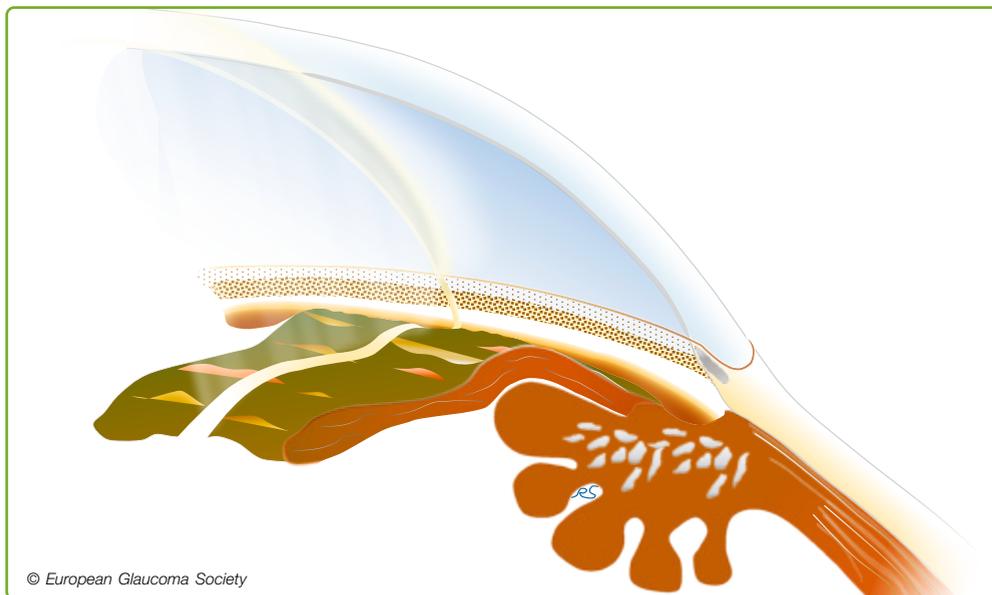
Lenti gonioscopiche più comuni:

Dirette	Koeppe (necessario l'uso di gel) Layden (dimensione per neonati, necessario l'uso di gel) Worst Swan-Jacob
Indirette	Posner, Zeiss, Sussman o Khaw a 4 specchi (gel non necessario) Lente di Goldmann da 1 a 4 specchi (necessario l'uso di gel) CGA 1.4© Lasag (necessario l'uso di gel) Magnaview (necessario l'uso di gel)

II.1.2.2.1 Tecnica gonioscopica senza indentazione

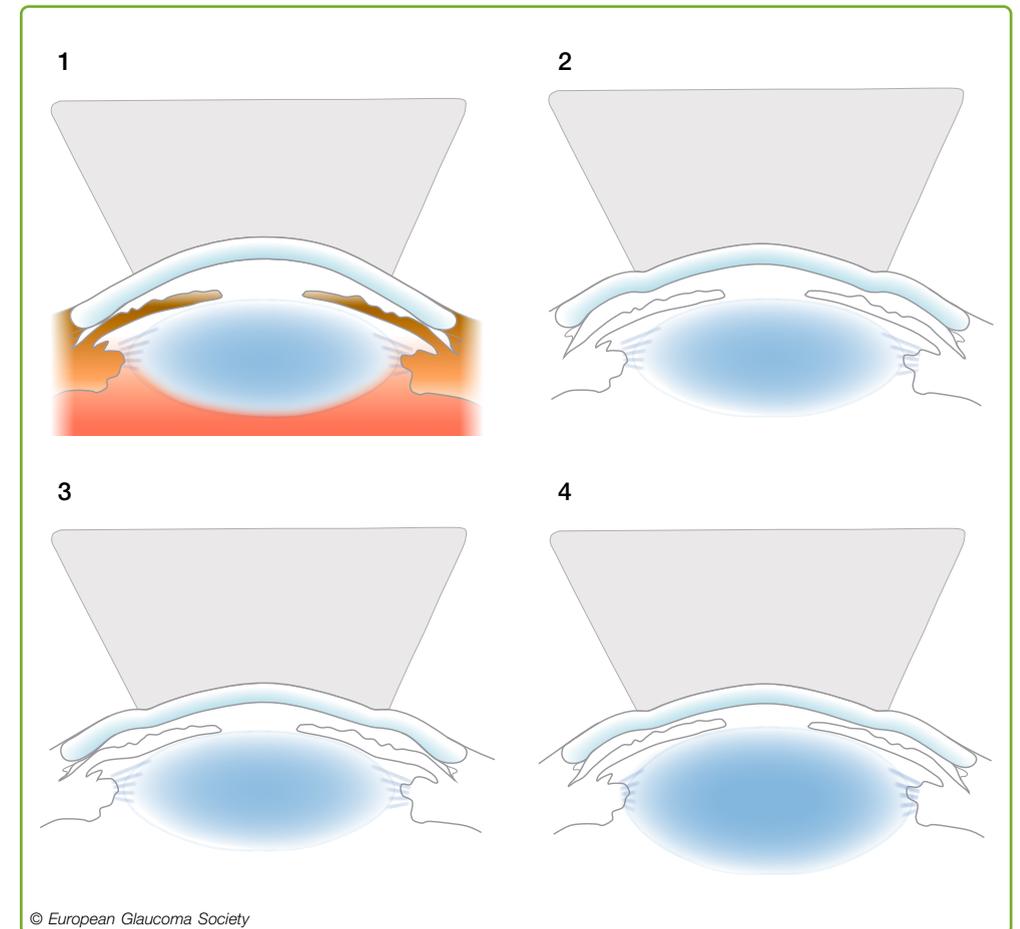
Il paziente deve essere istruito a guardare dritto davanti a sé.

Se vengono utilizzate lenti indirette tipo Goldmann è preferibile iniziare osservando il settore inferiore, che spesso appare più ampio e maggiormente pigmentato rispetto a quello superiore. Si prosegue quindi ruotando lo specchio. La superficie anteriore della lente dovrebbe essere mantenuta perpendicolare all'asse di osservazione in modo tale che l'aspetto della struttura angolare non cambi durante lo svolgimento dell'esame. I quattro quadranti vengono esaminati combinando movimenti della lampada a fessura e rotazioni della lente.



© European Glaucoma Society

Figura II.1.5 Profilo irideo a doppia gobba.



© European Glaucoma Society

Figura II.1.6 Gonioscopia dinamica con indentazione. Nel caso in cui prima dell'indentazione non sia direttamente visibile nessuna struttura angolare può essere presente una chiusura angolare, per apposizione oppure per sinechie (1). Se durante l'indentazione l'iride assume una forma concava alla periferia ed il recesso angolare si amplia (2), la figura (1) viene interpretata come chiusura apposizionale e sorge il sospetto di un blocco pupillare relativo (2). Quando durante l'indentazione l'angolo si amplia ma porzioni dell'iride periferica rimangono aderenti alla parete dell'angolo (3), la figura (1) deve interpretarsi come chiusura sinechiale. Un cristallino voluminoso e/o spostato anteriormente consente all'iride un movimento all'indietro solo minimo ed uniforme durante l'indentazione (4); questo fa pensare al cristallino come ad una probabile componente causale della chiusura angolare.

La gonioscopia dinamica con "indentazione" o "compressione" è fondamentale per distinguere una chiusura d'angolo apposizionale da una sinechiale.

II.1.2.2 Gonioscopia "dinamica" con indentazione o compressione

È raccomandato l'utilizzo di una lente per indentazione a piccolo diametro (ad esempio lente 4 specchi). Nel momento in cui si esercita con la lente una leggera pressione sul centro della cornea l'umore acqueo e l'iride vengono spostati all'indietro. Nella chiusura angolare per apposizione, l'angolo può essere riaperto. Se sono presenti zone di adesione tra l'iride e il trabecolato, come accade in presenza di goniosinechie, la porzione di angolo interessata rimane chiusa (Fig. II.1.6(3)) nonostante l'indentazione.

Quando il blocco pupillare è il meccanismo prevalente, l'iride diventa concava in periferia durante l'indentazione. Nella configurazione dell'iride a plateau l'iride verrà spinta indietro ma non fino alla sua estrema periferia, tale segno indica che il corpo ciliare e la radice iridea sono posizionati più anteriormente, è definito come segno della doppia gobba (Fig. II.1.5). Quando il cristallino ha un ruolo particolarmente rilevante nella chiusura dell'angolo, l'indentazione produce solo un movimento all'indietro dell'iride limitato, che conserva il proprio profilo convesso (Fig. II.1.6 (4)).

II.1.2.3 Classificazione dell'angolo irido-corneale

L'impiego di un sistema di classificazione per la gonioscopia è altamente raccomandato. Esso stimola l'osservatore ad utilizzare un approccio sistematico nel valutare e classificare l'anatomia dell'angolo, permette di annotarne e riconoscerne i cambiamenti nel tempo. La classificazione secondo Spaeth è quella che fornisce il maggior numero di dettagli gonioscopici (Fig.II.1.7).

Altri pratici sistemi di classificazione sono quello di Shaffer e di Kanski, entrambi basati su ampiezza angolare e visibilità delle differenti strutture.

II.1.2.3.1 Stima della profondità della Camera Anteriore periferica alla lampada a fessura – Il metodo Van Herick

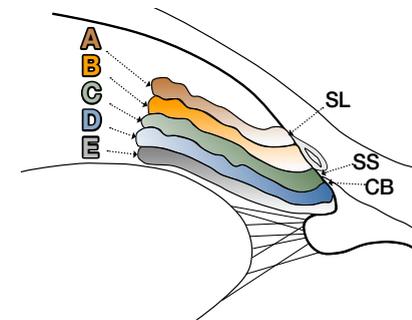
La classificazione dell'ampiezza della camera anteriore periferica con il sistema Van Herick è una stima indiretta dell'ampiezza dell'angolo irido-corneale, ma non può sostituire l'esame gonioscopico.

La tecnica si basa sull'utilizzo dello spessore corneale come unità di misura della profondità della camera anteriore all'estrema periferia, preferibilmente dal lato temporale.

Il Grado 0 corrisponde a contatto irido-corneale, cioè la chiusura dell'angolo.

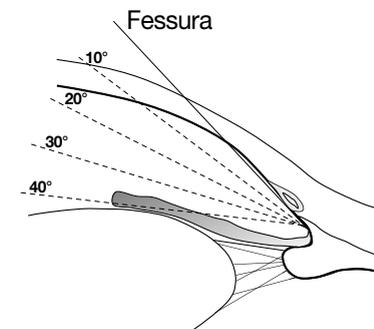
Uno spazio compreso tra l'iride e l'endotelio corneale inferiore ad 1/4 dello spessore corneale equivale al grado I secondo la classificazione di Shaffer ed è interpretato come un rischio elevato di chiusura anatomica dell'angolo. Quando lo spazio è compreso tra 1/4 e 1/2 dello spessore corneale si tratta di grado II, con un rischio molto basso di chiusura dell'angolo. Il grado III viene considerato non occludibile quando la distanza irido-endoteliale supera la metà dello spessore corneale. In alternativa, la profondità della camera anteriore periferica può essere espressa come la percentuale dello spessore corneale periferico.

Registrare il livello di inserzione della radice iridea prima e durante gonioscopia dinamica



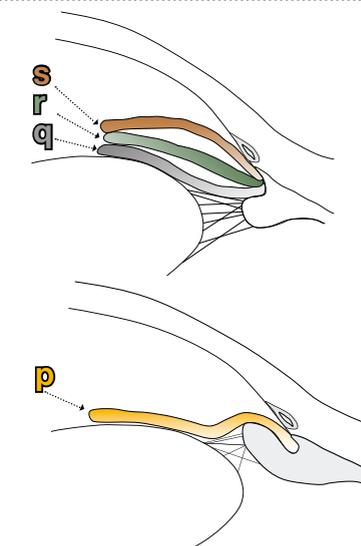
Inserzione della radice iridea

- A** Anteriore alla linea di Schwalbe (SL)
- B** Dietro la linea di Schwalbe
- C** Sullo sperone sclerale (SS)
- D** Dietro lo sperone sclerale
- E** Sulla banda ciliare (CB)



Ampiezza in gradi del recesso angolare

- | | | |
|---------|-----------|--|
| Fessura | Chiuso | |
| 10° | } Stretto | |
| 20° | | |
| 30° | } Ampio | |
| 40° | | |



Configurazione dell'iride periferica

- S** «Steep», convessa anteriormente
- R** «Regular», normale
- Q** «Queer», concava anteriormente
- P** Configurazione a plateau (configurazione dell'iride a plateau)

© European Glaucoma Society

Figura II.1.7 Classificazione di Spaeth dei reperti gonioscopici.

II.1.2.4 Tecniche di imaging del segmento anteriore (vedere I.3, domanda 5)

Le tecniche di imaging del segmento anteriore come la biomicroscopia a ultrasuoni (UBM), gli OCT del segmento anteriore e le Scheimpflug camera possono essere strumenti utili in alcune circostanze ma non possono sostituire la gonioscopia. In aggiunta alla gonioscopia queste metodiche aiutano a chiarire i meccanismi di chiusura dell'angolo irido-corneale. L'UBM può essere particolarmente utile in quanto è in grado di acquisire immagini dei tessuti anche al di dietro dell'iride (processi iridei posizionati anteriormente nella configurazione di iride a plateau, tumori, cisti). L'imaging del segmento anteriore fornisce misurazioni quantitative dell'angolo ed aiuta a documentarne la dinamica in diverse condizioni di luce. Le tecniche di imaging del segmento anteriore possono, erroneamente, sovrastimare una chiusura d'angolo rispetto alla gonioscopia. È disponibile sul mercato un dispositivo in grado di effettuare automaticamente fotografie dell'angolo irido-corneale su 360°.

Revisione sistematica della letteratura:

- Jindal A, Ctori I, Virgili G, Lucenteforte E, Lawrenson JG. Non-contact tests for identifying people at risk of primary angle closure glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5:CD012947.

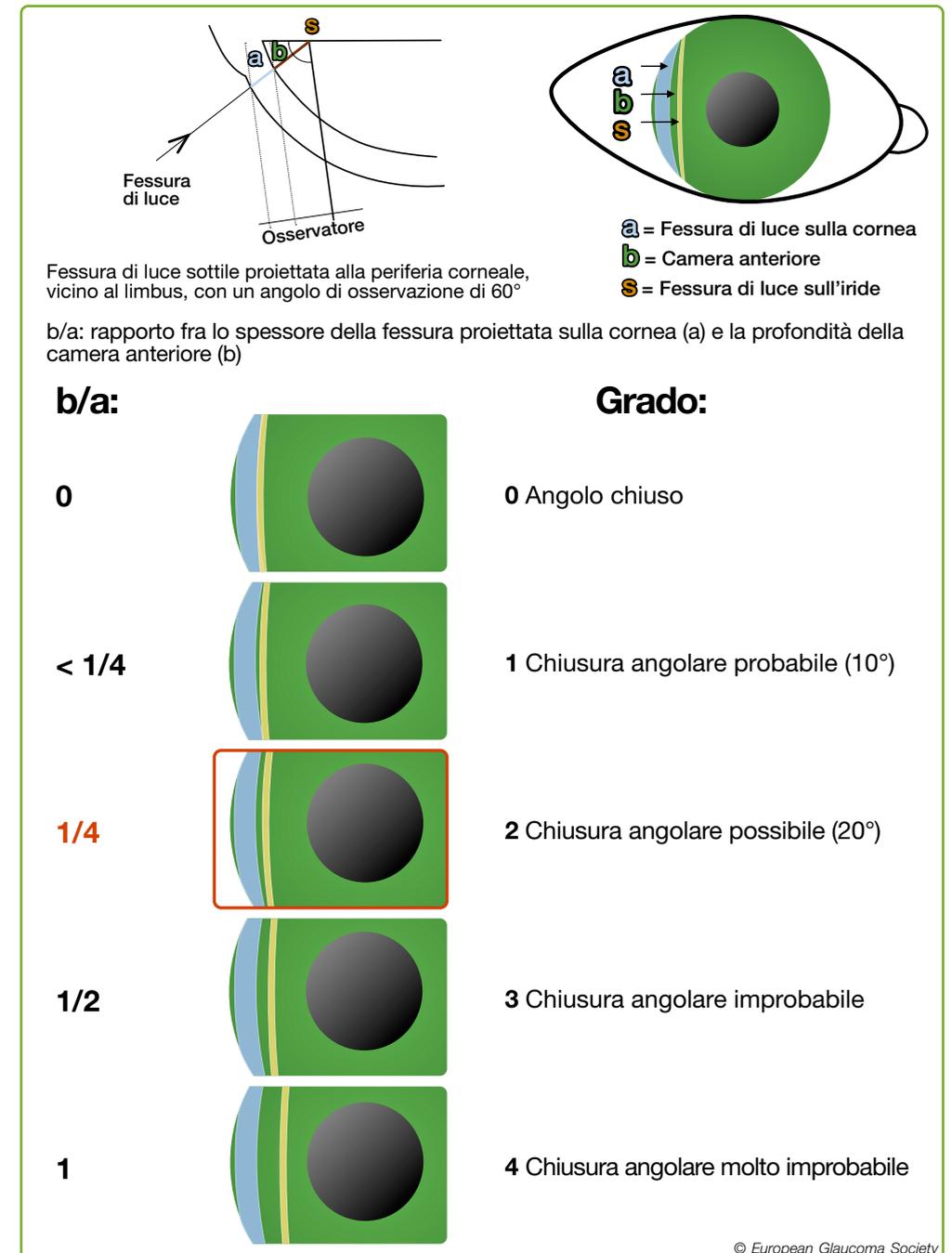


Figura II.1.8 Il metodo Van Herick (vedere II.1.2.3.1).

II.1.3 Papilla ottica e strato delle fibre nervose retiniche

Il glaucoma genera caratteristiche modificazioni dell'aspetto del nervo ottico, in particolare del bordo neuroretinico, dei vasi e dello strato delle fibre nervose retiniche (retinal nerve fiber layer, RNFL). Tali variazioni sono apprezzabili meglio in visione stereoscopica preferibilmente mediante midriasi farmacologica. Le visite di follow-up, volte alla ricerca di reperti specifici ed appariscenti come ad esempio le emorragie papillari, possono essere effettuate senza dilatazione pupillare.

La valutazione stereoscopica del polo posteriore viene eseguita alla lampada a fessura con:

- Lente indiretta non a contatto dotata di sufficiente ingrandimento
- Lente diretta a contatto

Anche l'oftalmoscopio diretto è utile per la valutazione della papilla e dello strato delle fibre nervose.

La valutazione clinica della papilla e dello strato delle fibre nervose retiniche dovrebbe comprendere i seguenti aspetti.

II.1.3.1 Esame clinico

II.1.3.1.1 Bordo neuroretinico

In un occhio normale, sano l'aspetto del bordo neuroretinico è influenzato dalla dimensione e dalla forma della papilla, nonché dall'inclinazione con cui il nervo ottico attraversa la parete sclerale ("tilting"). La papilla è solitamente leggermente ovalizzata in senso verticale, spesso in modo accentuato nei soggetti di colore che possono inoltre avere papille di dimensioni maggiori. In papille di medie dimensioni il bordo ad h 6 e ad h 12 appare generalmente di ampiezza almeno eguale rispetto agli altri settori e solitamente più ampio nel settore infero-temporale, seguito dai settori supero-temporale, nasale e da quello temporale (vedere Fig. II.1.9). Questo aspetto, descritto come regola I.S.N.T., è meno marcato nelle papille più grandi, in cui il bordo è distribuito più uniformemente ed in papille ottiche più piccole dove l'escavazione può essere meno evidente. Papille molto grandi oppure molto piccole sono di difficile interpretazione; ad esempio, in papille piccole i cambiamenti di tipo glaucomatoso possono manifestarsi non come aumento dell'escavazione ma come concavizzazione del bordo ("saucerization"). Nelle papille di grandi dimensioni la normale ampiezza del bordo appare come assottigliata ed è potenzialmente interpretabile in modo erroneo come patologica. L'uscita del nervo ottico dal bulbo può essere obliqua, dando origine ad una papilla "tiltata". Le papille "tiltate" sono più comuni negli occhi miopi, e mettono in evidenza un bordo papillare più largo e gradualmente inclinato in un settore, quello nella direzione dell'inclinazione stessa, e più stretto e nettamente demarcato nel settore opposto. Negli occhi affetti da miopia elevata la papilla è di difficile valutazione clinica. Il glaucoma è caratterizzato dal progressivo assottigliamento del bordo neuroretinico. Esso avviene in modo variabile, può manifestarsi come assottigliamento diffuso, localizzato ("notch") oppure come combinazione dei due aspetti (Fig. II.1.10). L'assottigliamento del bordo è generalmente più frequente ed accentuato ai poli inferiore e superiore piuttosto che diffuso in tutti i settori.

II.1.3.1.2 Valutazione dello strato delle fibre nervose retiniche

L'aspetto dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) viene valutato nel miglior modo possibile mediante una fotografia dei 60° centrali del polo posteriore, utilizzando una luce a filtro blu. Da un punto di vista clinico, alla lampada a fessura, può essere utilizzata una luce rosso priva (verde) ed un basso ingrandimento; oppure un fascio di luce bianca molto intenso, sottile e corto utilizzando un alto ingrandimento, indirizzato attorno alla circonferenza del nervo ottico entro circa due diametri papillari di distanza dal bordo neuroretinico. La superficie dell'RNFL è maggiormente visibile se l'immagine viene focalizzata appena anteriormente ai grossi vasi retinici. I fasci di fibre nervose appaiono come strie argenteo ad andamento radiale attorno alla papilla. Anche in un fondo oculare normale è possibile osservare apparenti difetti dell'RNFL simili a fessure, a solchi o a forma di fuso, più sottili dei vasi retinici. L'RNFL può diventare meno evidente con il passare degli anni ed è più difficoltoso da osservare nei fondi oculari poco pigmentati. I difetti localizzati (a cuneo e a fessura) sono visibili come bande scure, più larghe dei vasi retinici che si estendono fino al margine della papilla. Questi sono più facilmente distinguibili rispetto ad un assottigliamento generalizzato dell'RNFL, che si manifesta come una perdita di luminosità e densità delle strie. Quando l'RNFL si assottiglia, le pareti dei vasi sanguigni risultano essere più nitide ed i vasi appaiono sollevarsi in rilievo, su di uno sfondo opaco e indefinito. Nel glaucoma, l'alterazione iniziale può consistere sia in un assottigliamento diffuso sia in uno o più difetti localizzati.

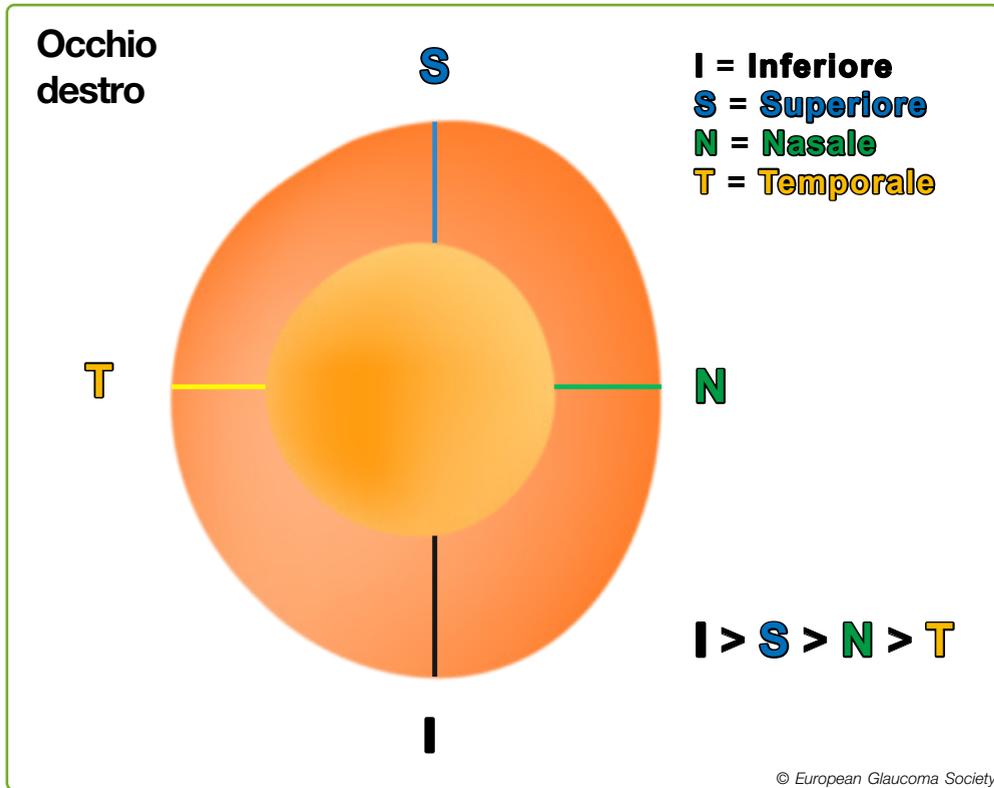


Figura II.1.9 La regola ISNT.

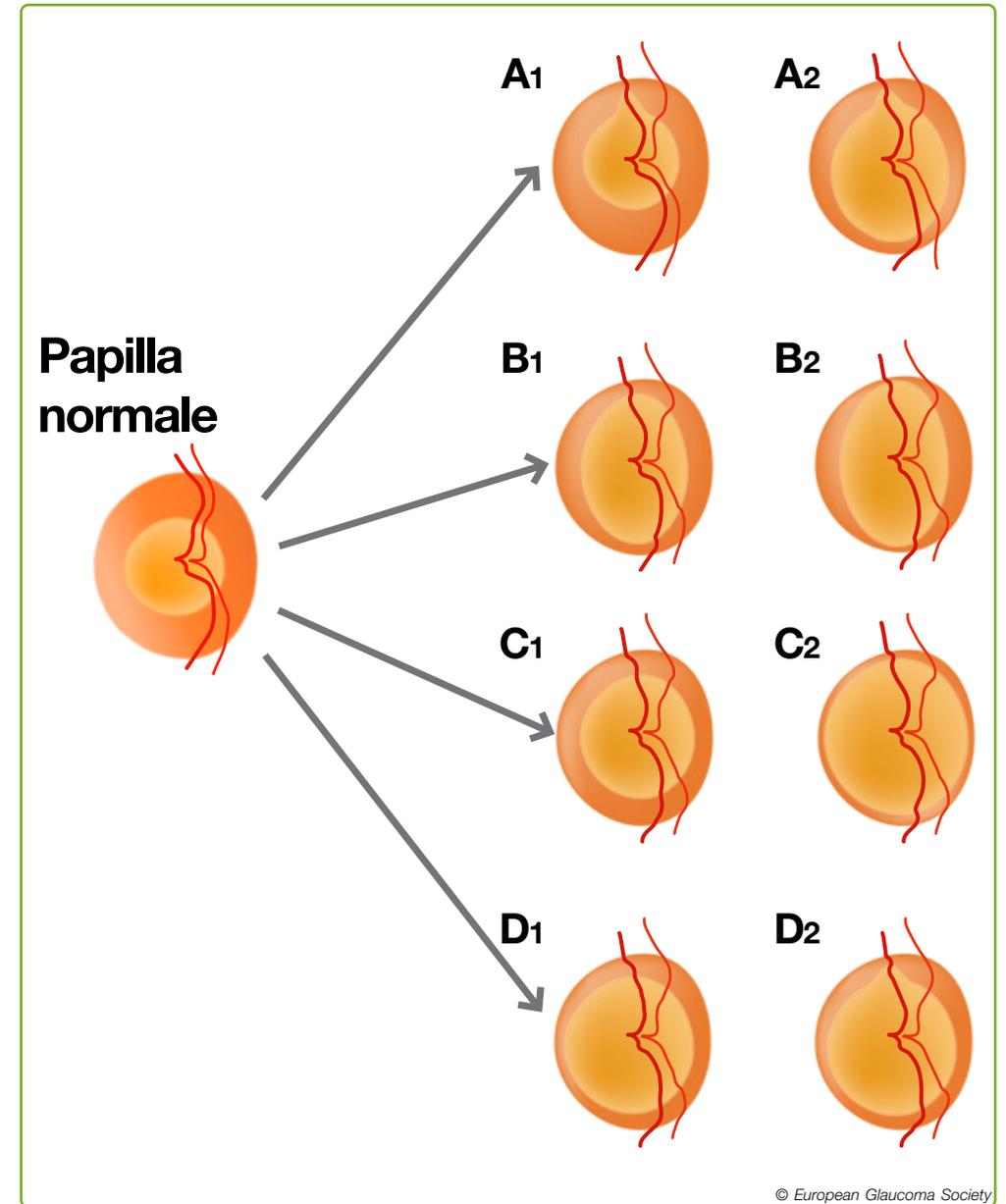


Figura II.1.10 Peggioramento del danno glaucomatoso a livello della papilla:
 Perdita localizzata iniziale (A1), peggioramento con perdita sia localizzata che diffusa del bordo (A2)
 Perdita localizzata del bordo, iniziale con "notch" polari (B1); "notch" polari più pronunciati (B2)
 Perdita del bordo diffusa o concentrica, iniziale (C1); grave (C2)
 Perdita del bordo diffusa (D1), seguita da perdita localizzata (notch) (D2)

II.1.3.1.3 Emorragie papillari

Un buon numero di pazienti affetti da glaucoma sviluppa prima o dopo emorragie della papilla (ODHs) (Fig.II.1.11). Frequentemente possono sfuggire durante le visite e sono più facilmente rilevabili mediante stereofotografie. Durante l'esame clinico è fondamentale prestare attenzione alla presenza di emorragie della papilla ottica. Molti studi hanno messo in evidenza come le emorragie papillari siano associate ad un alto rischio di peggioramento della patologia glaucomatosa.

1.3.1.4 Vasi papillari

L'assottigliamento del tessuto neuroretinico si accompagna a cambiamenti della posizione dei vasi a livello della papilla, determinandone inginocchiamento, denudamento o conformazione "a baionetta". L'osservazione di tali modificazioni assume particolare importanza per rilevare un eventuale peggioramento della malattia, questo può essere più facilmente individuato mediante l'esecuzione di fotografie sequenziali della papilla.

1.3.1.5 Atrofia parapapillare

L'atrofia parapapillare può essere distinta in zona alfa, presente quasi in tutti gli occhi, e in zona beta presente in alcuni occhi normali e in un'elevata percentuale di occhi affetti da glaucoma. L'atrofia parapapillare di tipo beta è comune negli occhi miopi e nei soggetti anziani. Nella pratica clinica, un'ampia zona di atrofia beta può essere considerata come un indizio e non come un segno patognomonico di glaucoma (Fig. II.1.12).

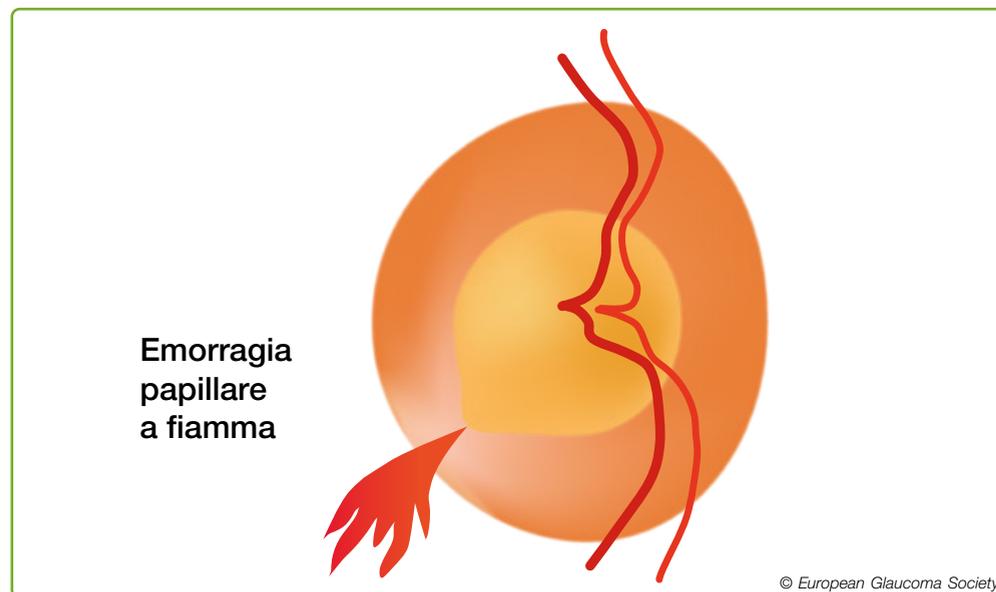


Figura II.1.11 Emorragia papillare.

II.1.3.1.6 Dimensioni della papilla (diametro verticale)

La dimensione della papilla ottica è altamente variabile nella popolazione. La larghezza del bordo e la profondità dell'escavazione variano con la dimensione globale della papilla. Il diametro papillare verticale medio è circa 1.9 mm.

Il diametro verticale della papilla può essere misurato alla lampada a fessura utilizzando una lente convessa di alto potere. La fessura luminosa deve essere coassiale con l'asse di osservazione; un sottile fascio di luce viene utilizzato per misurare il diametro verticale utilizzando come riferimento il margine più interno dell'anello bianco di Elschnig. Esistono specifici fattori di correzione in relazione al potere di ingrandimento della lente che viene utilizzata (Fig.II.1.13).

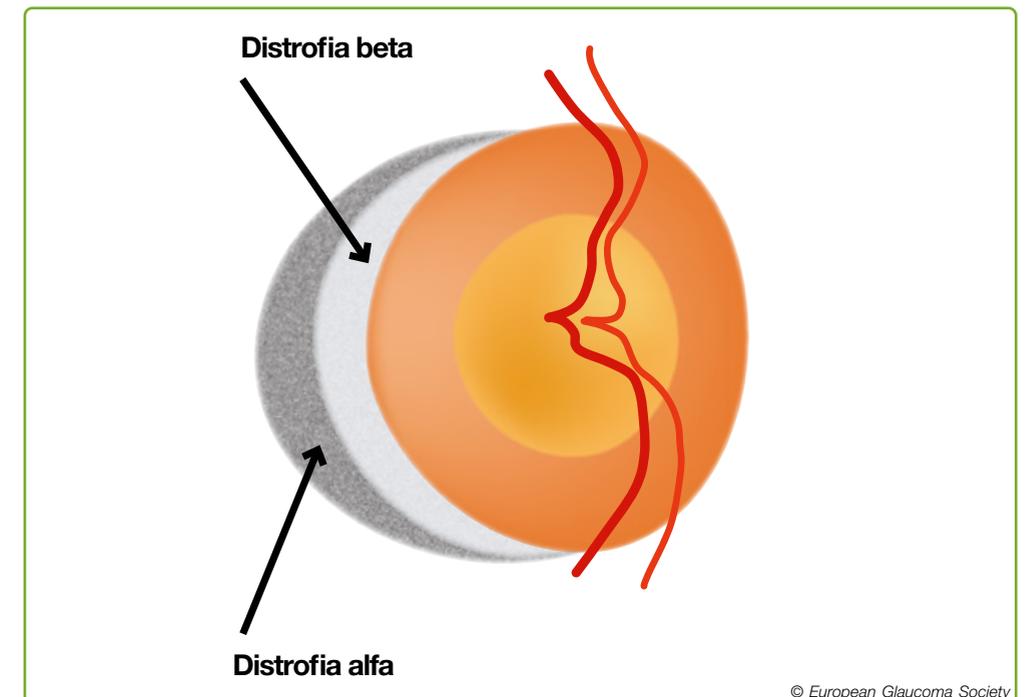
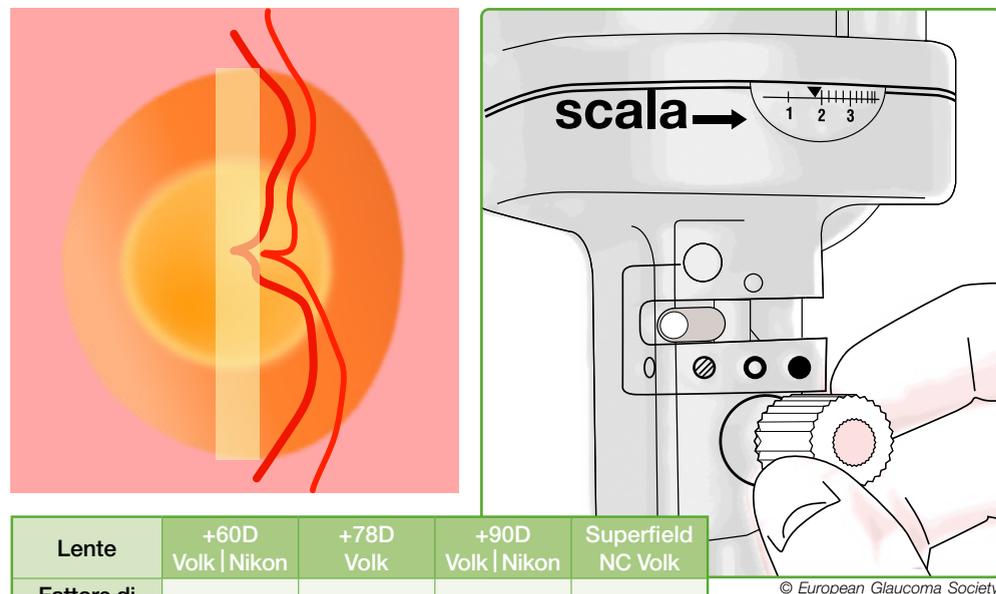


Figura II.1.12 Disco ottico con atrofia parapapillare: la distrofia alfa è localizzata alla periferia dell'atrofia beta ed è caratterizzata da una irregolare ipo/iperpigmentazione. L'atrofia beta è adiacente al bordo della papilla, esterna all'anello di Elschnig (una banda circolare bianca che separa l'area intra-papillare da quella peri-papillare), con sclera e grossi vasi coroideali visibili.

II.1.3.1.7 Larghezza del bordo e rapporto fra diametro dell'escavazione e diametro della papilla (rapporto Cup/Disc, CDR) (vedere "Scegliere saggiamente - Cose da evitare" I.4)

Un elevato rapporto Cup/Disc (CDR), viene considerato un segno di danno glaucomatoso. Tuttavia, esso dipende dalle dimensioni della papilla: un elevato CDR in papille normali ma grandi può essere erroneamente classificato come patologico e, viceversa, un valore ridotto in papille glaucomatose piccole può essere erroneamente considerato normale (Fig. II.1.13). Non è raccomandato l'impiego del rapporto C/D per la classificazione dei pazienti, mentre occorre focalizzare l'attenzione sul bordo neuroretinico.



Misura del diametro papillare verticale			
	Piccola (<1.6 mm)	Media (1.6 to 2.8 mm)	Grande (>2.8 mm)
Volk 60 D	<1.65 mm	1.65 to 2.2 mm	>2.2 mm
Volk 78 D	<1.3 mm	1.3 to 1.75 mm	>1.75 mm
Volk 90 D	<1.1 mm	1.1 to 1.45 mm	>1.45 mm
Superfield	<1.15 mm	1.15 to 1.50 mm	>1.5 mm
Digital 1.0x	<1.5 mm	1.5 to 1.95 mm	>1.95 mm
Super 66	<1.45 mm	1.45 to 1.9 mm	>1.9 mm
Nikon 60 D	<1.45 mm	1.45 to 1.9 mm	>1.9 mm
Nikon 90 D	<0.95 mm	0.95 to 1.25 mm	>1.25 mm
Haag-Streit Goldmann	<1.3 mm	1.3 to 1.7 mm	>1.7 mm

Figure II.1.13 Dimensione della papilla ottenuta alla lampada a fessura mediante lenti convesse di alto potere.

II.1.3.2 Annotazione delle caratteristiche della papilla ottica e dello strato delle fibre nervose retiniche

È raccomandabile effettuare una fotografia a colori o utilizzare una qualsiasi tipologia di imaging per registrare l'aspetto del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose, alla prima valutazione clinica del soggetto. Se non è possibile eseguire una foto a colori è consigliata l'esecuzione di un disegno manuale dettagliato della papilla. Nonostante non sia semplice disegnare in maniera dettagliata una papilla; l'atto in sé ne stimola un'approfondita valutazione clinica. Documentare se è presente o meno un'emorragia della papilla. Fotografie sequenziali possono servire per identificare un peggioramento del danno glaucomatoso al nervo ottico ed allo strato delle fibre nervose.

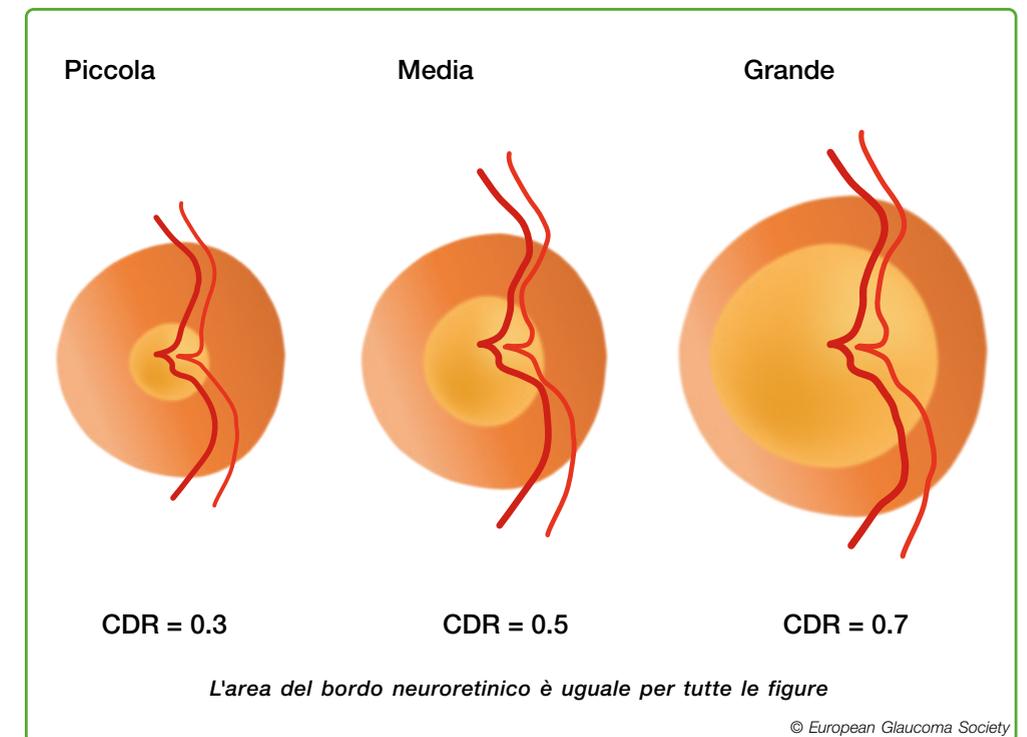


Figure II.1.14 Papille ottiche di differenti dimensioni ma con uguale area del bordo e numero di fibre nervose retiniche: papilla piccola (dimensione minore di 2 mm² e CDR=0.3), papilla media (dimensione compresa tra 2 e 3 mm², CDR=0.5) e papilla grande (dimensione maggiore di 3 mm² e CDR=0.7).

II.1.3.2.1 Diagnostica per immagini quantitativa (vedere anche I.3)

La diagnostica per immagini della papilla, dello strato delle fibre nervose e degli strati maculari interni è utilizzata in maniera diffusa come ausilio per la diagnosi di glaucoma e per identificare peggioramenti della malattia. **Queste metodiche non devono e non possono sostituire la valutazione clinica e l'esame del campo visivo. Vedere i dettagli sugli esami e sull'interpretazione dell'OCT nel libro EGS "Glaucoma Imaging" (2017): <https://www.eugs.org/eng/books.asp>.**

Optical coherence tomography (OCT)

La tomografia a coerenza ottica (optical coherence tomography, OCT), è un esame molto diffuso, basato sull'interferometria. Gli strumenti OCT attualmente più diffusi sono di tipo spectral-domain (SD) e swept-source. Le caratteristiche tecniche, i software ed i database di riferimento variano da strumento a strumento e pertanto le misurazioni ottenute con apparecchiature differenti non sono interscambiabili. Per la classificazione e la progressione vengono acquisiti ed analizzati tre gruppi principali di parametri: Optic Nerve Head (Papilla), fibre nervose peripapillari e strati retinici maculari interni.

L'interpretazione di una apparente progressione della patologia glaucomatosa all'OCT deve essere eseguita con estrema cautela a causa della variabilità delle misurazioni e delle modificazioni anatomiche non correlate al glaucoma. In caso di danno glaucomatoso avanzato, l'analisi della progressione può non essere correttamente analizzata dal database di riferimento dello strumento.

L'angiografia OCT è una tecnologia in rapida evoluzione il cui ruolo, nella gestione della malattia glaucomatosa, non è stato ancora definito.

Scanning Laser Confocale

L'HRT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) è utilizzato per delineare e misurare l'anatomia tridimensionale della papilla e dei tessuti circostanti. Esso è in grado inoltre di aiutare a riconoscere modificazioni topografiche progressive della superficie della papilla, ma i cambiamenti apparenti devono essere interpretati nell'ambito del contesto clinico del soggetto esaminato.

II.1.3.2.2 Utilizzo dell'OCT per la diagnosi del glaucoma (vedere anche I.3)

Gli strumenti OCT forniscono tre potenziali risultati: "entro i limiti normali", "borderline" e "fuori dai limiti normali". Nessuno strumento di imaging è in grado di effettuare una diagnosi clinica bensì solamente un risultato statistico, basato sul confronto dei parametri misurati con il database di riferimento corrispondente di occhi sani. Pertanto è obbligatoria un'interpretazione del risultato nel contesto di tutti i dati clinici del soggetto. Ad esempio, artefatti di acquisizione ed errori di valutazione del software sono abbastanza comuni e più frequenti negli occhi con miopia elevata o che presentano papille tiltate.

Il medico dovrebbe valutare la qualità dell'immagine e l'analisi della segmentazione per giudicare se il database di riferimento fornisce informazioni rilevanti per quel particolare paziente.

Le varie tecnologie di imaging hanno vantaggi e limiti, e la loro classificazione mostra solamente un accordo parziale con l'esame clinico nella diagnosi del glaucoma. La concordanza tra misurazioni quantitative eseguite con tecniche di imaging ed esame funzionale del campo visivo è solo moderata. La diagnosi di glaucoma basata solamente sull'esame OCT dovrebbe essere evitata.

Un test OCT classificato come "fuori dai limiti normali" può essere un falso positivo e può essere ignorato soprattutto se l'esame clinico ed il campo visivo sono normali e se non ci sono fattori di rischio per il glaucoma.

II.1.3.2.3 Riconoscimento della progressione mediante OCT (vedere anche I.3)

Numerosi strumenti di imaging attualmente disponibili in commercio possiedono programmi per quantificare il peggioramento della malattia e misurarne la velocità. Questi dati possono servire come ausili supplementari per la valutazione della progressione glaucomatosa, ma richiedono un'attenta interpretazione in combinazione ad esami clinici e funzionali e ad un'accurata analisi della storia clinica del paziente. È molto importante acquisire delle immagini iniziali di alta qualità. Occorre verificare la qualità delle immagini e della classificazione ottenuta dal software prima di ritenere attendibili i risultati per la valutazione complessiva del paziente. L'accordo tra peggioramento strutturale e deterioramento funzionale, sulla base degli studi pubblicati che sono relativamente a breve termine, risulta solo parziale o scarsa a causa della variabilità delle misurazioni sia dei test strutturali che funzionali. La maggior parte dei software di analisi della progressione disponibili in commercio non tengono conto dell'età del soggetto a cui si effettua l'esame per cui andamenti significativamente peggiorativi da un punto di vista statistico non sempre equivalgono ad una vera e propria progressione della patologia glaucomatosa. I risultati che si ottengono con strumentazioni differenti non sono intercambiabili.

II.1.4 Perimetria

II.1.4.1 Tecniche perimetriche

L'esame del campo visivo gioca un ruolo essenziale nella diagnosi e, soprattutto, nella gestione del glaucoma. La perdita della funzione visiva è fortemente associata ad un deterioramento della qualità di vita ed è quindi necessario monitorare la condizione del campo visivo di ogni paziente affetto da glaucoma. Nella gestione del glaucoma è preferibile l'utilizzo della perimetria statica computerizzata. La perimetria cinetica di Goldmann non è adatta alla rilevazione di difetti precoci; frequentemente le alterazioni di piccole dimensioni possono perdersi nel tracciamento delle isoptere. La perimetria computerizzata è inoltre meno soggettiva; i risultati ottenuti sono quantitativi ed analizzati mediante programmi dedicati. La perimetria cinetica manuale può essere utile nei pazienti con stadi molto avanzati della patologia ed in quelli incapaci di eseguire correttamente la perimetria automatizzata.

II.1.4.1.1 Perimetria di soglia automatizzata

Con il termine, perimetria standard automatizzata (SAP), si intende la perimetria statica computerizzata di soglia, bianco su bianco, considerata il gold-standard nella gestione del glaucoma.

Algoritmi e programmi perimetrici

Esistono vari strumenti perimetrici che utilizzano, per la valutazione della soglia perimetrica, differenti algoritmi e pattern di acquisizione. Le strategie di soglia comunemente utilizzate nei perimetri Humphrey sono le strategie SITA-Standard, SITA-Fast e SITA-faster; dove SITA sta per Swedish interactive threshold algorithm. Negli strumenti Octopus è consigliabile l'utilizzo della strategia di soglia Dynamic. Anche l'algoritmo TOP (tendency-oriented perimetry), presente anch'esso nella perimetria Octopus viene spesso impiegato. Si tratta di una strategia di soglia rapida, che presenta solamente uno stimolo per ogni punto esaminato, i valori soglia vengono ricavati interpolando i risultati di più punti adiacenti analizzati.

Per la valutazione dei pazienti con glaucoma conclamato o sospetto, l'esame del campo visivo viene solitamente eseguito utilizzando una mira III standard di Goldmann nei 24 o 30° centrali, aree in cui si trova la maggior concentrazione di cellule ganglionari retiniche. Il campo visivo al di fuori dei 30° centrali è raramente preso in esame. Ultimamente, è stato talvolta raccomandato di effettuare esami del campo visivo concentrandosi sui 10° centrali in modo da scovare difetti funzionali più vicini al punto di fissazione. L'EGS sconsiglia di ridurre la frequenza di esecuzione degli esami standard dei 24 o dei 30° centrali sostituendoli con quelli dei 10°. Questi possono essere adjuvanti nella valutazione di pazienti in cui i risultati degli esami strutturali non concordano con quelli funzionali e viceversa; ad esempio nei soggetti in cui gli esami perimetrici dei 24 o 30° centrali risultano essere normali ma l'aspetto clinico del nervo ottico è patologico o quantomeno sospetto. I difetti perimetrici centrali sono molto comuni nel glaucoma; talvolta si tratta anche di difetti molto vicini al punto di fissazione; questa è una condizione preoccupante dal punto di vista clinico poiché tali danni possono essere alquanto invalidanti per il paziente perché in grado di compromettere, ad esempio, la capacità di guida. Se possibile, è utile effettuare ad un paziente sempre la medesima

tipologia di esame perimetrico (griglia di acquisizione e strategia di soglia), al fine di agevolare il rilevamento e la quantificazione della progressione della patologia. Nei casi con gravi compromissioni perimetriche, potrebbe, talvolta, essere necessario aumentare la dimensione dello stimolo luminoso, ad esempio utilizzando stimoli tipo V di Goldmann anziché di tipo III, oppure utilizzare un pattern di acquisizione più focalizzato sull'area di campo visivo residua. Molti strumenti consentono di eseguire un programma che esamina solamente i 10° centrali del campo visivo in occhi con "visione tubulare".

II.1.4.1.2 Perimetria non convenzionale

Esistono alcune tipologie di perimetria computerizzata in cui gli stimoli luminosi sono diversi da quelli utilizzati dalla SAP. Esempi sono la SWAP (Short Wavelength Automated Perimetry), la tecnologia a raddoppio di frequenza (FDT, Frequency Doubling Technology) e la perimetria Flicker. Queste metodiche sono state sviluppate con l'intento di riconoscere difetti perimetrici glaucomatosi in maniera più precoce rispetto alla SAP, ma la mancanza di evidenza scientifica fa sì che queste non siano così frequentemente utilizzate nella gestione del glaucoma.

II.1.4.1.3 Istruzioni per il paziente

Nella perimetria il ruolo dell'operatore è di grande importanza, in particolare in tutti i pazienti che eseguono il campo visivo automatizzato per la prima volta. I soggetti inesperti alla metodica saranno in grado di effettuare un test maggiormente affidabile se istruiti in maniera adeguata su che cosa aspettarsi e su come rispondere agli stimoli durante l'esame. Va sottolineato che l'intensità luminosa della maggior parte degli stimoli presentati potrebbe essere anche molto debole e che anche i soggetti considerati normali potrebbero visualizzare solo circa la metà degli stimoli proposti. Una breve dimostrazione, in cui il soggetto vede come sono gli stimoli, dove appariranno e come cambiano d'intensità luminosa aiuterà a comprendere il test e ne ridurrà l'apprensione; tutto ciò renderà i pazienti più ben disposti ad effettuare futuri esami del campo visivo. Anche per i pazienti più esperti è utile, talvolta, un breve "ripasso" della procedura. L'operatore è bene che rimanga in prossimità del perimetro in modo da poter ascoltare e rispondere ad ogni quesito del paziente. È raccomandabile che l'esame si svolga in ambiente tranquillo, debolmente illuminato. Ogni operatore dovrebbe sottoporsi ad un esame perimetrico di soglia per capire in prima persona le sensazioni che si provano nell'eseguirlo.

Effetto apprendimento

Nel corso dei primi esami molti pazienti affinano la propria capacità di esecuzione, mostrando un miglioramento dell'attendibilità e apparentemente della sensibilità retinica.

II.1.4.2 Interpretazione degli esami

La maggior parte dei perimetri fornisce i risultati dei test mediante report cartacei o elettronici contenenti differenti mappe del campo visivo, indici globali di riepilogo ed altri dati utili per l'interpretazione dei risultati.

II.1.4.2.1 Dati perimetrici comunemente utilizzati

- La mappa numerica delle soglie mostra i risultati numerici "grezzi", non elaborati, corrispondenti al valore della soglia luminosa differenziale identificato in ciascun punto testato.
- La mappa in scala di grigi mostra una rappresentazione grafica della mappa numerica delle soglie, mentre le mappe con codice di colore forniscono una rappresentazione grafica delle deviazioni dai valori normali corretti per età per ogni punto esaminato.
- La mappa numerica "total deviation" mostra le differenze tra il normale valore della soglia per fascia d'età in un determinato punto ed il valore della soglia misurata nel singolo esame.
- La mappa numerica "pattern deviation" e la mappa di deviazione corretta mostrano gli stessi valori ma dopo la correzione per le componenti di perdita diffusa di sensibilità. Entrambe, quindi, mettono in evidenza la perdita localizzata della sensibilità.
- Le mappe di probabilità mostrano la significatività statistica delle deviazioni dalla norma, rispetto ai dati considerati normali corretti per l'età.

II.1.4.2.2 Indici di affidabilità

L'intento di questi indici, sviluppati già con i primi modelli di perimetri automatizzati, è quello di giudicare l'affidabilità dei risultati del test eseguito. Con il passare del tempo è diventato chiaro che questi indici di per sé non sono molto affidabili. È stato dimostrato che alte frequenze di risposte false negative (FN) hanno un valore relativamente scarso nella valutazione dei difetti del campo visivo di tipo glaucomatoso, poiché esami con difetti molto avanzati hanno spesso valori di FN elevati anche in pazienti molto attenti e collaboranti. Un alto numero di perdite di fissazione (FL), valutato utilizzando il metodo della macchia cieca, può indicare una scarsa attenzione da parte del paziente nel mantenere una fissazione costante, ma se la posizione della macchia cieca è stata erroneamente individuata dallo strumento, verrà indicato un alto numero di FL anche se la fissazione è stata perfetta. È utile tenere in considerazione anche i risultati dei grafici del monitoraggio della fissazione (eye/gaze tracker) e del giudizio dell'operatore che ha eseguito l'esame. Un alto numero di risposte false positive (FP) può essere un segno di scarsa affidabilità dei test, ma è stato riscontrato che molti esami con percentuali di FP relativamente elevate forniscono solitamente dati attendibili sullo stato perimetrico del soggetto. La maggior parte dei pazienti fornirà risultati perimetrici molto attendibili se adeguatamente istruiti; è buona norma evitare di non prendere in considerazione esami del campo visivo in cui il software dello strumento ha indicato come poco attendibile il risultato.

II.1.4.2.3 Indici perimetrici

Gli indici perimetrici sono valori numerici che riassumono i risultati dell'esame. L'indice MD (mean deviation per il sistema Humphrey o mean defect per il sistema Octopus) rappresenta la differenza media tra i valori di sensibilità normali per fascia di età ed i valori soglia misurati per ogni punto testato del campo visivo. L'indice VFI (visual field index - Humphrey) è simile all'MD ma tiene in maggior considerazione l'area centrale del campo visivo. Il VFI, espresso in percentuale e non in decibel, è meno influenzato da una riduzione diffusa della sensibilità dovuto alla cataratta rispetto all'MD. Gli indici PSD (pattern standard deviation) nei perimetri Humphrey e LV (loss variance) in quelli Octopus sono concepiti per rivelare perdite di sensibilità localizzate. In generale, la diagnosi di glaucoma non dovrebbe essere effettuata sulla base dei soli indici perimetrici.

II.1.4.2.4 Metodi ed ausili di interpretazione

Il risultato del primo esame del campo visivo, se normale, può essere tenuto in considerazione quando è stata presente una buona collaborazione da parte del paziente. Quando l'esame riporta un risultato con delle alterazioni, è buona norma ripetere l'esame entro breve tempo per confermare la presenza di quelle alterazioni soprattutto nei casi in cui il risultato funzionale non è concorde con il quadro clinico rilevato, ad esempio con l'aspetto della papilla ottica e dello strato delle fibre nervose retiniche (vedere FC III).

Analisi dei risultati di un singolo campo visivo basata su difetti contigui

La presenza di gruppi di punti con sensibilità significativamente ridotta adiacenti è suggestiva per difetti di tipo glaucomatoso precoce in modo più affidabile rispetto all'osservazione di un numero eguale di punti depressi disseminati nell'ambito dell'area del campo visivo presa in esame. Una regola spesso utilizzata per definire patologico un esame, stabilisce un minimo di tre punti contigui con sensibilità significativamente ridotta, uno dei quali con significatività $p < 1\%$.

La curva di Bebié

La curva di Bebié, conosciuta anche come curva cumulativa del difetto, presente nei perimetri Octopus, è un grafico riassuntivo che rappresenta le perdite di sensibilità retinica sia localizzate che diffuse. Nelle perdite globalmente diffuse della sensibilità la curva complessiva risulta più bassa rispetto al profilo della curva di normalità. Questo è tipico nei casi in cui vi sia presente una opacità dei mezzi diottrici ma non nei casi di difetti del campo visivo di tipo glaucomatoso. In una perdita localizzata la parte destra della curva dei risultati registrati è depressa se paragonata alla curva di normalità presa come riferimento. Un danno perimetrico localizzato è sicuramente più indicativo di difetto di tipo glaucomatoso rispetto ad una perdita diffusa della sensibilità.

Glaucoma Hemifield Test (GHT)

Il Glaucoma Hemifield Test (GHT), presente nei sistemi Humphrey, è un metodo di analisi sviluppato specificatamente per la diagnosi del glaucoma; classifica i risultati ottenuti come "entro i limiti di normalità", "fuori dai limiti di normalità" o "borderline". Altre due definizioni fornite dal GHT sono "depressione generalizzata della sensibilità" - presente di solito negli occhi con opacità diffuse dei mezzi diottrici ma nessun glaucoma manifesto - e "sensibilità fuori dalla norma", che indica una scarsa collaborazione da parte del paziente per la presenza di un elevato numero di risposte false positive.

II.1.4.2.5 Conferma della classificazione

I difetti del campo visivo che appaiono chiaramente glaucomatosi e che sono in accordo con altri risultati clinici di solito non necessitano di un ulteriore esame di conferma per supportare una diagnosi. I quadri perimetrici con lievi difetti di sensibilità possono richiedere un ulteriore test di conferma.

II.1.4.2.6 Rilevazione e quantificazione del peggioramento del campo visivo nel paziente glaucomatoso

È fondamentale rilevare e quantificare il deterioramento del campo visivo nei pazienti in cura per glaucoma (vedere FC IV).

Da un punto di vista clinico esistono due metodiche principali nell'analisi della progressione della perimetria automatizzata.

Analisi basate sull'evento (event analyses)

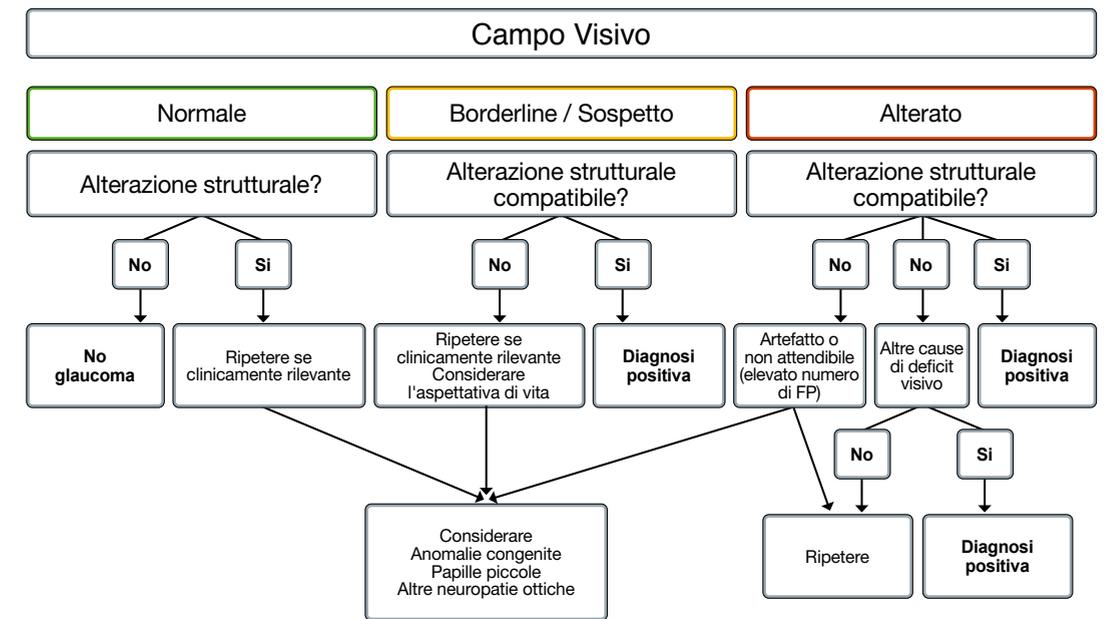
Le analisi degli eventi di progressione cercano di rilevare se si è verificata o meno una variazione statisticamente significativa del campo visivo. Gli indici perimetrici o i punti/cluster degli esami effettuati vengono etichettati come patologici se si sono deteriorati più della variazione prevista tra due test consecutivi. Le analisi basate sugli eventi sono state utilizzate in tutti i grandi trials randomizzati controllati sul glaucoma, ad esempio EMGT, AGIS, CIGTS e UKGTS. Nella pratica clinica, l'analisi degli eventi è meno significativa dell'analisi basata sulla tendenza (trend analyses). Le analisi degli eventi di solito richiedono la ripetizione degli esami per confermare il peggioramento osservato.

Analisi basata sulla tendenza (trend analyses)

L'analisi della regressione per determinare la velocità di peggioramento del campo visivo è ampiamente accettata ed utilizzata nella gestione clinica degli occhi che presentano danni perimetrici di tipo glaucomatoso. Il tasso di progressione perimetrico è la velocità di peggioramento del campo visivo, ed è solitamente quantificato utilizzando l'analisi di regressione lineare nel tempo degli indici globali MD o VFI. Il tasso di progressione è espresso in dB/anno o in %/anno. Monitorare mediante un grafico il valore dell'MD o del VFI nel tempo può mostrare se la velocità di progressione osservata è in grado di causare una perdita nella qualità di vita (QoL, quality of life) del paziente, in base all'aspettativa di vita prevista per quello stesso paziente. Gli indici PSD e LV non dovrebbero essere utilizzati per la trend analyses poiché nelle fasi iniziali della malattia aumentano per l'addensarsi dei difetti del campo visivo, ma successivamente, una volta raggiunto il picco, diminuiscono nel momento in cui il danno perimetrico diventa da moderato ad avanzato.

II.1.4.2.7 Numero e frequenza degli esami

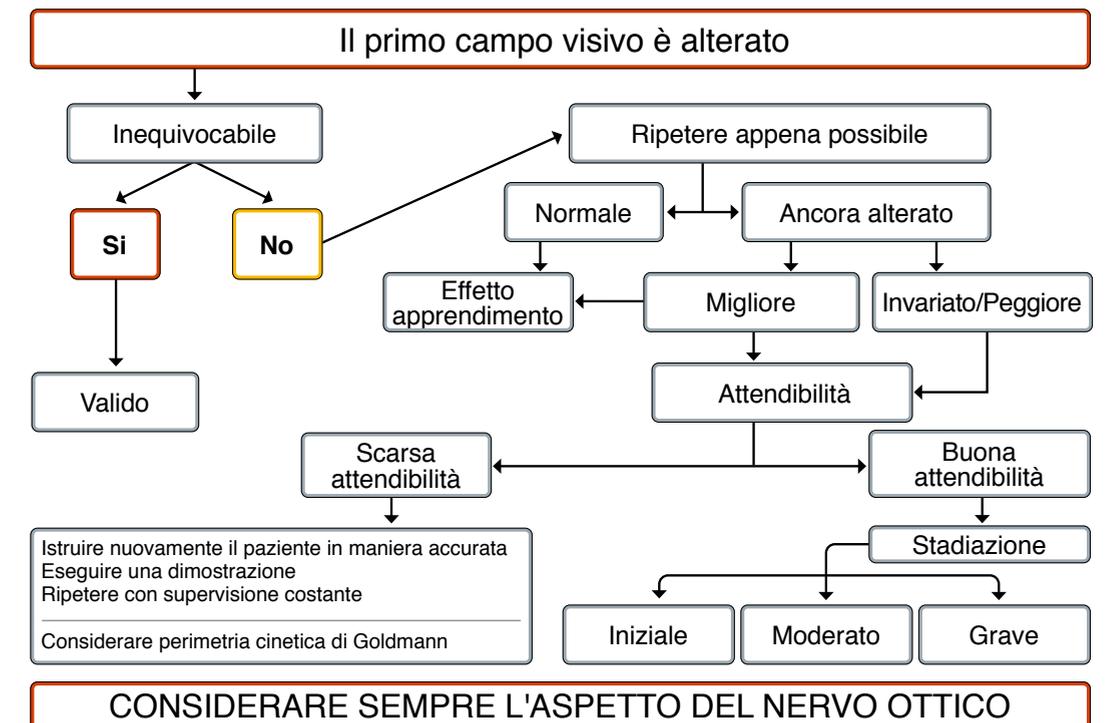
La determinazione della velocità di peggioramento richiede un periodo di tempo significativo, comunemente lungo almeno due anni ed un numero adeguato di campi visivi.



Considerare l'attendibilità prima di prendere decisioni basate sulla base del test

© European Glaucoma Society

FC IV – Strategia diagnostica quando il primo campo visivo è alterato



© European Glaucoma Society

È stata proposta sia l'esecuzione di tre esami perimetrici SAP all'anno durante i primi due anni successivi alla diagnosi di glaucoma sia di eseguire test senza seguire una cadenza regolare. In questo modo è possibile determinare precocemente la velocità di progressione e gli occhi che progrediscono rapidamente possono essere riconosciuti con una buona affidabilità. Molto spesso, la frequenza dei test può essere quindi ridotta e adattata sulla base del tasso di progressione osservato e dello stadio della malattia. I pazienti con ipertensione oculare (OHT) non necessitano di frequenti esami del campo visivo.

II.1.4.3 Stadiazione dei difetti perimetrici

La stadiazione del glaucoma si basa principalmente sulla gravità dei difetti del campo visivo. Nel corso del tempo sono stati sviluppati diversi metodi di stadiazione. Risulta soddisfacente un sistema semplice, basato solamente sulle variazioni dell'MD (vedere sotto una semplificazione della classificazione di Hodapp). Un peggioramento dell'indice MD è associato ad un elevato rischio di sviluppare cecità.

Difetti glaucomatosi precoci $MD \leq 6$ dB

Difetti glaucomatosi moderati $6 > MD \leq 12$ dB

Difetti glaucomatosi avanzati $MD > 12$ dB

II.1.5 Intelligenza artificiale

L'intelligenza artificiale (AI) è stata applicata in diversi campi della medicina. L'AI viene utilizzata per la valutazione di fotografie del fondo oculare, esami OCT ed esami del campo visivo. Sebbene l'AI abbia un potenziale enorme per rivoluzionare la cura del glaucoma nel prossimo futuro, è necessario superare una serie di sfide. Solitamente, al "machine learning" (apprendimento automatico) vengono applicati la generalizzazione del modello e la qualità dei dati. Altre questioni come la quantità dei dati e l'interpretabilità del modello (la cosiddetta "scatola nera") sono più specifiche per il "deep learning". Le potenziali soluzioni a queste sfide implicano collaborazioni internazionali per la raccolta dei dati (per consentire una raccolta di dati sanitari diversificata su larga scala), strumenti per migliorare la qualità del processo di raccolta dei dati, integrazione automatizzata dei dati implementati da sistemi di cartelle cliniche elettroniche e normative per garantire la sicurezza attraverso la protezione non solo dei dati personali ma anche dei modelli analitici.

II.1.6 Genetica

Molte forme di glaucoma congenito e giovanile sono associate a specifiche mutazioni genetiche, ma la gestione di queste condizioni è basata sul fenotipo, ossia sulla base della presentazione clinica. Il resto di questa sezione si occupa delle influenze genetiche sul glaucoma primario ad angolo aperto (POAG), poiché si tratta della forma maggiormente diffusa di patologia glaucomatosa. La ricerca su base genetica del POAG è stata suggerita da scoperte epidemiologiche, ad esempio che i parenti di primo grado di pazienti affetti da glaucoma sono a rischio notevolmente più elevato di sviluppare tale condizione. Le aree del genoma associate a POAG possono essere suddivise in mutazioni mendeliane e varianti complesse.

II.1.6.1 Mutazioni Mendeliane

Le malattie mendeliane sono generalmente causate da singoli difetti genetici che sono rari e fortemente correlati allo sviluppo della malattia. I fattori ambientali e le mutazioni in altre aree del genoma, a parte quella causativa, non influenzano la presenza o meno della malattia. Le forme mendeliane più comuni di POAG sono causate da mutazioni genetiche della Miocilina (MYOC). La prevalenza delle mutazioni della MYOC è stata stimata intorno al 2-4% nei pazienti affetti da POAG, ma se i pazienti sono selezionati prevalentemente sulla base della giovane età di esordio della malattia, PIO elevata e di un'anamnesi familiare positiva, la prevalenza sale al 16-40%. In soggetti giovani non affetti da glaucoma, membri di una famiglia in cui è presente una mutazione della MYOC, può essere utile effettuare un test genetico per individuare se anch'essi presentino tale mutazione. Difatti nel caso in cui questa sia assente non ci sarà un rischio significativo di sviluppare la patologia glaucomatosa, mentre se positiva, un attento monitoraggio oculistico ed un eventuale trattamento precoce potrebbero facilitare una buona qualità della funzione visiva nel tempo. Tuttavia, l'opportunità di test genetici dipenderà da una serie di fattori come i dettagli sulla condizione della malattia e la sua prognosi, il suo modello di ereditarietà e il rischio per i bambini o altri membri della famiglia. La consulenza genetica per i membri della famiglia a rischio, ma in quel momento non affetti dalla patologia, dovrebbe ricercare la malattia di base, spiegare lo svolgimento del test ed il potenziale impatto del suo risultato. Raccomandazione: dovrebbe essere offerta l'opportunità di sottoporsi a test genetici per le mutazioni della MYOC agli individui, di giovane età, appartenenti a famiglie con più soggetti affetti da POAG. Un servizio di consulenza genetica clinica dovrebbe essere disponibile per discutere ed orientare ad una eventuale esecuzione del test.

II.1.6.2 Varianti complesse

Contrariamente alle mutazioni mendeliane, le varianti che contribuiscono ad una patologia complessa si verificano in numerosi geni, sono più comuni e presentano un effetto relativamente limitato sulla stessa. Il quadro concettuale è che molte di queste mutazioni, associate a fattori ambientali, contribuiscono allo sviluppo della malattia. Gli studi di associazione genome-wide (GWAS) hanno scoperto centinaia di varianti associate a

POAG, livelli della PIO e morfologia della papilla ottica. Varianti associate alla PIO sono state introdotte in un modello di previsione genetica per POAG e nell'Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS); una variante del gene TMCO1 è stata inserita nella valutazione del rischio di conversione da OHT a POAG. Sebbene l'apporto alla diagnosi e alla gestione del POAG delle varianti complesse sia in costante e rapido sviluppo, ad oggi non è appropriato utilizzarle come base per lo screening genetico. Raccomandazione: non suggerire di effettuare la genotipizzazione ai pazienti con POAG in maniera routinaria.

II.1.6.3 Servizi di genotipizzazione da terze parti

Possono presentarsi ai servizi sanitari soggetti in cerca di consigli sui risultati dei loro genotipi ottenuti da laboratori privati. Tali informazioni genetiche di solito non sono soggette alle stesse misure di controllo della qualità rispetto ai servizi di genetica clinica ospedalieri o di ricerca, quindi tali risultati possono essere fuorvianti. Attualmente, le mappe geniche eseguite da terze parti non dovrebbero essere utilizzate per influenzare il processo decisionale clinico.

Raccomandazione: avvisare le persone che sottopongono informazioni genetiche ottenute al di fuori dell'ambito ospedaliero che tali risultati potrebbero essere inaffidabili e non dovrebbero essere utilizzati per guidare la diagnosi o il trattamento (vedere I.4).

Per i dettagli sulla diagnosi e le opzioni di trattamento vedere II.2 e II.3 (vedere anche cose da evitare - scegliere saggiamente I.3.)



Parte II · **Capitolo 2**

Classificazione e terminologia



II.2.1 Forme congenite primarie/Glaucomi infantili

Il glaucoma congenito primario (PCG) è una patologia rara ma con un forte impatto sullo sviluppo e sulla qualità di vita del bambino/a. Una diagnosi precoce ed una terapia appropriata sono cruciali per prevenire gravi disabilità visive destinate ad accompagnarlo/a per tutta la vita. È sempre necessario un approccio di tipo chirurgico.

II.2.1.1 Glaucoma congenito primario: dalla nascita fino al primo anno di vita

- Insorgenza neonatale o alla nascita (entro il primo mese)
- Insorgenza infantile (dal 1° fino al 24° mese)
- Insorgenza tardiva o diagnosi tardiva (oltre i 2 anni), vedere anche 2.1.2
- Pazienti con PIO normale e stabili senza alcun trattamento ma con segni tipici di PCG possono essere classificati come casi in cui è avvenuta una guarigione spontanea.

Epidemiologia:

Il glaucoma congenito si verifica in circa 1 su 12-18000 nuove nascite nella popolazione Caucasica Europea. L'incidenza può essere da 5 a 10 volte maggiore se è presente consanguineità fra genitori. È comune una disabilità visiva grave. Il PCG è più frequente nei maschi (65%), ed è bilaterale nel 70% dei pazienti. Una disgenesia isolata del trabecolato è la forma più comune di glaucoma congenito primario.

Eziologia e meccanismo patogenetico:

La disgenesia dell'angolo irido-corneale è causata dallo sviluppo incompleto del trabecolato prima e/o dopo la nascita. È presente una forte influenza monogenetica. Ereditarietà recessiva con penetranza variabile nella maggior parte dei casi oppure sporadica. Anomalie cromosomiche specifiche sono state individuate nei cromosomi 1p36 e 2q21. Si consigliano test genetici per escludere altre anomalie congenite che potrebbero avere un impatto sulla pianificazione familiare. La diminuzione del deflusso dell'umore acqueo è causa di un significativo innalzamento della PIO.

Caratteristiche:

- Fotofobia, lacrimazione, blefarospasmo e frequente sfregamento oculare sono segni precoci tipici
- Non sempre sintomatico
- Il bambino che piange molto, appare infelice durante le prime settimane o il primo anno di vita va considerato sospetto
- Diametro corneale maggiore rispetto alla normalità (>10,5 mm alla nascita e >12 mm al primo anno di vita)
- Lunghezza assiale aumentata (>20 mm alla nascita o >22 mm dopo il primo anno)
- Edema corneale epiteliale (talvolta stromale)
- Rotture della membrana di Descemet (strie di Haab)
- Miglior metodo di misurazione della PIO mediante tonometro portatile nel bambino cosciente
- La sedazione ed i farmaci anestetici possono spesso indurre una riduzione della PIO
- La sola tonometria non è sufficiente a confermare la diagnosi
- L'aumento dell'escavazione della papilla ottica solitamente avviene dopo alcuni mesi
- Reperti gonioscopici: inserzione anteriore dell'iride, costituita da una linea smerlata con

persistenza di tessuto uveale e strutture poco differenziate e/o trabeculodisgenesia comunemente descritta come “membrana” di Barkan

- Ad una maggiore età di insorgenza sono associati minori segni clinici e sintomi

Trattamento:

La gestione di questi casi è particolarmente impegnativa. Un approccio chirurgico precoce è indicato in quasi tutti i casi di PCG. Il trattamento farmacologico è solitamente inefficace e difficilmente praticabile a lungo termine. I farmaci, inclusi gli inibitori dell'anidrasi carbonica orali, possono essere utilizzati in attesa della chirurgia e in caso di intervento chirurgico fallito in attesa di ulteriori opzioni terapeutiche.

Chirurgia primaria: goniectomia precoce, trabeculotomia, chirurgia filtrante; gli impianti drenanti retroequatoriali possono essere indicati se le prime opzioni non hanno ottenuto i risultati attesi. È frequente la necessità di re-interventi.

Revisione sistematica della letteratura:

- Ghate D, Wang X. Surgical interventions for primary congenital glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:CD008213.

II.2.1.2 Glaucoma infantile ad angolo aperto ad esordio tardivo oltre i 2 anni fino alla pubertà

Eziologia e fisiopatologia: come nel glaucoma primario congenito (vedere II.2.1.1), ad eccezione di:

- Nessun ingrandimento del bulbo
- Nessuna anomalia congenita oculare o sindromi
- Asintomatici fino al manifestarsi di un grave difetto del campo visivo

Caratteristiche:

- Angolo aperto
- PIO elevata
- L'aspetto del nervo ottico e il danno del campo visivo dipendono dallo stadio della patologia

Trattamento:

I casi con manifestazione tardiva non mostrano, solitamente, un aumento delle dimensioni del bulbo e possono avere un risultato più favorevole con la chirurgia.

Vedere precedentemente II.2.1.1

Il trattamento del **glaucoma in età pediatrica** è reso particolarmente difficile dalla natura stessa della malattia, e dalle difficoltà intrinseche che vi sono nella valutazione e nelle procedure chirurgiche dei pazienti di questa età. Il trattamento deve essere adattato all'anomalia primaria e al meccanismo responsabile dell'aumento della PIO. Quando possibile, questi casi dovrebbero essere inviati a centri specializzati.

II.2.1.3 Glaucoma infantile secondario

Sono possibili vari meccanismi patogenetici. Un elenco completo ed una trattazione estesa esulano dallo scopo delle linee guida. L'esecuzione di test genetici dovrebbe essere fortemente raccomandata a causa della grande sovrapposizione di fenotipi.

Trattamento del glaucoma infantile secondario

Vedere trattamento per il glaucoma congenito primario (II.2.1.1)

La gestione deve essere adattata all'anomalia primaria, al meccanismo responsabile dell'innalzamento pressorio e alla qualità di vita del paziente. Questi casi richiedono una presa in carico da parte di specialisti del settore.

II.2.1.3.1 Glaucoma associato ad anomalie oculari non-acquisite

- Anomalia di Axenfeld Rieger (Sindrome se presenti associazioni sistemiche)
- Anomalia di Peters (Sindrome se presenti associazioni sistemiche)
- Aniridia
- Ectropion uveae
- Vascolarizzazione fetale persistente (se presente glaucoma prima dell'intervento di cataratta)
- Melanocitosi oculodermica (nevo di Ota)
- Distrofia polimorfa posteriore
- Microftalmo
- Microcornea
- Ectopia lentis
- Nanofalmo

II.2.1.3.2 Glaucoma associato a patologie sistemiche non-acquisite o sindromi

- Anomalie cromosomiche come la Trisomia 21 (Sindrome di Down)
- Disordini del tessuto connettivo
 - Sindrome di Marfan
 - Sindrome di Weill-Marchesani
 - Sindrome di Stickler
- Disordini metabolici
 - Omocisteinuria
 - Sindrome di Lowe
 - Mucopolisaccaridosi
- Facomatosi
 - Neurofibromatosi (NF-1, NF-2)
 - Sindrome di Sturge-Weber
 - Sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber
 - Sindrome di Rubinstein-Taybi
 - Rosolia congenita

II.2.1.3.3 Glaucoma associato a patologie acquisite

- Uveite
- Trauma (ipòema, recessione angolare, ectopia lentis)
- Associato all'uso di steroidi
- Tumori (benigni/maligni, oculari/orbitari)
- Retinopatia del prematuro

II.2.1.3.4 Glaucoma secondario a chirurgia della cataratta infantile

Il glaucoma secondario è una grave complicanza piuttosto frequente dopo intervento di cataratta nella prima infanzia. L'incidenza può aumentare fino al 50% se l'intervento di cataratta viene eseguito prima del 9° mese di vita. Questo tipo di glaucoma secondario è difficile da trattare e necessita, spesso, dell'utilizzo di impianti drenanti retroequatoriali per un controllo tonometrico a lungo termine.

II.2.2 Glaucoma ad angolo aperto

II.2.2.1 Glaucoma primario ad angolo aperto (POAG)

Definizione: Il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) è una patologia oculare cronica, progressiva, irreversibile, in grado di causare cecità, che determina un danno a livello del bordo neuroretinico papillare e dello strato delle fibre nervose retiniche con conseguenti difetti del campo visivo. L'aspetto dell'angolo iridocorneale risulta normale ed i principali fattori di rischio includono il livello della PIO e l'età avanzata. La disabilità visiva viene solitamente prevenuta da una diagnosi ed un trattamento precoci.

Eziologia e meccanismo patogenetico:

L'eziologia è a tutt'oggi poco chiara. È probabile che vari fattori genetici e l'influenza di altri stati morbosi abbiano un ruolo nello sviluppo della patologia. L'attuale giudizio su come viene provocato il danno annovera la deformazione della lamina cribrosa causata da livelli di PIO che non sono tollerati dal quel determinato occhio. Si ritiene che ciò provochi un danno assonale con conseguente morte per apoptosi delle cellule ganglionari retiniche. Verosimilmente anche fattori vascolari giocano un ruolo nello sviluppo della malattia. Qualsiasi aumento della PIO è causato da un'elevata resistenza al deflusso attraverso le trame trabecolari. Una cospicua percentuale di pazienti sviluppa POAG con valori di PIO entro il range di normalità. Il POAG è stato arbitrariamente suddiviso in malattia "a pressione elevata" e "a pressione normale", anche se entrambi rappresentano uno spettro di neuropatie ottiche. Si presume che fattori di rischio diversi dalla PIO abbiano un'importanza relativamente maggiore se si tratta di glaucoma con livelli di pressione bassa. I principi di trattamento sono gli stessi, ma potrebbero esserci alcune differenze nelle caratteristiche cliniche. Il glaucoma con bassi livelli di PIO può essere più comune nelle donne con alterazioni vascolari (es. Emicrania, Raynaud). Le emorragie della papilla e la presenza di scotomi paracentrali possono essere piuttosto comuni. (vedere FC V)

Epidemiologia:

Il glaucoma è una delle principali cause di cecità irreversibile sia in Europa che nel mondo. Il POAG è insolito al di sotto dei 40 anni. La sua prevalenza aumenta con l'età.

Fattori di rischio per l'insorgenza di POAG:

- Età avanzata
- PIO elevata
- Etnia: la prevalenza del glaucoma è più alta nella popolazione di colore (vedere epidemiologia del glaucoma, I.6)
- Anamnesi familiare positiva per glaucoma: il rischio di avere OAG è maggiore per gli individui con un parente di primo grado con OAG comprovato
- Miopia da moderata ad elevata
- Bassa pressione diastolica
- CCT sottile: la CCT sottile non è un fattore prognostico indipendente per l'insorgenza di OAG nelle analisi univariate.

I dati della letteratura riguardanti diabete, ipertensione sistemica, emicrania, sindrome di Raynaud e apnea ostruttiva del sonno in associazione a POAG non sono coerenti.

Fattori di rischio per il peggioramento del POAG

I trials clinici Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT), Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS), Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS) hanno identificato i seguenti fattori di rischio per il peggioramento (per i dettagli sugli studi vedere I.7):

- Età avanzata
- PIO elevata
- Presenza di emorragie della papilla
- CCT sottile: la CCT sottile non è un fattore prognostico indipendente per l'insorgenza di OAG nelle analisi univariate.

Trattamento:

Vedere la parte I e il capitolo II.2

La scelta della modalità terapeutica primaria deve essere effettuata sulla base dei dati del singolo paziente.

II.2.2.1 Glaucoma giovanile primario ad esordio tardivo

Eziologia e meccanismo patogenetico: diminuzione del deflusso dell'umore acqueo

Caratteristiche:

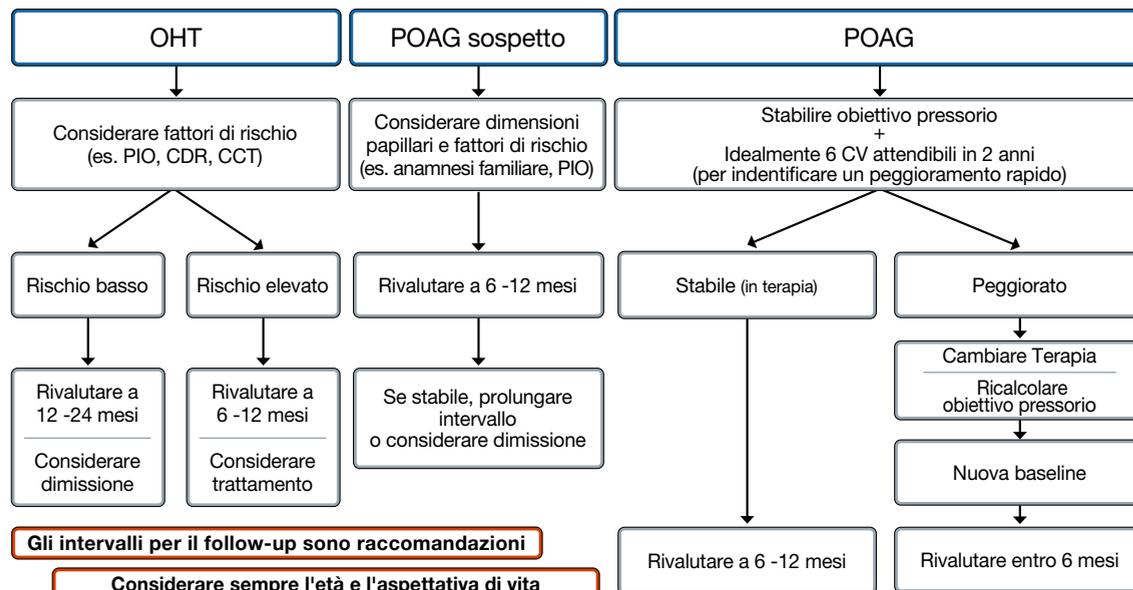
Esordio: oltre l'infanzia, di solito dopo la pubertà o la giovane età adulta. Ereditarietà: frequentemente con tratto dominante in caso di familiarità. I geni MYOC sono stati associati al glaucoma giovanile primario.

- PIO elevata senza trattamento farmacologico
- Papilla e RNFL: difetti diffusi tipici, ma anche qualsiasi tipo di danno glaucomatoso
- Campo visivo: presenza di difetti glaucomatosi
- Gonioscopia: angolo aperto, ampio, spesso scarsamente differenziato
- Non sono presenti anomalie congenite o dello sviluppo

Trattamento (vedere FC VI):

- a) Terapia farmacologica: qualsiasi trattamento topico efficace e ben tollerato

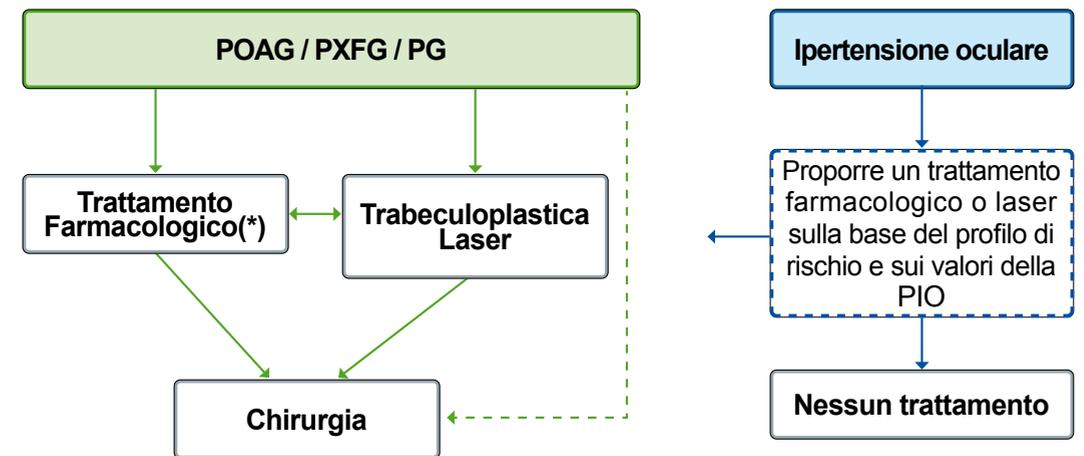
FC V – Valutazione e intervalli di follow-up



POAG = glaucoma primario ad angolo aperto
 OHT = ipertensione oculare
 PIO = pressione intraoculare
 CCT = spessore corneale centrale
 Rx = terapia

Gonioscopia per escludere LA CHIUSURA D'ANGOLO

FC VI – Opzioni terapeutiche



Considerare la chirurgia filtrante con applicazione di antimetaboliti o alternative (vedere parte II.3.6.2.4) o impianti drenanti retroequatoriali / procedura ciclodistruttiva

(*) Fino a 2-3 differenti molecole.

Non aggiungere un farmaco ad uno non efficace; considerare il passaggio ad altro farmaco (vedere FC XII-XIV)

POAG = primary open-angle glaucoma, glaucoma primario ad angolo aperto

PXFG = pseudoexfoliative glaucoma, glaucoma pseudoesfoliativo

PG = pigment dispersion glaucoma, glaucoma pigmentario

- b) Trattamento chirurgico: spesso è necessario un intervento chirurgico precoce (chirurgia filtrante o goniomioma/trabeculotomia; considerare l'utilizzo di antimetaboliti)
- c) Trabeculoplastica laser: non raccomandata

II.2.2.1.2 Glaucoma Primario ad Angolo Aperto Sospetto (POAG sospetto)

Definizione: un individuo con sospetto glaucoma presenta segni clinici suggestivi ma che non confermano la presenza di OAG. Possono verificarsi una combinazione variabile di risultati al limite della normalità agli esami strutturali e/o funzionali. Spesso solamente nel corso del tempo si determinerà se un sospetto glaucoma presenterà o meno fasi iniziali di glaucoma. (Vedere FC V).

Caratteristiche:

- campo visivo e/o papilla ottica e/o strato delle fibre nervose retiniche normale o sospetto con almeno uno dei reperti sospetto
- la PIO può essere normale o elevata

Trattamento (vedere FC VI):

Rischi e benefici del trattamento devono essere valutati rispetto alla possibilità di sviluppare danni di tipo glaucomatoso a livello della papilla ottica. L'indicazione per qualsiasi forma di terapia è relativa e può essere discussa con il paziente. In generale, il trattamento non è necessario se la PIO non è elevata. È utile eseguire visite di follow-up ad intervalli di 6-12 mesi inizialmente, da prolungare o non più necessarie se tutti i parametri rimangono invariati.

II.2.2.1.3 Ipertensione oculare (OHT)

Caratteristiche:

- PIO > 21 mmHg senza trattamento farmacologico
- Campo visivo: normale
- Papilla ottica e strato delle fibre nervose retiniche: normali
- Gonioscopia: angolo iridocorneale aperto (escludere la chiusura d'angolo intermittente, vedere II.2.4.1)
- Anamnesi negativa o nessun segno di altre patologie oculari o impiego di terapia steroidea
- Altri fattori di rischio: nessuno

Fattori di rischio per la conversione da OHT a POAG

I seguenti fattori di rischio e predittivi sono stati ripetutamente indicati sia nel Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) che dall'European Glaucoma Prevention Study (EGPS) (per i dettagli sugli studi vedere I.7):

- Età avanzata
- PIO elevata
- valori del PSD elevati all'esame del campo visivo
- CCT sottile

Un calcolatore del rischio per stimare la possibilità di sviluppare il glaucoma a 5 anni è disponibile gratuitamente, <http://ohts.wustl.edu/risk/>

Trattamento:

Il trattamento può essere consigliabile nelle persone ad alto rischio di conversione al glaucoma. L'aumento della pressione intraoculare deve essere confermato prima di iniziare una terapia, a meno che quest'ultima non raggiunga valori molto elevati. In generale, è consigliabile iniziare una terapia farmacologica nei pazienti che presentano misurazioni ripetute della PIO sopra i 25 mmHg, anche senza ulteriori fattori di rischio. I principi e le scelte sul trattamento più adatto saranno simili a quelli per il POAG. L'approccio iniziale consiste in una terapia farmacologica o nella trabeculoplastica laser. Follow-up ad intervalli di 6-12 mesi inizialmente, da prolungare se tutti i parametri rimangono stabili.

Per decidere se iniziare il trattamento, valutare ogni paziente come singolo caso. Coinvolgere il paziente. Chiedere la loro opinione.

II.2.3 Glaucomi secondari ad angolo aperto

Definizione: I glaucomi secondari ad angolo aperto (OAG) costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie nelle quali la PIO elevata rappresenta il principale fattore responsabile della patogenesi della neuropatia ottica glaucomatosa. La maggior parte delle forme di glaucoma secondario presentano meccanismi complessi ed includono forme sia ad angolo aperto che ad angolo chiuso.

II.2.3.1 Glaucomi ad angolo aperto secondari causati da patologie oculari

II.2.3.1.1 Glaucoma pseudoesfoliativo o esfoliativo (PXFG)

Epidemiologia: Il glaucoma pseudoesfoliativo (PXFG) è la tipologia più comune di glaucoma secondario ad angolo aperto (OAG), la sua prevalenza varia in maniera considerevole fra le popolazioni. Sulla base di dati epidemiologici, il PXFG si sviluppa in una percentuale variabile dal 15 al 26% degli occhi con sindrome pseudoesfoliativa (PXF) nel corso di 5 anni. PXF/PXFG possono essere associati a malattie sistemiche (ad esempio malattie vascolari, ernia inguinale e prolasso degli organi pelvici femminili). La progressione del PXFG è circa 3 volte più rapida rispetto al POAG.

Eziologia e meccanismo patogenetico:

PXFG è conseguente a PXF, in cui viene prodotta a livello oculare una proteina fibrillo-granulare anomala (materiale pseudoesfoliativo).

Genetica: Lo sviluppo della PXF è fortemente connesso con determinate varianti del gene LOXL1. La conversione in PXFG da PXF è verosimilmente influenzata da fattori ambientali.

Caratteristiche:

- Esordio: di solito oltre i 50 anni di età con ampia variabilità tra le popolazioni
- Il materiale pseudoesfoliativo si accumula in maniera caratteristica sulla capsula anteriore del cristallino, meglio visualizzato in midriasi, al margine pupillare, a livello del trabecolato e delle zonule
- Una perdita di pigmento a livello del margine pupillare è comune ("pupilla mangiata dalle tarne")
- Durante valutazioni trasversali uno o entrambi gli occhi possono presentare segni clinici di PXFG; spesso bilaterale e asimmetrici
- La PIO risulta più elevata rispetto ai valori che si riscontrano nel POAG, e le fluttuazioni tonometriche diurne sono ampie
- Alla prima presentazione i difetti del campo visivo e l'aspetto della papilla ottica risultano frequentemente avanzati nell'occhio maggiormente colpito
- L'angolo può essere completamente aperto, stretto o chiuso a causa dello spostamento in avanti del cristallino per lassità zonulare
- All'esame gonioscopico è presente la linea di Sampaolesi (deposito di pigmento anteriore alla linea di Schwalbe), reperto comune e caratteristico nei casi di PXFG

- La facodonesi e la sublussazione del cristallino non sono rare a causa del progressivo danno a livello zonulare, ed il rischio di complicanze durante la chirurgia della cataratta risulta superiore. La lussazione tardiva della lente intraoculare (IOL), anche dopo diversi anni dalla chirurgia della cataratta non complicata, non è un evento raro.

Trattamento:

Le opzioni di trattamento per il PXFG sono simili a quelle per il POAG sebbene nel PXFG vi sia un rischio di progressione maggiore. La trabeculoplastica laser e la terapia farmacologica sono entrambe indicate ma perdono di efficacia dopo alcuni anni. Quando solamente un occhio appare affetto da PXFG è fondamentale monitorare con attenzione la PIO e la comparsa di segni tipici glaucomatosi poiché il tasso di conversione è alto. (vedere II.3)

II.2.3.1.2 Glaucoma pigmentario (PG)

Epidemiologia: il PG rappresenta l'1-1,5% dei casi totali di glaucoma. È più frequente nel maschio, miope, Europeo. È solitamente diagnosticato tra i 30 e i 50 anni di età. Il rischio, riportato in letteratura, di sviluppare glaucoma nei soggetti che presentano clinicamente una sindrome da dispersione di pigmento (PDS) varia dal 10 al 50%; questo dato, però, può rappresentare solamente una parte della popolazione che presenta PDS in associazione a PIO elevata.

Meccanismo patogenetico:

I granuli di melanina vengono rilasciati dall'epitelio pigmentato irideo come risultato dello sfregamento tra le zonule e la superficie posteriore dell'iride. In molti occhi con dispersione di pigmento si nota un incurvamento posteriore dell'iride con una configurazione a "blocco pupillare inverso". Granuli di melanina sono causa di un aumento della resistenza al deflusso dell'umore acqueo a livello trabecolare con conseguente aumento della PIO. È opinione attuale che le cellule del trabecolato fagocitano il pigmento, con conseguente morte delle cellule stesse.

Possono essere descritte due condizioni:

- PDS: solitamente bilaterale caratterizzata da dispersione di pigmento irideo, può essere associata a PIO elevata
- PG: neuropatia ottica glaucomatosa associata a PDS

Caratteristiche:

- Transilluminazione iridea, più evidente alla media periferia, a pattern radiale dovuta alla perdita di pigmento, meglio visualizzabile tramite retroilluminazione
- Deposito di pigmento disposto verticalmente a livello dell'endotelio corneale, definito fuso di Krukenberg (presente in maniera frequente ma non patognomonico)
- Trabecolato di colore marrone scuro omogeneo, densamente pigmentato
- Depositi di pigmento a livello dell'inserzioni delle zonule posteriori, noti come "striscia di Scheie" o "anello di Zentmayer"
- Camera anteriore molto ampia con incurvamento posteriore dell'iride periferica
- Visione offuscata transitoria a causa di picchi della PIO (spesso dopo esercizio fisico o dilatazione pupillare)

Trattamento:

Le opzioni di trattamento per il PG sono simili a quelle per il POAG. Non è disponibile alcun trattamento specifico per il PG. La trabeculoplastica laser e il trattamento farmacologico sono ugualmente efficaci ma sono comuni i picchi di PIO dopo la trabeculoplastica laser, per cui quest'ultima deve essere eseguita con cautela, utilizzando livelli di potenza del laser bassi ed effettuando trattamenti farmacologici profilattici mirati ad evitare innalzamenti improvvisi della PIO. (vedere II.3)

II.2.3.1.3 Glaucoma secondario ad angolo aperto indotto dal cristallinoEziologia/meccanismo patogenetico:

Nel glaucoma ad angolo aperto indotto dal cristallino il deflusso trabecolare è ostacolato da particelle e/o cellule infiammatorie provenienti dal cristallino.

- Glaucoma facolitico: il trabecolato è ostruito da materiale proveniente dal cristallino con cataratta matura o ipermatura
- Danno traumatico del cristallino: il trabecolato è ostruito da particelle provenienti dal cristallino danneggiato da un trauma o successivamente a chirurgia
- Glaucoma facoanafilattico: proteine del cristallino portano ad una uveite granulomatosa che colpisce il trabecolato

Caratteristiche:

- Dolore monolaterale, con arrossamento ed infiammazione
- Calo del visus e PIO elevata
- Presenza di danni del cristallino e/o cataratta matura/ipermetria con o senza flogosi iridea (cellularità dell'acqueo e precipitati cheratici)

Trattamento:

Estrazione del cristallino o dei suoi frammenti, somministrazione di farmaci antinfiammatori topici e da vitrectomia, se necessaria.

II.2.3.1.4 Glaucoma associato ad emorragie intraoculariEziologia/meccanismo patogenetico:

Sia un sanguinamento acuto in camera anteriore che la persistenza di sangue in camera vitrea possono provocare un aumento della PIO.

Una grande quantità di globuli rossi (ipoema) o macrofagi infarciti di emoglobina (glaucoma emolitico) o globuli rossi degenerati (glaucoma da cellule fantasma) sono in grado di ostruire il trabecolato.

Caratteristiche:

- Dolore e irritazione del bulbo
- Un aumento della PIO è più comune in caso di ipoema esteso, ed è causato più frequentemente da emorragie ricorrenti o recidive di sanguinamenti. Una recidiva di sanguinamento può essere conseguente ad un ipoema traumatico, di solito dopo 3-7 giorni (incidenza 5-10%)
- Nel glaucoma emolitico sono presenti globuli rossi nell'umore acqueo ed una

decolorazione rossastro-marrone del trabecolato. Da 1 a 4 settimane dopo emorragia vitreale compaiono "eritrociti fantasma" che raggiungono la camera anteriore. Possono essere osservate cellule di color sabbia fluttuanti in camera anteriore

- La gonioscopia può evidenziare una stratificazione delle cellule fantasma nella zona inferiore del trabecolato

Trattamento:

- Farmaci ipotonizzanti topici e sistemici secondo necessità. Si raccomanda di evitare gli inibitori dell'anidraasi carbonica e gli agenti iperosmotici nei pazienti affetti da anemia falciforme
- Trattamento conservativo, riposo a letto, cicloplegici e steroidi topici, possono essere presi in considerazione nei casi di ipoema non complicato. Gli agenti antifibrinolitici come l'acido tranexamico possono ridurre il rischio di recidiva di sanguinamento. Tuttavia, non è chiara l'utilità di nessuno di tali provvedimenti sulla acutezza visiva
- Lavaggio della camera anteriore tramite paracentesi e/o vitrectomia per la rimozione di emorragie vitreali se la PIO rimane elevata al fine di evitare l'impregnazione ematica del tessuto corneale e/o la neuropatia ottica

II.2.3.1.5 Glaucoma uveiticoEziologia/meccanismo patogenetico:

Nella sindrome di Posner-Schlossman o nelle infezioni virali come herpes simplex e varicella-zoster virus è tipico un innalzamento acuto della PIO. Un aumento cronico della PIO è comune in caso di uveite di Fuchs, artrite giovanile idiopatica, malattia di Behcet, pars-planite, oftalmia simpatica, sarcoidosi e sifilide.

- Cellule infiammatorie causano intasamento ed edema della trama trabecolare, precipitati, detriti, cicatrizzazione secondaria e neovascolarizzazione dell'angolo irido-corneale
- Il glaucoma secondario ad angolo chiuso può essere dovuto ad una chiusura angolare per sinechie o ad una chiusura per apposizione conseguente a seclusione pupillare
- Anche il trattamento steroideo può contribuire ad un innalzamento pressorio nei soggetti predisposti

Caratteristiche:

- Sono possibili dolore, arrossamento, fotofobia, diminuzione del visus
- PIO elevata; alcune forme sono associate ad ampie oscillazioni o periodici aumenti della PIO

Trattamento:

- Terapia antinfiammatoria topica e sistemica a seconda della patologia di base
- Farmaci ipotonizzanti topici e sistemici
- Generalmente sono stati utilizzati come trattamento di prima linea beta-bloccanti topici ed inibitori dell'anidraasi carbonica

- Le prostaglandine possono essere utilizzate negli occhi con uveite controllata
- La chirurgia del glaucoma risulta adatta per la patologia
- La trabeculoplastica laser dovrebbe essere evitata

Un improvviso aumento della PIO con edema corneale ma angolo iridocorneale aperto può derivare dalla sindrome di Posner-Schlossman (crisi iridociclitica) o da una endotelite/trabeculite negli occhi con patologia erpetica.

II.2.3.1.6 Glaucoma neovascolare (vedere anche II.2.5.2.1)

II.2.3.1.7 Glaucoma associato a tumori intraoculari

Eziologia/meccanismo patogenetico:

Riduzione del deflusso dell'umore acqueo dovuto a tumori intraoculari primari o secondari, principalmente del segmento anteriore. Infiltrazione del trabecolato da parte della neoformazione o delle cellule tumorali presenti nell'umore acqueo. Ostruzione trabecolare dovuta a flogosi tumorale, detriti del tumore, emorragie o dispersione di pigmento. È possibile lo svilupparsi di glaucoma ad angolo chiuso secondario.

Caratteristiche:

- PIO elevata
- Quadro clinico altamente variabile poiché si combina la patologia oncologica con il glaucoma

Trattamento:

Trattamento oncologico (Irradiazione, escissione chirurgica del tumore, enucleazione). Farmaci ipotonizzanti topici e/o sistemici; la terapia medica è spesso il trattamento di prima linea in attesa del trattamento definitivo.

Procedure cicloablativo

La chirurgia filtrante è indicata solamente dopo un efficace controllo della patologia oncologica.

II.2.3.2 Glaucoma ad angolo aperto dovuto a traumi oculari

I traumi oculari possono indurre un glaucoma mediante svariati meccanismi patogenetici, sia ad angolo aperto che ad angolo chiuso. Al fine di identificare e trattare le cause dell'aumento pressorio, deve essere eseguita un'attenta valutazione del danno oculare post traumatico.

Eziologia/meccanismo patogenetico:

Un trauma contusivo penetrante o non penetrante del bulbo oculare può danneggiare le strutture intraoculari.

Qualsiasi contusione del bulbo oculare può portare ad una riduzione del deflusso trabecolare dovuto ad alterazioni traumatiche del trabecolato. Cicatrizzazione e infiammazione della trama trabecolare, ostruzione da parte di globuli rossi e frammenti tissutali, recessione dell'angolo, glaucoma indotto dal cristallino.

Caratteristiche:

- Un innalzamento della PIO può avvenire anche parecchio tempo dopo un trauma
- Le caratteristiche cliniche dipendono dall'eziologia del trauma

Trattamento:

- Farmaci antinfiammatori
- Farmaci ipotonizzanti topici e sistemici
- Follow-up a lungo termine con misurazione della PIO nei casi in cui la lesione del segmento anteriore sia permanente
- Chirurgia del glaucoma

II.2.3.3 Glaucoma ad angolo secondario aperto di tipo iatrogeno

II.2.3.3.1 Glaucoma secondario a trattamento con corticosteroidi

Eziologia/meccanismo patogenetico:

La terapia corticosteroidica topica, intravitreale o sistemica per lunghi periodi anche mediante l'utilizzo di spray nasali, inalatori o formulazioni dermatologiche può provocare un innalzamento pressorio. Il rischio di aumento della pressione dipende dalla composizione chimica del farmaco steroideo, dalla potenza, dalla dose, dalla frequenza, dalla durata e dalla via di somministrazione della terapia.

I corticosteroidi inducono cambiamenti nella matrice extracellulare del trabecolato (glicoproteine) che causano una diminuzione del deflusso dell'umore acqueo. Può essere presente una modificazione del gene TIGR.

Caratteristiche:

- L'aumento pressorio si sviluppa, solitamente, dopo circa 2-6 settimane dall'inizio della terapia corticosteroidica, ma può avvenire in qualsiasi momento
- Di solito i valori della pressione si normalizzano lentamente in seguito all'interruzione della terapia steroidea

Trattamento:

- È raccomandata l'interruzione della terapia corticosteroidica. Considerare un trattamento alternativo a quello steroideo per curare la patologia di base. Se ciò non è possibile considerare il passaggio ad un farmaco steroideo più blando (ad esempio Loteprednololo, fluorometolone)
- Farmaci ipotonizzanti topici e sistemici
- Trabeculoplastica laser
- Chirurgia nei casi non rispondenti alla terapia farmacologica/laser

II.2.3.3.2 Glaucoma ad angolo aperto secondario conseguente a chirurgia oculare e trattamento laser

La chirurgia oculare può causare un glaucoma secondario ad angolo aperto per mezzo di alcuni dei meccanismi sopracitati: emorragie intraoculari, reazioni infiammatorie, detriti del cristallino, perdita di pigmento dal tessuto uveale o traumi.

Meccanismo patogenetico:

Il glaucoma ad angolo aperto conseguente a chirurgia oculare o trattamento laser è il risultato di una riduzione del deflusso trabecolare.

L'aumento pressorio dopo chirurgia è di solito transitorio. Può essere causato da: materiale viscoelastico, detriti infiammatori, presenza di vitreo in camera anteriore dopo chirurgia della cataratta, frammenti del cristallino, liberazione di prostaglandine.

Un innalzamento pressorio acuto può avvenire anche in seguito a trattamento laser quale iridotomia, capsulotomia e trabeculoplastica; è generalmente transitorio, si verifica entro le prime 24 ore, più spesso entro le prime 4 ore successive alla procedura.

Un aumento della PIO successivo a vitrectomia con impianto di olio di silicone, in presenza di angolo aperto è conseguenza di:

- Migrazione dell'olio di silicone in camera anteriore con ostruzione del trabecolato (aumento pressorio postoperatorio precoce) solitamente dovuta ad un riempimento eccessivo
- Migrazione dell'olio di silicone emulsificato in camera anteriore con ostruzione del trabecolato in cui le particelle di olio sono parzialmente fagocitate da macrofagi che si accumulano a livello della trama trabecolare, specialmente nel quadrante superiore, e possono indurre trabeculite (aumento pressorio ad insorgenza intermedia e tardiva)
- L'olio di silicone a contatto con il trabecolato per un tempo prolungato può provocare cambiamenti strutturali permanenti. Fattori di rischio per lo sviluppo di ipertono successivo a vitrectomia con impianto di olio di silicone sono: ipertensione oculare o glaucoma pre-esistenti, diabete mellito, ed afachia (quest'ultimo ad angolo chiuso)
- Sindrome uveite-glaucoma-ipoema (uveitis-glaucoma-hyphema, UGH). Aumento della PIO associato alla presenza di IOL in camera anteriore e dovuto a sanguinamento della radice iridea ed uveite anteriore. Le attuali IOL comportano un rischio significativamente più basso di indurre la sindrome UGH.

Trattamento:

- Farmaci ipotonizzanti topici e sistemici
- Farmaci antinfiammatori
- Può essere considerata la rimozione dell'olio di silicone negli occhi con aumento pressorio successivo ad emulsificazione del tamponante. Tuttavia i dati attuali suggeriscono che essa non sia efficace in tutti i casi e comporta comunque un aumento del rischio di recidiva del distacco retinico. La ciclofotocoagulazione trans-sclerale e gli impianti drenanti sembrano essere le opzioni più efficaci, sebbene questi ultimi possano determinare lo spostamento dell'olio nello spazio sottocongiuntivale. Un'ulteriore opzione è la ciclofotocoagulazione endoscopica negli occhi che richiedono la rimozione dell'olio di silicone e trattamento ipotonizzante. La chirurgia filtrante tradizionale solitamente non ottiene buoni risultati
- La rimozione della IOL può essere necessaria nella sindrome UGH
- Chirurgia del glaucoma secondo le condizioni specifiche

II.2.3.3.3 Glaucoma associato a chirurgia vitreoretinica

Eziologia/meccanismo patogenetico:

Distacco retinico presente da lungo tempo che determina una neovascolarizzazione ischemica. Il distacco di retina è solitamente associato ad una riduzione della PIO. Il tamponamento retinico con gas può provocare rialzi significativi della PIO. La trama trabecolare può essere ostruita dalla neovascolarizzazione causata da una retinopatia proliferante, tessuto cicatriziale, dispersione di pigmento, processi infiammatori o da detriti derivanti dai segmenti esterni delle cellule retiniche (sindrome di Schwartz). Anche la chirurgia per il distacco di retina può causare glaucoma.

Sintomi e segni clinici:

Sono presenti un distacco retinico e PIO elevata. Iperemia e dolore sono segni clinici caratteristici.

Trattamento:

- Farmaci ipotonizzanti topici e sistemici
- Chirurgia del distacco di retina
- Considerare la chirurgia del glaucoma nei casi di PIO non controllata

II.2.3.4 Glaucoma ad angolo aperto secondario causato da patologie extraoculari

II.2.3.4.1 Glaucoma causato da aumentata pressione venosa episclerale

Eziologia e meccanismo patogenetico:

Patologie episclerali, orbitarie o sistemiche possono causare un aumento della pressione venosa episclerale con conseguente riduzione del deflusso trabecolare ed aumento della PIO. Possono essere descritte le seguenti condizioni:

- Cause episclerali ed orbitarie: Ustioni chimiche, danni da radiazioni delle vene episclerali, l'emangioma nella sindrome di Sturge-Weber, Nevo di Ota, orbitopatia endocrina, tumori orbitali (retrobulbari), pseudotumor, flebite orbitaria, fistola artero-venosa orbitaria o intracranica
- Patologie neurologiche: shunt durali, trombosi del seno cavernoso
- Altre cause sistemiche: ostruzione della vena cava superiore, ostruzione della vena giugulare, ostruzione della vena polmonare
- Forme idiopatiche

Caratteristiche:

L'aumento della PIO può essere acuto con irritazione e dolore oculare. Possono essere presenti congestione e dilatazione delle vene episclerali, chemosi, linfedema facciale, soffio orbitario. I soffii vascolari sono segni caratteristici delle fistole artero-venose.

Trattamento:

- Trattamento della patologia sottostante
- Farmaci ipotonizzanti topici e sistemici
- Chirurgia

II.2.4 Chiusura angolare

Per chiusura angolare si definisce la presenza di contatto iridotrabecolare (iridotrabecular contact, ITC). Solitamente viene considerato clinicamente rilevante quando sono presenti più di 180 gradi di ITC. La chiusura d'angolo può essere sia apposizionale, quindi reversibile, che sinechiale, con la presenza di aree di adesione. Entrambe le condizioni possono essere causate da svariati possibili meccanismi. La chiusura angolare può indurre un aumento della PIO in grado di provocare la neuropatia ottica glaucomatosa. La chiusura d'angolo viene diagnosticata mediante gonioscopia. È importante escludere cause secondarie di chiusura dell'angolo come ad esempio quella facomorfica, uveitica e neovascolare, poiché la gestione di questi casi richiede un trattamento supplementare della patologia sottostante. I test di provocazione della chiusura d'angolo forniscono poche informazioni aggiuntive poiché anche se negativi non escludono del tutto la possibilità che la chiusura possa avvenire. Il test non è in grado di imitare le condizioni fisiologiche e può fornire risultati falsi negativi.

I meccanismi responsabili della chiusura d'angolo possono essere descritti sulla base della parte anatomica coinvolta nell'ostruzione al flusso dell'umore acqueo: l'iride, il corpo ciliare, il cristallino o le strutture poste al di dietro del cristallino. Diversi meccanismi possono coesistere e variare in base all'etnia del soggetto.

I. Meccanismo del blocco pupillare

Il blocco pupillare è il meccanismo più comune ed è presente circa dal 50 al 75% dei casi di chiusura d'angolo primaria. Il blocco pupillare consiste in un'esagerazione di un fenomeno fisiologico in cui il flusso dell'umore acqueo incontra una certa resistenza passando dalla camera posteriore a quella anteriore attraverso la pupilla. Questo causa una pressione maggiore in camera posteriore rispetto a quella anteriore; di conseguenza si formerà un incurvamento in avanti dell'iride che può causare contatto periferico di quest'ultima con il trabecolato. Solitamente la profondità della camera anteriore dei soggetti che presentano blocco pupillare è inferiore alla media.

II. Anomalie a livello del corpo ciliare o "iride a plateau"

Questo gruppo di meccanismi anteriori, diversi dal blocco pupillare, vengono definiti "iride a plateau". Si tratta tipicamente di variazioni dell'anatomia dei processi ciliari che risultano posizionati più in avanti, determinando anteriorizzazione iridea con contatto trabecolare. La profondità della camera anteriore nella zona centrale non è ridotta ed il profilo irideo è piatto. In gonioscopia è evidente il segno della doppia gobba (double hump sign) (vedere anche II.1.2 e Fig. II.1.5). "Sindrome" e "configurazione" dell'iride a plateau dovrebbero essere distinte tra loro.

La rotazione anterograda dei corpi ciliari può coesistere con un certo grado di blocco pupillare; quest'ultimo può contribuire allo spostamento in avanti del profilo irideo. Per riconoscere l'iride a plateau può essere necessaria la risoluzione del blocco pupillare mediante iridotomia laser periferica (LPI). La configurazione dell'iride a plateau fa riferimento ad una situazione in cui il profilo irideo si angola bruscamente alla periferia, ma non è presente alcun contatto irido-trabecolare. La sindrome dell'iride a plateau fa riferimento ad una condizione successiva a iridotomia laser nella quale la componente del blocco pupillare relativo è stata rimossa, in presenza di un'iridotomia pervia, ma gonioscopicamente la chiusura angolare apposizionale persiste.

III. Anomalie a livello del cristallino

Il cristallino è strettamente coinvolto nel meccanismo di blocco pupillare nella chiusura

d'angolo, ma è anche direttamente implicato in altri processi che contribuiscono alla chiusura angolare:

- aumento di spessore, ad esempi nella cataratta post-traumatica
- sublussazione con spostamento in avanti, ad esempio PXF, sindrome di Marfan o trauma (vedere anche II.2.5.1, II.2.3.1.1 e II.2.3.2)

La camera anteriore è frequentemente poco profonda in entrambi gli occhi ma spesso in maniera asimmetrica.

IV. Anomalie posteriori al cristallino

- Misdirezione dell'umore acqueo

La misdirezione dell'umore acqueo, chiamata anche glaucoma maligno, è una forma rara di chiusura dell'angolo irido-corneale (vedere anche II.2.5.3.1).

Il meccanismo è poco chiaro ma può comportare un aumento del volume coroideale con alterazione del movimento dei fluidi intraoculari tra il segmento posteriore e quello anteriore. Il diaframma irido-lenticolare risulta così spostato in avanti determinando una chiusura d'angolo. La camera anteriore apparirà di profondità marcatamente ridotta. La PIO può essere normale se tale situazione si manifesta nelle prime fasi successive ad intervento filtrante per glaucoma, ma frequentemente raggiunge valori molto elevati.

- Altri meccanismi di spinta posteriore per esempio neoformazioni, tamponamento retinico con gas o olio, effusione uveale (spontanea, indotta da farmaci, ecc.).

Tutte queste situazioni determinano uno spostamento in avanti del cristallino, che può generare contatto irido-trabecolare per un aumento del meccanismo di blocco pupillare o in maniera meccanica direttamente dal cristallino, oppure spesso si tratta di una combinazione di queste due caratteristiche (vedere sotto).

Midriasi farmacologica e farmaci sistemici con effetti a livello dell'angolo irido-corneale Farmaci sistemici e chiusura d'angolo

I farmaci sistemici che possono indurre una chiusura d'angolo acuta includono: broncodilatatori nebulizzati (ipratropio bromuro e/o salbutamolo), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici, miorellassanti, farmaci illegali stimolanti e altri agenti con azione parasimpaticolitica e simpaticomimetica. Topiramato e sulfamidici possono causare chiusura d'angolo acuta dovuta a effusione uveale periferica.

Una chiusura angolare acuta può verificarsi, anche bilateralmente, durante o dopo anestesia generale con farmaci curarici.

La midriasi farmacologica presenta un rischio molto basso di chiusura d'angolo per cui si tratta di una metodica generalmente sicura che dovrebbe essere consigliata a tutti i pazienti ove sia indicato un esame approfondito della retina. Il rischio di non identificare dettagli retinici pericolosi per la funzione visiva del paziente a causa di un esame del fondo compiuto in maniera inadeguata attraverso pupilla non dilatata, supera di gran lunga il rischio di chiusura angolare indotta dalla midriasi. Tuttavia le persone sottoposte a dilatazione pupillare andrebbero adeguatamente informate sulla remota possibilità di una chiusura d'angolo, e quindi sull'eventuale necessità di un controllo oculistico urgente nel caso comparissero sintomi quali dolore oculare o visione sfuocata.

Pandit RJ, Taylor R. Diabet Med. 2000 Oct;17(10):693-9. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth. A systematic review.

II.2.4.1 Chiusura angolare primaria

Stadiazione della chiusura angolare primaria

- Chiusura angolare primaria sospetta (PACS)
Contatto irido-trabecolare in due o più quadranti, PIO normale, assenza di sinechie anteriori periferiche (PAS), nessun segno di otticopatia glaucomatosa
- Chiusura angolare primaria (PAC)
Contatto iridotrabecolare con conseguenti PAS e/o PIO elevata.
Nessun segno di otticopatia glaucomatosa
- Glaucoma primario ad angolo chiuso (PACG)
Il contatto iridotrabecolare determina neuropatia ottica glaucomatosa.
PAS e PIO elevata possono essere inizialmente assenti.

La gonioscopia è a tutt'oggi considerato il gold standard di riferimento per la conferma di contatto irido-trabecolare e quindi per la diagnosi di chiusura angolare. Questa è definita dalla presenza di contatto irido corneale apposizionale o sinechiale per almeno 180 gradi. La maggior parte dei pazienti con chiusura d'angolo è asintomatica. Sebbene sintomi quali dolore, iperemia, offuscamento visivo o la percezione di aloni attorno alle luci possano aiutare a identificare i soggetti affetti da episodi subacuti di innalzamento della PIO a causa di una chiusura d'angolo, la loro sensibilità e specificità risulta scarsa. In caso di chiusura angolare, l'ostacolo al deflusso dell'umor acqueo può avvenire sia a causa di una semplice ostruzione che di una degenerazione e danneggiamento irreversibile del trabecolato. La mancanza di altre cause identificabili definisce la chiusura angolare primaria (PAC).

Fattori di rischio:

I fattori di rischio per la PAC includono età avanzata, anamnesi familiare positiva, sesso femminile, ipermetropia ed etnia, essendo più comune negli asiatici del sud e dell'est, ad esempio nella popolazione Cinese. Altri fattori associati alla PAC comprendono l'iride con maggior spessore alla periferia, un'inserzione dell'iride più anteriore e il cristallino maggiormente prominente e spostato in avanti. Anche la PXF può essere associata a PAC, presumibilmente a causa di una lassità zonulare. Nella maggior parte dei casi, la predisposizione al blocco pupillare e alla chiusura d'angolo è dovuta alle dimensioni ridotte del segmento anteriore causate dall'aumento del volume del cristallino correlato all'età del soggetto (vedere II.2.3).

La prevalenza di PACG è di circa lo 0,4% nei soggetti bianchi europei. Il 75% dei casi si verifica nel sesso femminile

II.2.4.1.1 Chiusura angolare primaria sospetta (PACS) o angolo "occludibile"

Eziologia e meccanismo patogenetico:

Caratteristiche: vedere II.2.4.1

Trattamento:

L'iridotomia laser periferica (LPI) è raccomandata per la PACS negli occhi ad alto rischio

come quelli che presentano un'ipermetropia elevata, anamnesi familiare positiva o pazienti che richiedano midriasi per una valutazione dettagliata se presenti patologie retiniche (vedere Evidenza). Nella PACS se l'angolo rimane chiuso per apposizione dopo LPI non sono necessarie ulteriori procedure.

II.2.4.1.2 Chiusura angolare primaria (PAC) e glaucoma primario ad angolo chiuso (PACG) (vedere FC VIII)

Eziologia e meccanismo patogenetico:

Caratteristiche: vedere II.2.4.1

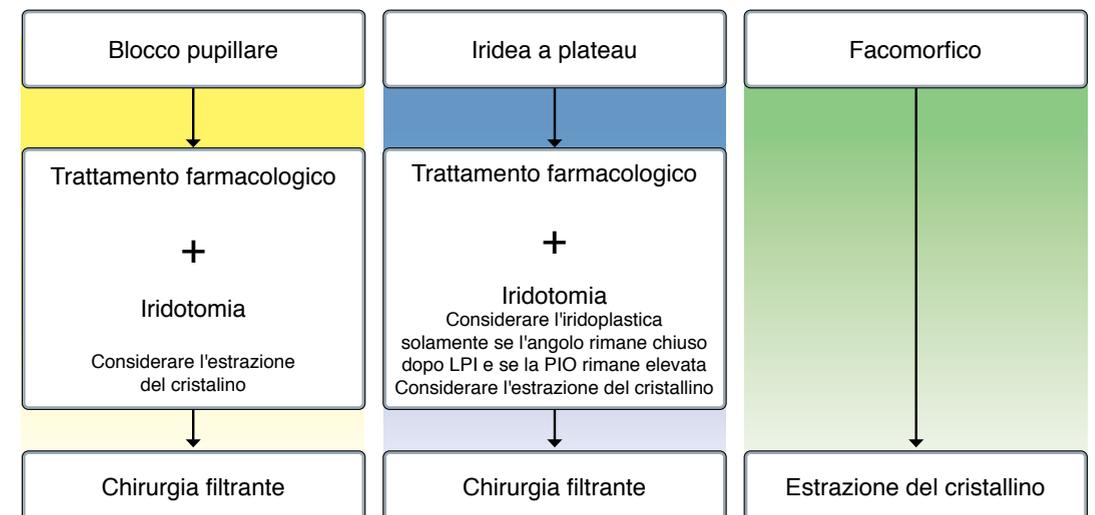
Trattamento:

Associare il trattamento farmacologico all'iridotomia laser o all'estrazione del cristallino per aumentare l'ampiezza dell'angolo irido-corneale. È consigliabile eseguire senza esitazione l'estrazione del cristallino quando sia presente cataratta. Se non è presente cataratta l'estrazione del cristallino può essere presa in

FC VII – Gestione della chiusura angolare cronica

Identificare il meccanismo o i meccanismi fisiopatologico/i responsabile/i

Assicurarsi della presenza di un' iridotomia pervia prima di considerare meccanismi diversi dal blocco pupillare



D: Paracentesi della camera anteriore

Può essere presa in considerazione per interrompere l'attacco e può essere particolarmente utile nei casi refrattari alla gestione farmacologica e quando non vi è possibilità di eseguire un trattamento laser. La paracentesi della camera anteriore può essere effettuata ambulatorialmente alla lampada a fessura da un oftalmologo esperto.

- Rapido abbassamento della PIO durante l'attacco di chiusura angolare acuto
- Sollievo istantaneo dei sintomi ma procedura ad alto rischio negli occhi con camera anteriore marcatamente ipoprofonda
- Il beneficio dell'abbassamento della PIO può diminuire entro poche ore
- I farmaci ipotonizzanti sono necessari per mantenere valori della PIO sotto controllo
- La paracentesi non interromperà direttamente il blocco pupillare ma può alleviare il dolore e consentire alla cornea di schiarirsi permettendo di effettuare l'iridotomia laser
- Possibili complicazioni includono: eccessivo abbassamento della camera anteriore; lesione iridea o del cristallino, effusione coroideale, emorragia dovuta all'improvvisa decompressione del bulbo oculare

E: Estrazione del cristallino (vedere FC VII)

Dopo aver interrotto l'attacco acuto, l'estrazione del cristallino entro pochi giorni o settimane dall'attacco è un'opzione possibile, in particolare nei casi con PIO elevata e angolo irido trabecolare chiuso dopo iridotomia laser. L'intervento di facoemulsificazione nel PACG risulta essere in generale chirurgicamente più impegnativo ed incline a complicazioni rispetto a quello eseguito su occhi normali o affetti da POAG. Questo a causa di: camera anteriore ipoprofonda, cristallino maggiormente voluminoso, edema corneale, pupilla scarsamente dilatabile o miotica, sinechie posteriori, ridotto numero di cellule endoteliali e debolezza zonulare in particolare dopo chiusura angolare acuta.

Vedere I.3, domanda 14

F: Trabeculectomia

Vedere I.3, domanda 16

II.2.4.1.4 Stato post attacco acuto da chiusura d'angolo

Eziologia e meccanismo patogenetico:

Pregresso episodio di attacco acuto di chiusura angolare

Caratteristiche:

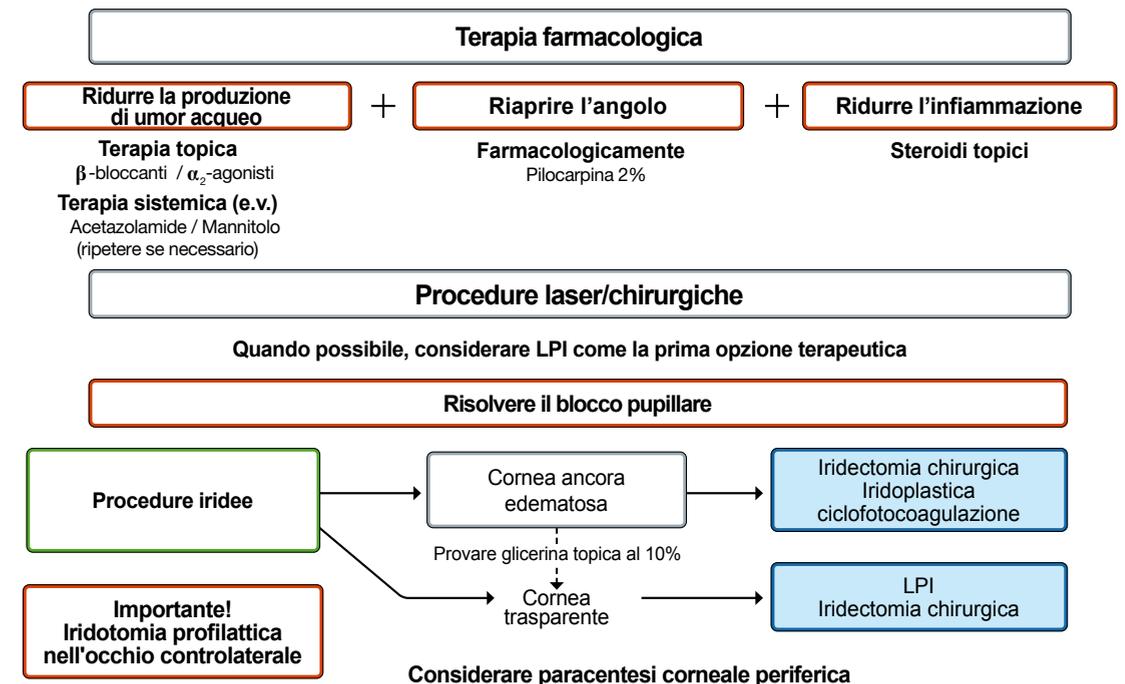
- Atrofia iridea irregolare, segni di torsione iridea/iride a spirale
- Sinechie posteriori
- Pupilla iporeagente o non reagente
- "Glaukomflecken" (opacità epiteliali e corticali anteriori del cristallino)
- Sinechie anteriori periferiche (PAS)
- Danni a livello trabecolare, anche in assenza di sinechie, con riduzione del deflusso dell'acqueo

- Perdita di cellule dell'endotelio corneale
- Frequente lassità zonulare
- La papilla può apparire pallida ma senza escavazione, simile ad una neuropatia ottica ischemica anteriore, oppure può mostrare il tipico aumento dell'escavazione di tipo glaucomatoso

Terapia:

Gestione sulla base delle caratteristiche dell'angolo iridocorneale, del cristallino, della PIO e dell'aspetto della papilla ottica/campo visivo. In caso di intervento di cataratta è necessario considerare la possibilità di trovarsi di fronte a una pupilla scarsamente dilatabile, una riduzione del numero di cellule endoteliali ed una lassità zonulare.

FC VIII – Gestione dell'attacco acuto di chiusura angolare primaria



II.2.5 Chiusura angolare secondaria

Esistono varie cause responsabili di una chiusura angolare secondaria ed i segni clinici variano in relazione alla patologia di base.

Una discussione completa di tale argomento esula dallo scopo di questo testo.

II.2.5.1 Chiusura angolare secondaria da blocco pupillare

Eziologia e meccanismo patogenetico:

Il blocco pupillare spinge l'iride in avanti occludendo l'angolo. Nell'irite o iridociclite, la formazione di sinechie posteriori può causare seclusione pupillare e un blocco pupillare assoluto con conseguente incurvamento in avanti dell'iride ("iride bombè"). Da questo può derivare un glaucoma ad angolo chiuso secondario acuto.

La seguente lista di fattori eziologici responsabili di blocco pupillare relativo o assoluto è ovviamente limitata:

- Cristallino rigonfio, di dimensioni aumentate (cataratta, cataratta traumatica)
- Lussazione anteriore del cristallino (traumi, lassità della zonula, sindrome di Weil-Marchesani, Sindrome di Marfan, ecc.)
- Protrusione vitreale o olio di silicone in camera vitrea nell'afachia
- Microsferofachia
- Blocco pupillare indotto da farmaci miotici (anche il cristallino viene spinto in avanti)
- Blocco pupillare indotto da IOL; IOL in camera anteriore, lente intraoculare fachica, lente da camera posteriore dislocata in avanti

Caratteristiche:

- PIO > 21 mmHg
- Alla gonioscopia chiusura angolare per apposizione o per sinechie

Trattamento:

- È necessario procedere per gradi sulla base del meccanismo causale
- Terapia ipotonizzante topica o sistemica (da sola non sufficiente)
- Iridotomia Nd:YAG laser
- Iridectomia chirurgica periferica
- Estrazione del cristallino, vitrectomia
- Sospensione dei colliri miotici nel blocco pupillare indotto da miotici
- Dilatazione pupillare
- Sinechiolisi Nd:YAG laser delle sinechie posteriori

II.2.5.2 Chiusura angolare secondaria con meccanismo di "trazione" anteriore sinechiale senza blocco pupillare

Eziologia e meccanismo patogenetico:

Il trabecolato viene ostruito dal tessuto irideo o da una membrana. L'iride e/o la membrana vengono progressivamente stirate in avanti fino ad occludere l'angolo.

Caratteristiche:

- PIO > 21 mmHg
- Chiusura angolare per apposizione o per sinechie
- Aspetto della papilla compatibile con neuropatia glaucomatosa

II.2.5.2.1 Glaucoma neovascolare

Malattie del microcircolo oculare, in presenza di un processo ischemico retinico, inducono la formazione di membrane fibrovascolari irido-trabecolari; nelle fasi precoci tali membrane occludono l'angolo camerulare, causando una forma secondaria di glaucoma ad angolo aperto; in stadi più avanzati, contraendosi, provocano una chiusura d'angolo sinechiale.

Trattamento:

- Per la patologia sottostante/ischemia retinica
 - Iniezione di farmaci anti-VEGF
 - Ablazione retinica mediante laser o crioterapia

Per la patologia glaucomatosa

- Steroidi topici
- Farmaci ipotonizzanti topici o sistemici secondo necessità
- Intervento filtrante con applicazione di antimetaboliti con prognosi relativamente buona se la fase di neovascolarizzazione è stata trattata con successo e quiescente
- Impianti drenanti
- Procedure ciclodistruttive
- I miotici sono controindicati

Bibliografia:

- Simha A, Aziz K, Braganza A, et Al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. Cochrane Database of Syst Rev 2020 Feb 6;2(2):CD007920.

II.2.5.2.2 Sindrome iridocorneale endoteliale

Nella sindrome iridocorneale endoteliale (iridocorneal endothelial syndrome, ICE) si verifica la progressiva formazione di una membrana endoteliale ed adesione irido-trabecolare. Sono presenti sinechie irido-corneali tipicamente irregolari, piuttosto collocate in avanti con le restanti aree trabecolari di aspetto normale. Esistono diverse presentazioni della sindrome ICE in base al coinvolgimento delle strutture del segmento anteriore. La sindrome ICE è tipicamente monolaterale, più comune nelle donne di mezza età.

Trattamento

- Farmaci ipotonizzanti topici o sistemici secondo necessità
- Intervento filtrante con antimetaboliti ha scarso successo
- Impianti drenanti retroequatoriali

II.2.5.2.3 Crescita epiteliale e fibrotica conseguenti a chirurgia del segmento anteriore o traumi perforanti

Crescita epiteliale e fibrotica conseguenti a chirurgia del segmento anteriore o traumi perforanti
Membrana infiammatoria

Trattamento:

- Farmaci ipotonizzanti topici o sistemici secondo necessità
- Escissione, distruzione del tessuto proveniente da altra sede
- L'intervento filtrante con antimetaboliti ha scarso successo
- Impianti drenanti
- Ciclodistruzione

II.2.5.3 Chiusura angolare secondaria con meccanismo di "spinta" posteriore senza blocco pupillare

II.2.5.3.1 Misdirezione dell'acqueo o glaucoma maligno

Eziologia e meccanismo patogenetico: La misdirezione dell'acqueo, o glaucoma maligno, è un tipo di glaucoma secondario ad angolo chiuso piuttosto raro, che si manifesta più comunemente dopo chirurgia filtrante negli occhi affetti da PACG. Può verificarsi dopo qualsiasi tipo di intervento chirurgico intraoculare. Solitamente si osserva in seguito ad un intervento chirurgico cui consegue una riduzione della profondità della camera anteriore in particolari occhi predisposti, ad esempio dopo trabeculectomia o estrazione del cristallino. Il diaframma irido-lenticolare viene spostato in avanti determinando una chiusura d'angolo con conseguente innalzamento della PIO. I fattori di rischio includono dimensioni oculari ridotte (lunghezza assiale <21 mm), refrazione ipermetropica elevata (> +6 D) e PACG. L'espansione della coroide e la resistenza al passaggio dei fluidi intraoculari dal segmento posteriore a quello anteriore portano allo spostamento in avanti del diaframma irido-lenticolare che provoca la chiusura dell'angolo della camera anteriore.

Trattamento:

- Trattamento farmacologico
Parasimpaticolitici (atropina o ciclopentolato)
Inibitori della produzione dell'umore acqueo per via orale e/o topica
Iperosmotici (vedere II.2.4.1.2)
I miotici sono controindicati!
- Trattamento chirurgico
Deve essere presente un'iridotomia pervia; se assente dovrebbe venire eseguita
Occhi fahici: vitrectomia via pars plana con o senza estrazione del cristallino
Occhi pseudofachici: Vitreolisi/capsulotomia Yag laser possono essere considerate
Occhi pseudofachici: vitrectomia zonulo-ialoidea con accesso dalla camera anteriore, attraverso iridectomia periferica o vitrectomia via pars plana

La ciclofotocoagulazione con laser a diodi può essere utilizzata in ogni fase.

II.2.5.3.2 Cisti dell'iride e del corpo ciliare, tumori endo-oculari

Trattamento:

- Irradiazione o escissione del tumore
- Intervento filtrante solamente dopo la stabilizzazione clinica della neoformazione
- Ciclodistruzione

II.2.5.3.3 Olio di silicone o altri fluidi tamponanti o gas in camera vitrea

Trattamento:

- Farmaci ipotonizzanti topici o sistemici secondo necessità
- Iridectomia nel settore inferiore
- Rimozione dell'olio di silicone o del gas
- Intervento filtrante
- Impianti drenanti retroequatoriali
- Ciclodistruzione

II.2.5.3.4 Effusione uveale

Eziologia e meccanismo patogenetico:

- 1) Infiammazione come nella sclerite, uveite, infezione da virus HIV
- 2) Aumentata pressione venosa coroideale come in caso di nanofalmo, cerchiaggio sclerale, fotocoagulazione panretinica, occlusione della vena centrale della retina, anastomosi artero-venose
- 3) Tumori
- 4) Indotta da farmaci

Trattamento:

- Farmaci antinfiammatori (per caso 1)
- Farmaci ipotonizzanti topici o sistemici secondo necessità
- Rilasciamento del cerchiaggio sclerale; vitrectomia, sclerectomia nel nanofalmo, escissione o irradiazione del tumore (per caso 3)
- Trattare la patologia sottostante

II.2.5.3.5 Retinopatia del prematuro (stadio V)

Caratteristiche:

- malessere, dolore, iperemia
- edema corneale
- PIO \geq 21 mmHg
- camera anteriore ipoprofonda

Trattamento:

- Farmaci ipotonizzanti topici o sistemici
- Intervento filtrante con o senza antimetaboliti
- Impianti drenanti retroequatoriali

II.2.5.3.6 Anomalie congenite che possono essere associate a glaucoma secondario

La patogenesi, la manifestazione clinica e la gestione di queste alterazioni sono molto variabili; una discussione completa di questo tema esula dallo scopo di questo capitolo.

Eziologia e meccanismo patogenetico:

La chiusura angolare è causata dalla spinta in avanti del corpo ciliare e dell'iride. Il segmento posteriore aumenta di volume.

Esempi sono Ipoplasi iridea familiare, vasi iridei superficiali anomali, aniridia, sindrome di Sturge-Weber, neurofibromatosi, sindrome di Marfan, sindrome di Pierre Robin, omocistinuria, goniodisgenesia, sindrome di Lowe, microcornea, microsferofachia, rosolia congenita, sindrome del pollice largo, vitreo primario iperplastico persistente.

Caratteristiche:

- PIO >21 mmHg
- edema corneale
- camera anteriore ipoprofonda

Trattamento:

Il trattamento deve essere deciso in relazione all'anomalia di base; iridotomia laser e iridectomia chirurgica non sono efficaci.



Parte II · Capitolo 3

Strategie terapeutiche



II.3.1 Principi generali del trattamento del glaucoma

L'obiettivo dell'assistenza alle persone affette o a rischio di glaucoma è quello di promuovere il loro benessere e la qualità di vita nel contesto di un sistema sanitario sostenibile. Il benessere e la qualità di vita sono influenzati dalla funzione visiva dell'individuo, dall'impatto psicologico della consapevolezza di avere una malattia cronica progressiva pericolosa per la vista e dai costi e dagli effetti collaterali dei trattamenti. I costi includono i disagi per l'individuo e per chi lo assiste, nonché il costo economico degli esami, delle procedure diagnostiche e delle terapie, sia per l'individuo che per la società. L'effetto della funzione visiva sul benessere e sulla qualità di vita è variabile; in generale, il glaucoma in stadio da precoce a moderato ha solo un'influenza modesta, mentre una perdita grave della funzione visiva in entrambi gli occhi può ridurre considerevolmente la qualità della vita.

Il glaucoma è la seconda causa di cecità in Europa. Nella maggior parte dei paesi occidentali almeno la metà dei pazienti con glaucoma conclamato non viene diagnosticata e la diagnosi avviene spesso in ritardo. Una percentuale considerevole di pazienti affetti da glaucoma (oltre il 10%) nel corso della vita diventa cieca o va incontro ad una grave perdita del campo visivo in entrambi gli occhi. I principali fattori di rischio per la cecità da glaucoma sono la gravità della malattia alla diagnosi, la bilateralità della malattia e l'età. Un giovane paziente con lieve danno bilaterale corre un rischio di disabilità molto maggiore nel corso della sua vita rispetto a un paziente di 80 anni con malattia moderata ma monolaterale. Pertanto il trattamento deve essere personalizzato in base alle esigenze e alla velocità di peggioramento di ciascun paziente (vedere anche I.3, domanda 3, Figura II.3.1).

Il rischio di perdere qualità di vita a causa del glaucoma dovrebbe determinare l'obiettivo pressorio, l'intensità del trattamento e la frequenza del follow-up.

Ad esempio i pazienti con grave perdita funzionale o i pazienti più giovani con malattia conclamata dovrebbero venire trattati più aggressivamente e con follow-up più stretto rispetto ai pazienti con rischio minimo o nullo quali pazienti molto anziani con danni perimetrici lievi o malattia unilaterale. I soggetti in cui il glaucoma è sospetto hanno un rischio di disabilità visiva ancora minore.

Nella maggior parte dei pazienti con glaucoma avanzato e aspettativa di vita ragionevole, si raccomanda un trattamento aggressivo per ridurre la PIO. I pazienti anziani con problemi di salute significativi e glaucoma lieve con PIO relativamente bassa potrebbero preferire di essere seguiti sine terapia. Quando le opzioni terapeutiche vengono discusse con un paziente sia lo stato di salute generale che le preferenze personali devono essere considerate e rispettate. È anche importante garantire che i pazienti siano in grado di aderire e persistere nella terapia.

La velocità di peggioramento della malattia differisce molto fra i pazienti e secondo il tipo di glaucoma, da rapido a molto lento. Molti pazienti con glaucoma subiscono un deterioramento minimo o nullo negli anni, mentre in altri può verificarsi un rapido peggioramento, ad esempio nel PXFG. La velocità del peggioramento probabile o osservato dovrebbe determinare l'obiettivo pressorio e l'intensità del trattamento (vedere anche II.3.3).

Determinare la velocità del peggioramento è fondamentale nella gestione del glaucoma. Nei pazienti con alto rischio di perdere qualità di vita a causa della funzione visiva, è necessario un numero di CV che sia sufficiente a stimare la velocità del peggioramento. Esami del CV frequenti, ad esempio tre esami CV all'anno per i primi due anni dopo la diagnosi, possono essere utili nei pazienti con malattia conclamata onde rendere possibile l'identificazione del glaucoma in rapido peggioramento. Se nei primi due anni non si verifica un peggioramento, la frequenza degli esami può essere ridotta. Esami frequenti non sono necessari per tutti i pazienti con glaucoma, ad esempio pazienti anziani con malattia lieve in un solo occhio e PIO bassa sine terapia. Una volta determinata la velocità di peggioramento, l'obiettivo pressorio deve essere rivalutato e basato sulla velocità di peggioramento e sui valori della PIO riscontrati nel tempo durante le visite.

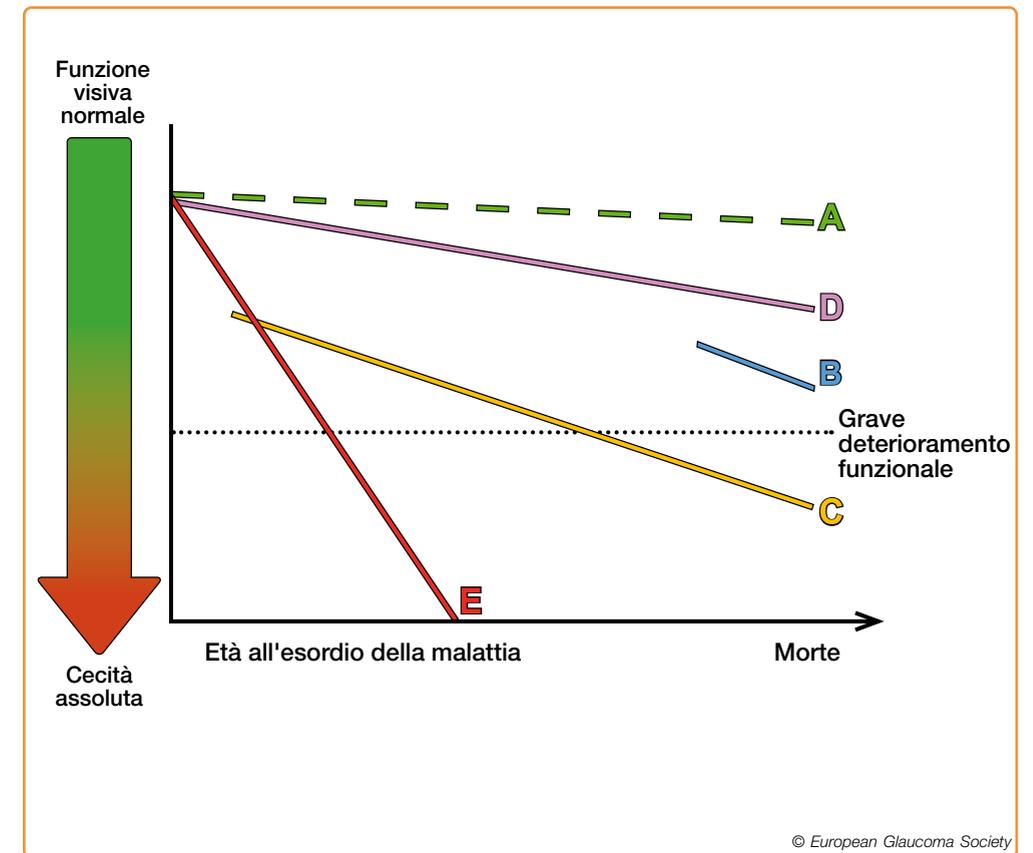


Figure II.3.1 Chi trattare?

La velocità con cui le cellule ganglionari vengono irreversibilmente danneggiate dal glaucoma e la rapidità del conseguente peggioramento funzionale variano sensibilmente in ciascun occhio. La qualità di vita viene chiaramente a ridursi quando il difetto di campo visivo diventa grave (linea "grave deterioramento funzionale"). La linea A rappresenta l'effetto del solo invecchiamento. In caso di glaucoma la perdita funzionale è spesso molto più rapida. Un paziente anziano, diagnosticato in tarda età e con una velocità di peggioramento moderata (B) ha un rischio significativamente minore di sviluppare un deterioramento funzionale grave rispetto ad un paziente più giovane con deficit perimetrico e velocità di peggioramento simili (C). Se la velocità di peggioramento è molto bassa e può essere ben tollerata dal paziente, il trattamento può non essere modificato (D), mentre una velocità di peggioramento elevata (E) necessita di un obiettivo pressorio considerevolmente minore. Occorre ricordare che la qualità di vita del paziente è legata in larga parte all'estensione del campo visivo binoculare o di quello dell'occhio migliore, mentre il trattamento viene deciso sulla base della velocità di peggioramento di ciascun occhio valutato separatamente.

Attualmente, l'unico approccio che abbia dimostrato di essere efficace nel preservare la funzione visiva è l'abbassamento della PIO (vedere Parte I e FC da IX a XIII). Tuttavia, alcuni pazienti possono essere più suscettibili al medesimo valore della PIO rispetto ad altri. Sarebbe auspicabile disporre di trattamenti efficaci indipendenti dalla PIO. Anche la pressione arteriosa può essere importante nel glaucoma. Alcuni dati supportano l'ipotesi che certi pazienti trattati in modo eccessivo per l'ipertensione sistemica possano essere a maggior rischio di perdita del CV. Tuttavia, non ci sono prove conclusive sul fatto che il flusso ematico oculare possa essere migliorato e possa così migliorare il decorso dei pazienti con glaucoma. La neuroprotezione può essere definita come un "approccio terapeutico" che mira a prevenire direttamente il danno neuronale. Diverse molecole hanno dimostrato di essere neuroprotettive in modelli animali di glaucoma sperimentale. Finora, nessuna molecola ha raggiunto un livello di evidenza sufficiente per essere considerato efficace nei pazienti con glaucoma.

L'obiettivo della gestione del paziente con glaucoma è quello di favorire il mantenimento del benessere e della qualità di vita minimizzando la disabilità, all'interno di un sistema sanitario sostenibile.

Panoramica delle strategie per raggiungere il nostro obiettivo.

- Identificazione dei pazienti con glaucoma e soprattutto quelli a rischio di grave perdita della visione.
- Identificazione dei pazienti a rischio di sviluppare glaucoma.
- Identificazione del tipo e del meccanismo del glaucoma (vedere II.2).
- Gestione e trattamento in base alla velocità di peggioramento della malattia e al rischio di perdita della qualità di vita previsti.
- Diminuzione del rischio di peggioramento della malattia.
- Determinare l'obiettivo pressorio individuale. In generale, quando il danno è più avanzato, per prevenire un ulteriore peggioramento sono necessari valori di PIO inferiori.

Abbassamento della PIO con farmaci/laser/chirurgia.

- Verificare l'efficacia del trattamento e rivalutare l'obiettivo pressorio (vedere II.3).
- Monitorare la velocità di peggioramento (CV e papilla ottica).
- Modificare la gestione in base alla velocità di progressione.
- Considerare sempre l'aderenza al trattamento e l'assiduità alle visite follow-up.
- Verifica degli obiettivi, ad esempio efficacia, sicurezza, utilizzo delle risorse (vedere I.8).
- Gli insuccessi includono pazienti che soffrono delle conseguenze di un abbassamento della PIO insufficiente, effetti collaterali dei farmaci e complicanze chirurgiche.

II.3.2 Possibilità terapeutiche

I vantaggi della riduzione della PIO nella gestione del POAG, indipendentemente dal livello di PIO non trattato, nonché la riduzione del rischio di conversione di OHT in POAG sono stati ben stabiliti. La maggior parte delle forme di glaucoma ad angolo aperto può essere inizialmente trattata con farmaci topici o con trabeculoplastica laser. La chirurgia può essere considerata come trattamento iniziale nei pazienti con perdita di CV già grave alla diagnosi. Per l'OHT e se possibile per quei pazienti con glaucoma precoce in cui i valori della PIO non sono elevati e non sono presenti gravi difetti perimetrici, è utile misurare la PIO più di una volta prima di iniziare la terapia ipotonizzante.

Revisione sistematica della letteratura:

- Burr J, Azuara-Blanco A, Avenell A, Tuulonen A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(9):CD004399.

II.3.3 Obiettivo pressorio

La terapia del glaucoma ha lo scopo di abbassare la PIO per rallentare il tasso di deterioramento del CV sufficientemente per mantenere la QoL del paziente. L'obiettivo pressorio è il massimo valore della PIO ritenuto compatibile con questo proposito. Occorrerebbe rivalutare l'obiettivo pressorio a scadenze regolari e ogni qualvolta si verifici un peggioramento o si manifestino patologie concomitanti oculari o sistemiche. Non esiste un unico valore di obiettivo pressorio che è appropriato per ogni paziente, quindi è necessario stimare l'obiettivo pressorio per ciascun occhio di ogni paziente.

II.3.3.1 Stabilire l'obiettivo pressorio

Esistono poche evidenze a supporto di un particolare algoritmo per definire l'obiettivo pressorio. Nei pazienti con nuova diagnosi, l'obiettivo pressorio viene inizialmente determinato in base alla gravità della malattia e alla PIO di partenza. L'intento del trattamento viene generalmente stimato come il raggiungimento di un valore di PIO specifico per quel determinato occhio oppure come una riduzione percentuale. Ad esempio, nel glaucoma iniziale, può essere sufficiente una PIO compresa tra 18 e 20 mmHg con una riduzione di almeno il 20%. Nel glaucoma moderato, può essere necessaria una PIO compresa tra 15 e 17 mmHg con una riduzione di almeno il 30%. Un obiettivo pressorio inferiore, ad esempio da 10 a 12 mmHg, può essere necessario quando la malattia è più avanzata. (Vedere FC X).

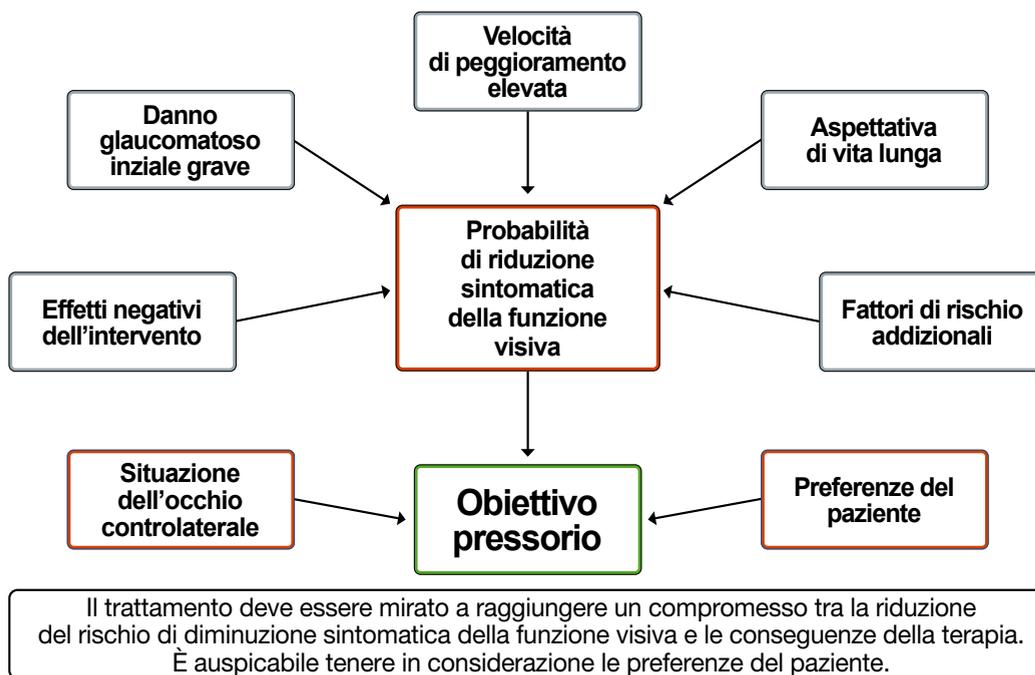
I fattori da considerare quando si imposta l'obiettivo pressorio includono:

- Stadio del glaucoma:
Quanto maggiore è il danno preesistente, tanto minore dovrebbe essere l'obiettivo pressorio
- Età ed aspettativa di vita:
Mentre la giovane età implica un'aspettativa di vita maggiore e quindi un obiettivo pressorio minore, l'età avanzata costituisce un fattore di rischio per un peggioramento più rapido
- PIO prima del trattamento:
l'obiettivo pressorio sarà tanto più basso quanto più bassa è la PIO sine terapia
- La PIO misurata con tonometro di Goldmann è sottostimata se la cornea è sottile
- Ulteriori fattori di rischio, ad esempio PXF (vedere II.2.3.1.1)

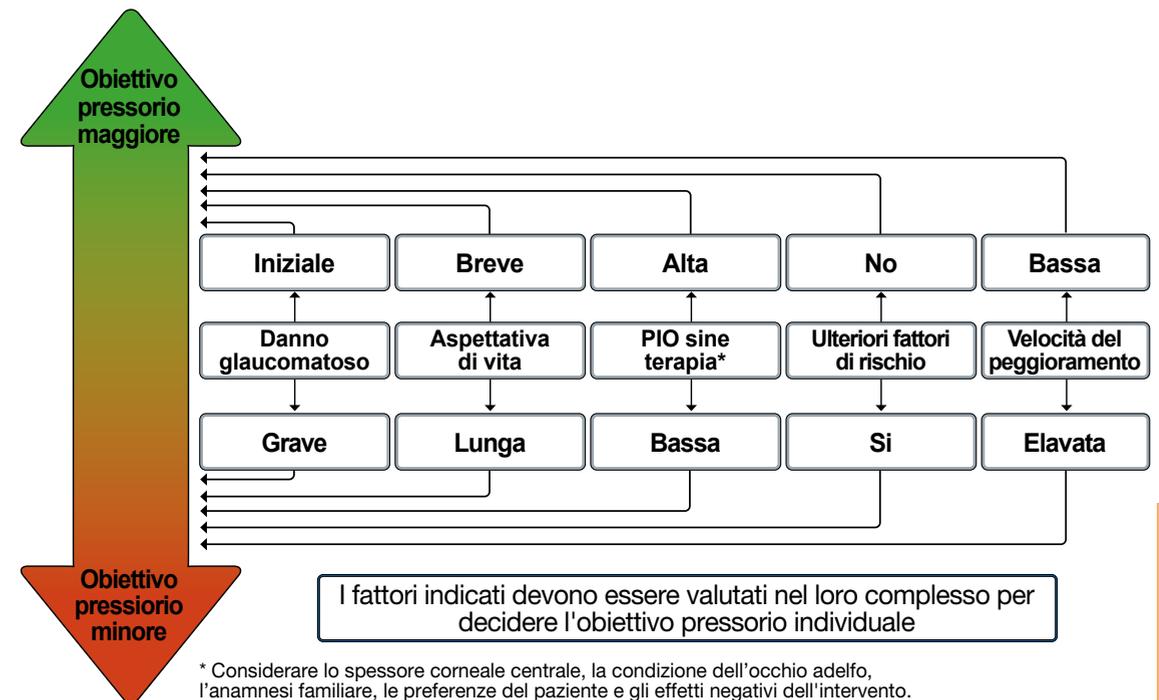
- Velocità di peggioramento durante il follow-up:
Maggiore è la velocità del peggioramento, minore dovrebbe essere l'obiettivo pressorio
- Altri fattori da considerare: effetti negativi dell'intervento, preferenze del paziente, anamnesi familiare, condizione dell'occhio adelfo.

Una maggiore compromissione iniziale del CV è il più importante fattore predittivo di cecità a causa del glaucoma. In un paziente con nuova diagnosi, la velocità del peggioramento (RoP: rate of progression) è indeterminata e l'obiettivo pressorio è stimato sulla presenza dei fattori di rischio noti per la progressione (vedere II.2.2.1). Dopo un adeguato follow-up e con esami del CV in numero sufficiente per determinare in modo affidabile la RoP, di solito 2-3 anni, il ruolo dei fattori di rischio nel processo decisionale diminuisce ed aumenta l'importanza della velocità di peggioramento misurata; la RoP deve essere utilizzata per modulare l'obiettivo pressorio, tenendo conto dei livelli di PIO misurati nel tempo, dell'aspettativa di vita e del grado effettivo di compromissione della funzione visiva (vedere FC X).

FC IX – Considerazioni sull'obiettivo pressorio



FC X – Stabilire l'obiettivo pressorio



* Considerare lo spessore corneale centrale, la condizione dell'occhio adelfo, l'anamnesi familiare, le preferenze del paziente e gli effetti negativi dell'intervento.

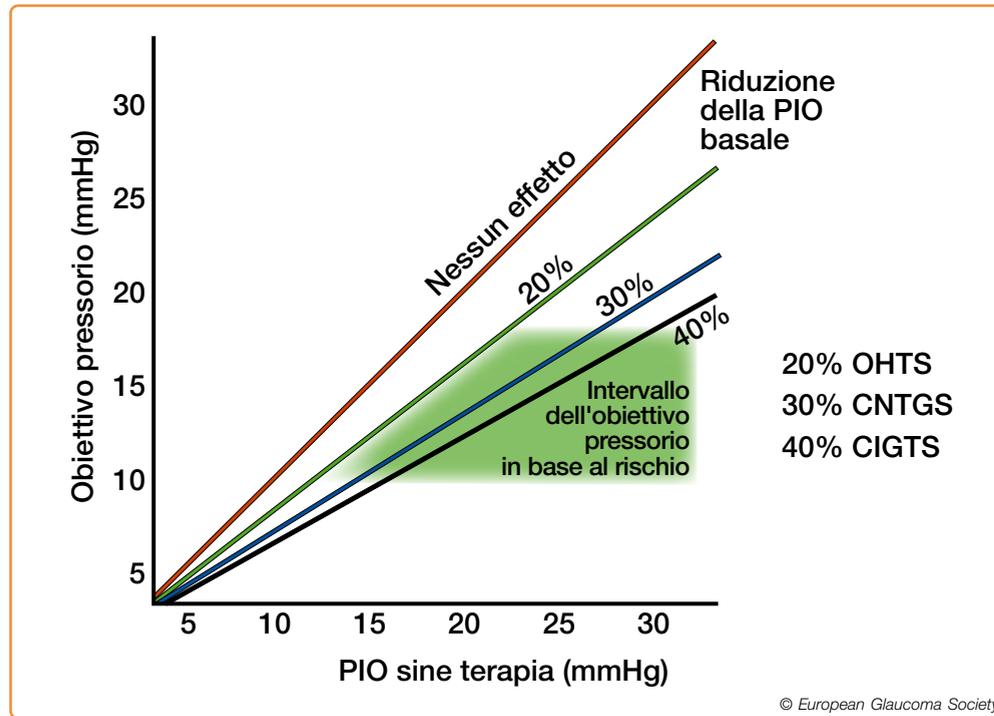


Figure II.3.2 Rappresentazione schematica dell'obiettivo pressorio. L'obiettivo pressorio è spesso collocabile all'interno della zona evidenziata. La percentuale desiderata di riduzione della PIO (cioè 20%, 30%, 40%) dipende principalmente dal danno del CV alla diagnosi e dalla velocità del peggioramento. (vedere anche FC X).

II.3.3.2 Raggiungimento e rivalutazione dell'obiettivo pressorio

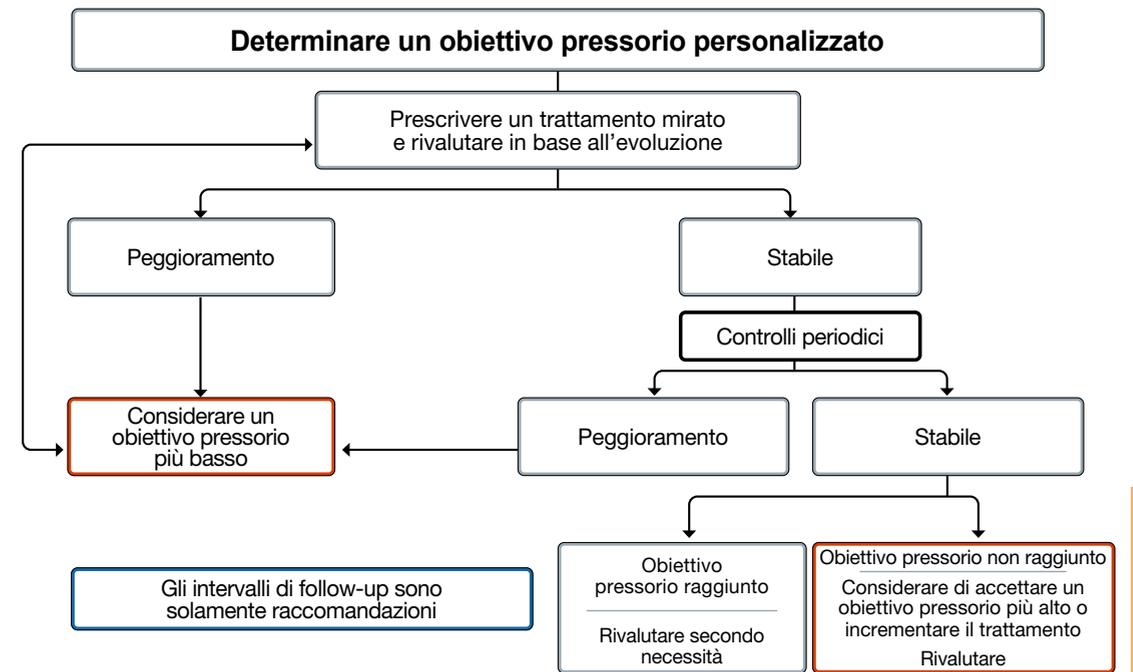
I criteri su come adattare la terapia per raggiungere gli obiettivi del trattamento sono illustrati nelle FC da XI a XIV.

Se il CV sta peggiorando a una velocità che potrebbe minacciare la QoL considerata l'aspettativa di vita del paziente, l'obiettivo pressorio dovrebbe essere ulteriormente ridotto e il trattamento modificato.

Durante la visita dovrebbero essere illustrati e discussi con il paziente i rischi e i benefici di un'intensificazione del trattamento. (Vedere FC XI)

Nel caso in cui siano a disposizione un numero sufficiente di esami del CV per calcolare la velocità di peggioramento e quest'ultima sia abbastanza lenta da non influire sulla QoL del paziente allora l'obiettivo pressorio potrebbe essere portato a valori più alti nei seguenti casi: l'obiettivo pressorio non è stato raggiunto, la terapia è giudicata eccessiva o sono presenti effetti collaterali.

FC XI – Modulazione dell'obiettivo pressorio



II.3.4 Principi generali di gestione farmacologica

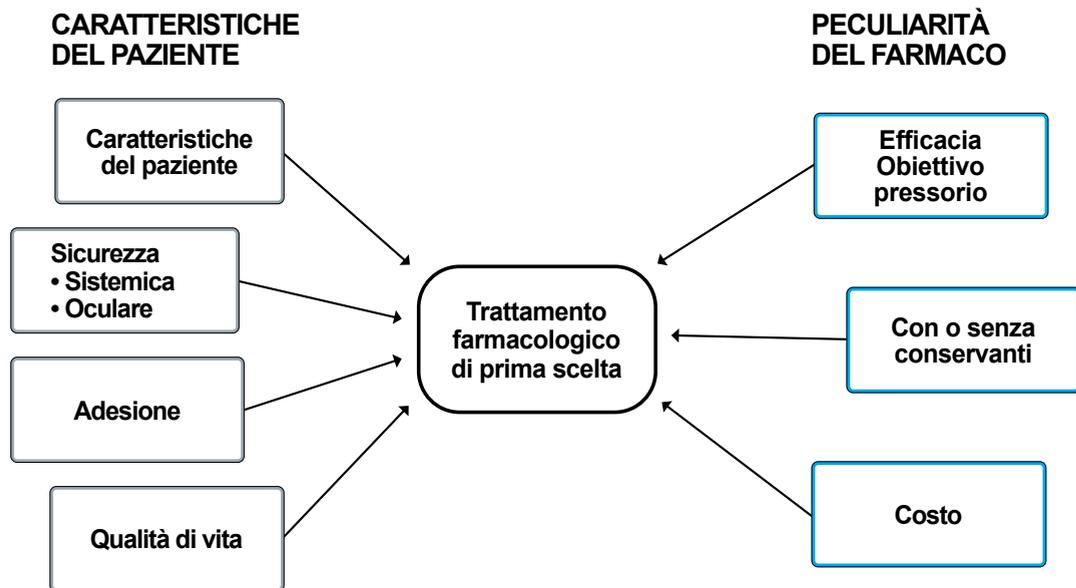
II.3.4.1 Iniziare con una monoterapia

Per ridurre al minimo gli effetti collaterali deve essere somministrata la quantità minima di farmaco necessaria per ottenere la risposta terapeutica desiderata. Si raccomanda di iniziare il trattamento con una monoterapia (vedere FC XII, XIII e XIV) tranne nei casi con PIO molto elevata e danno glaucomatoso avanzato. Il trattamento è considerato "efficace" quando la riduzione della PIO durante il trattamento è paragonabile a quella prevista per quel farmaco in una popolazione simile. La maggiore riduzione della PIO è ottenuta con le PGA, seguiti da beta-bloccanti non selettivi, inibitori della Rho chinasi, agonisti alfa-adrenergici, beta-bloccanti selettivi e infine inibitori topici dell'anidrasi carbonica. L'efficacia del trattamento ipotonizzante dipende dalla PIO iniziale, con riduzioni maggiori nei pazienti con livelli di PIO sine terapia più elevata. Allo scopo di saggiare l'efficacia di una terapia farmacologica è possibile trattare in prova un solo occhio.

Revisione sistematica della letteratura:

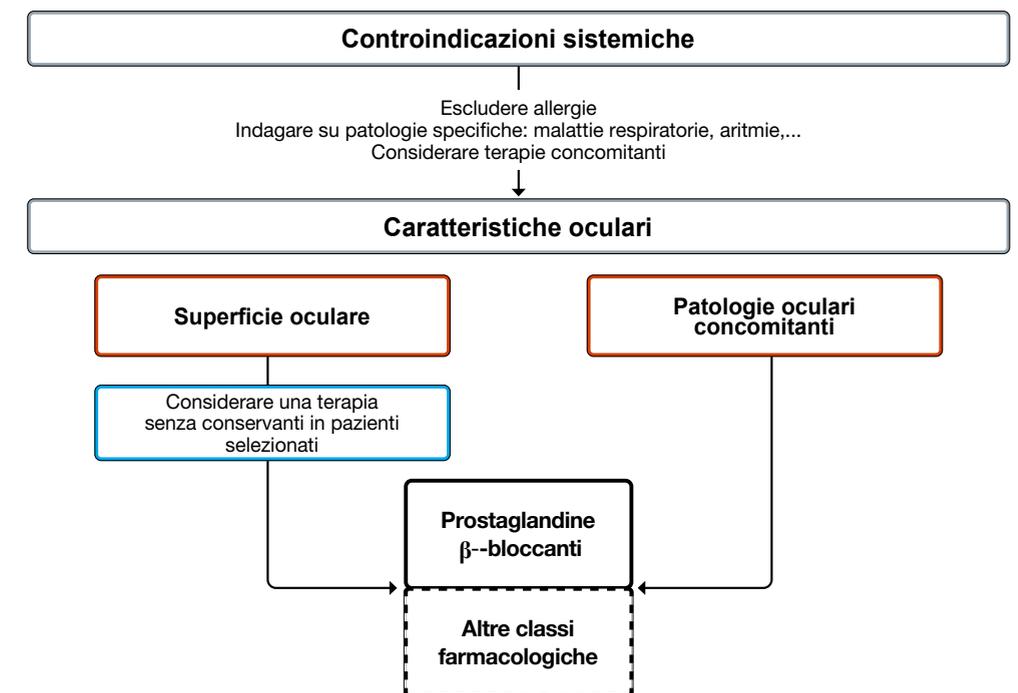
- Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123(1):129-140.

FC XII – Considerazioni sul trattamento farmacologico di prima scelta



Viene considerato trattamento di prima scelta un farmaco che il medico sceglie di utilizzare come terapia ipotonizzante iniziale. Un trattamento di prima linea è invece quello approvato da un organo di controllo ufficiale

FC XIII – Gestione farmacologica – scegliere la terapia



II.3.4.2 Passare ad un'altra monoterapia

Se la terapia scelta inizialmente non è efficace e l'obiettivo pressorio non è stato raggiunto oppure la molecola non è tollerata, è preferibile sostituirla con un'altra mantenendo la monoterapia piuttosto che aggiungere un secondo farmaco. La trabeculoplastica laser è anch'essa un'opzione terapeutica. (vedere FC XIV)

II.3.4.3 Aggiungere un secondo farmaco / terapia combinata

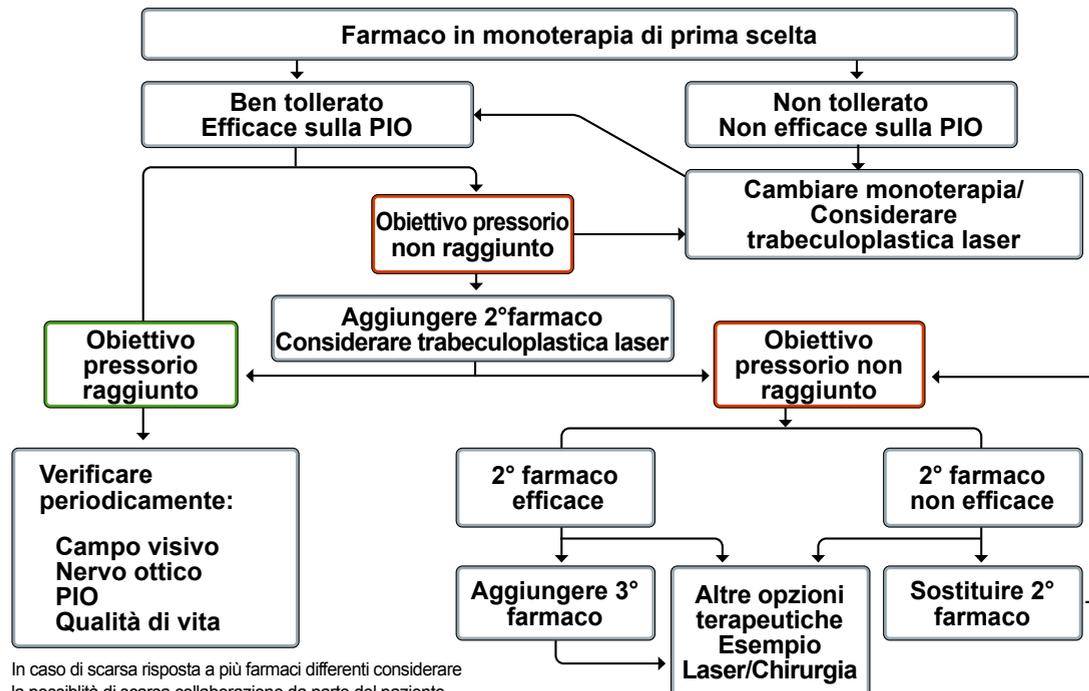
Se la monoterapia è ben tollerata ed efficace, ma non si è raggiunto l'obiettivo pressorio, si dovrebbe prendere in considerazione un farmaco aggiuntivo di una classe diversa (vedere tabelle da 3.1 a 3.6). I trattamenti topici plurifarmacologici possono ridurre l'adesione alla terapia e aumentare l'esposizione ai conservanti. Quando disponibili, le preparazioni di farmaci combinati in un solo collirio (combinazioni fisse) dovrebbero quindi essere preferite a due instillazioni separate degli stessi agenti farmacologici.

La maggior parte delle combinazioni fisse disponibili in Europa contengono un β -bloccante. I β -bloccanti possono migliorare la tollerabilità locale dell'altro agente, ma possono essere causa di effetti collaterali sistemici: devono essere usati con cautela nei pazienti con controindicazioni rilevanti. La combinazione più utilizzata è quella di un PGA con un β -bloccante. Altre combinazioni includono CAI con α -2 agonista e PGA con inibitore della Rho chinasi.

Generalmente le combinazioni fisse hanno equivalenza clinica all'utilizzo separato degli stessi agenti. La terapia combinata non è raccomandata come trattamento di prima scelta. Tuttavia, in casi selezionati come il glaucoma avanzato e/o una PIO molto elevata, dove è improbabile che l'obiettivo pressorio venga raggiunto con la somministrazione di singolo agente, una terapia combinata può essere consigliabile. Occasionalmente, in caso di incertezza sull'efficacia, è utile prendere in considerazione l'interruzione temporanea dei farmaci ipotonizzanti per rivalutare la PIO sine terapia.

Se la patologia non è sufficientemente controllata con due farmaci, si possono prendere in considerazione sia un terzo agente farmacologico che la chirurgia laser o incisionale. (vedere FC XIV)

FC XIV – Algoritmo terapeutico nella terapia topica del glaucoma



© European Glaucoma Society

È essenziale coinvolgere i pazienti nelle decisioni riguardanti la gestione della loro condizione.

Utilizzare la minor quantità di farmaci (e conseguenti disagi, costi ed effetti collaterali) per raggiungere l'efficacia terapeutica dovrebbe essere un obiettivo costante.

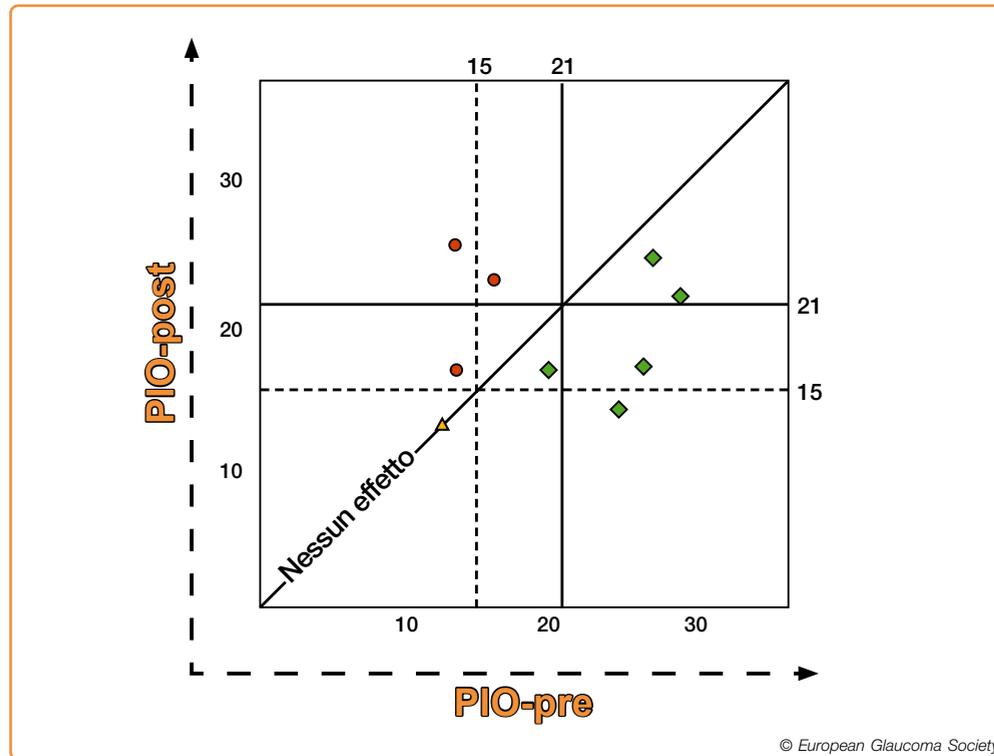


Figure II.3.3 PIO prima e dopo la terapia. I cerchi rossi indicano un aumento della PIO rispetto ai valori di partenza. I rombi verdi indicano una diminuzione della PIO rispetto ai valori di partenza. Il triangolo giallo si trova sulla linea di "nessun effetto".

Le pagine seguenti descrivono i farmaci ipotonizzanti utilizzati più frequentemente e ne illustrano le modalità di azione, il dosaggio e gli effetti collaterali. Un elenco completo di tutti i possibili farmaci va oltre lo scopo delle Linee Guida.

I farmaci per il trattamento del glaucoma sono disponibili dal 1875. Il diagramma seguente mostra la cronologia dell'utilizzo clinico dei farmaci ipotonizzanti topici (Fig. 3.3).

Questo testo deve essere considerato come una guida generale e non può essere onnicomprensivo.

Solo il latanoprost è stato sperimentato in uno studio su pazienti pediatrici.

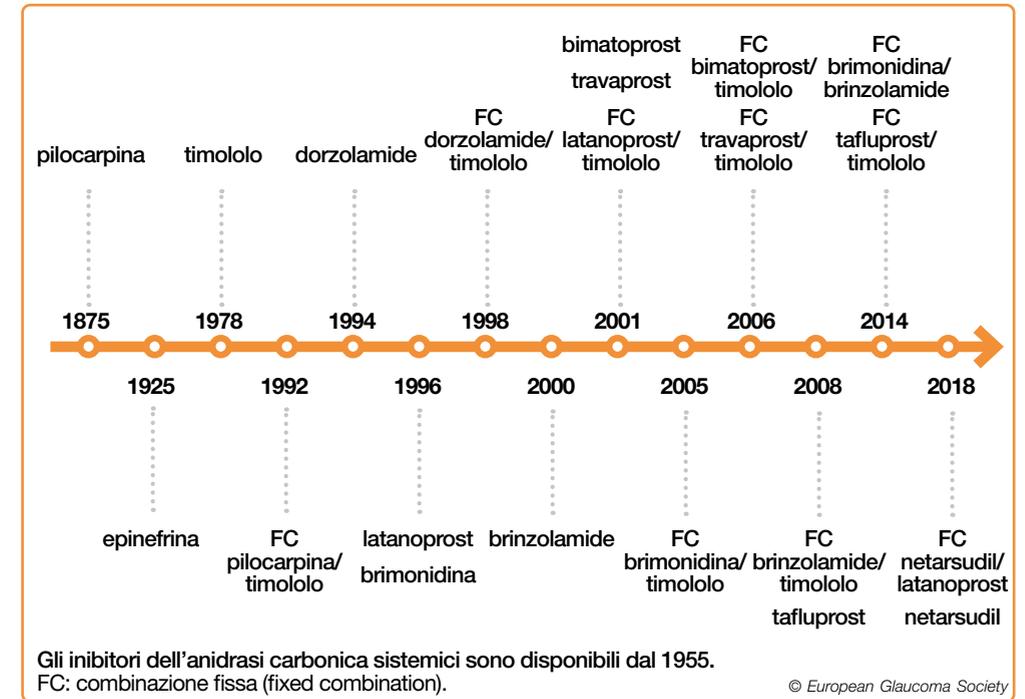


Figure II.3.4 Farmaci ipotonizzanti e anno di introduzione nella pratica clinica.

II.3.5 Farmaci ipotonizzanti

Alcune delle molecole elencate non sono ancora disponibili in Europa.

Tabella 3.1 Classe: Analoghi delle prostaglandine

	Principio attivo	Meccanismo d'azione	Riduzione pressoria	Effetti collaterali
Analoghi delle prostaglandine	Latanoprost 0.005%	Aumento del deflusso uveo-sclerale	25-35%	Locali: iperemia congiuntivale, bruciore e fitte, sensazione di corpo estraneo, prurito, aumento della pigmentazione della cute perioculare, atrofia del grasso periorbitario, cambiamenti delle ciglia. Aumento della pigmentazione iridea (in iridi verde-marrone, azzurro/grigio-marrone o giallo-marrone). Edema maculare cistoide (occhi afachici/pseudofachici) con rottura del sacco capsulare, o in soggetti con fattori di rischio noti per edema maculare, riattivazione di cheratite erpetica, uveite
	Tafluprost 0.0015%			
	Travoprost 0.003% - 0.004%			
	Latanoprost bunod 0.024%			
Prostamidi	Bimatoprost 0.03%	Aumento del deflusso uveo-sclerale	25-35%	Sistemici: dispnea, dolori toracici/angina, dolore lombare, esacerbazione dell'asma
	Bimatoprost 0.01%			

Tabella 3.2 Classe: Antagonisti del recettore β

	Principio attivo	Meccanismo d'azione	Riduzione pressoria	Controindicazioni	Effetti collaterali
Non selettivi	Timololo 0.1-0.25-0.5%	Riduzione della produzione di umor acqueo	20-25%	Asma, broncopneumopatia cronico ostruttiva, bradicardia sinusale (< 60bpm), disturbi della conduzione cardiaca, insufficienza cardiaca	Locali: iperemia congiuntivale, cheratite puntata superficiale, occhio secco, riduzione della sensibilità corneale, blefarocongiuntivite allergica Sistemici: bradicardia, aritmia, insufficienza cardiaca, sincope, broncospasmo, ostruzione delle vie aeree. Edema declive, ipotensione. In pazienti diabetici insulino dipendenti può venire mascherata l'ipoglicemia, ipotensione sistemica notturna, depressione, disfunzione erettile
	Levobunololo 0.25%				
	Metipranololo 0.1-0.3%				
	Carteololo 0.5-2.0%				
Beta-1-selettivi	Betaxololo 0.25 -0.5%	Riduzione della produzione di umor acqueo	≈20%	Asma, broncopneumopatia cronico ostruttiva, bradicardia sinusale (< 60bpm), disturbi della conduzione cardiaca, insufficienza cardiaca	Locali: bruciore e fitte accentuati rispetto ai non-selettivi Sistemici: effetti collaterali cardiaci e respiratori meno marcati rispetto ai non-selettivi, depressione, disfunzione erettile

Tabella 3.3 Classe: Inibitori dell'anidraasi carbonica

	Principio attivo	Meccanismo d'azione	Riduzione pressoria	Controindicazioni	Effetti collaterali
Topici	Brinzolamide 1% Dorzolamide 2%	Riduzione della produzione di umor acqueo	20%	Pazienti con conta endoteliale bassa, a causa di aumentato rischio di edema corneale	Locali: bruciore, fitte, gusto amaro, cheratite puntata superficiale, visione offuscata, lacrimazione Sistemici: cefalea, orticaria, angioedema, prurito, astenia, vertigini, parestesie e miopia transitoria
Sistemici	Acetazolamide	Riduzione della produzione di umor acqueo	30-40%	Ridotti livelli ematici di sodio e/o potassio, in caso di malattia o disfunzione renale ed epatica, insufficienza surrenalica, acidosi ipercloremica. Allergia ai sulfamidici	Sistemici: parestesie, disfunzioni dell'udito, acufeni, inappetenza, alterazioni del gusto, nausea, vomito e diarrea, depressione, diminuita libido, calcolosi renale, discrasia ematica, acidosi metabolica e squilibri elettrolitici

Tabella 3.4 Classe: Agonisti selettivi dei recettori adrenergici alpha-2

	Principio attivo	Meccanismo d'azione	Riduzione pressoria	Controindicazioni	Effetti collaterali
Alpha-2-selettivi	Apraclonidina 0.5-1.0%	Riduzione della produzione di umor acqueo	25-35%	Utilizzo di inibitori delle monoaminossidasi orali (MAO) Età pediatrica Negli adulti, peso corporeo molto basso	Locali: retrazione palpebrale, sbiancamento della congiuntiva, lieve midriasi (apraclonidina), blefarocongiuntivite allergica, dermatite periorbitale da contatto, allergia o ipersensibilità ritardata (apraclonidina e clonidina > brimonidina) Sistemici: secchezza delle fauci (apraclonidina). Ipotensione sistemica, bradicardia (clonidina), senso di fatica, sonnolenza (brimonidina)
	Brimonidina 0.2%	Riduzione della produzione di umor acqueo ed aumento del deflusso uveo-sclerale	18-25%		

Tabella 3.5 Classe: Inibitori delle Rho chinasi

Principio attivo	Meccanismo d'azione	Riduzione pressoria	Effetti collaterali
Netarsudil 0.02%	Aumento del deflusso trabecolare Riduzione della pressione episclerale	20% - 25%	Locali: iperemia congiuntivale, cornea verticillata, dolore al sito di instillazione, emorragia congiuntivale, eritema al sito di instillazione, colorazione corneale, visione offuscata, aumento della lacrimazione ed eritema palpebrale Sistemico: mal di testa, fastidio nasale, rinalgia, dermatite allergica, dermatite da contatto, lichenificazione, petecchie, policondrite, escoriazione
Ripasudil 0.4%	Aumento del deflusso trabecolare	20%	Locali: iperemia congiuntivale, congiuntivite, blefarite, irritazione oculare, alterazione dell'epitelio corneale, prurito oculare, fastidio oculare, secrezione, dolore, follicoli congiuntivali, aumento della PIO, dermatite da contatto Sistemico: disturbi gastrointestinali, vertigini, mal di testa, congestione nasale, rinite allergica

Tabella 3.6 Classe: Parasimpaticomimetici (farmaci colinergici)

	Principio attivo	Meccanismo d'azione	Riduzione pressoria	Controindicazioni	Effetti collaterali
Ad azione diretta	Pilocarpina 0.5-4%	Aumento del deflusso dell'umor acqueo mediante contrazione del muscolo ciliare, tensione sullo sperone sclerale e trazione sul trabecolato	20-25%	Flogosi post- operatoria, uveite, glaucoma neovascolare. Pazienti a rischio di distacco retinico, disturbi gastrointestinali di tipo spastico, ulcera gastrica, marcata bradicardia, ipotensione, infarto miocardico recente, epilessia, parkinsonismo	Locali: riduzione del visus dovuta alla miosi ed alla miopia accomodativa, iperemia congiuntivale, distacco retinico, opacità del cristallino, slatentizzazione di una chiusura angolare, cisti iridee. Sistemico: crampi intestinali, broncospamo, cefalea
Ad azione indiretta	Ecotiopato iodide 0.03%		15-25%		Locali e sistemici: gli effetti collaterali sono simili ma accentuati rispetto agli agonisti ad azione diretta

Tabella 3.7 Classe: Osmotici

	Principio attivo	Meccanismo d'azione	Riduzione pressoria	Controindicazioni	Effetti collaterali
Orale	Glicerolo Isosorbide	Disidratazione e riduzione del volume vitreale	15-20%	Insufficienza cardiaca o renale	Nausea, vomito, disidratazione (particolare attenzione nei pazienti diabetici) Aumento della diuresi, iponatremia (se grave può portare a letargia), obnubilamento del sensorio convulsioni, coma. Possibile aumento della glicemia Insufficienza renale acuta oligurica. Reazione da ipersensibilità
Endovenosa	Mannitolo	Movimento posteriore del piano irido- lenticolare con approfondimento della camera anteriore	15-30%		

II.3.5.1 Analoghi delle prostaglandine (prostaglandin analogues - PGAs)

I PGA sono diventati la terapia di prima scelta soprattutto per la loro efficacia, la somministrazione giornaliera singola ed il profilo di sicurezza.

I PGA agiscono prevalentemente aumentando il deflusso uveosclerale. La riduzione della PIO inizia circa 2-4 ore dopo la prima somministrazione, con il picco dell'effetto entro circa 8-12 ore. Rispetto ad altri farmaci, i PGA possono ridurre la fluttuazione della PIO a breve termine. Le differenze di efficacia all'interno della classe non sono clinicamente significative. Se combinati con la maggior parte degli altri farmaci ipotonizzanti, i PGA forniscono un ulteriore abbassamento della PIO; tuttavia due diversi PGA non devono essere combinati. L'iperemia congiuntivale, generalmente lieve, è un riscontro comune con differenze di frequenza ed intensità tra i differenti PGA. L'iperemia può diminuire nel tempo. Altri effetti collaterali dei PGA sono riportati nella Tabella 3.1.

Il latanoprost è l'unico farmaco ipotonizzante studiato nei pazienti pediatrici dove ha dimostrato di avere un buon profilo di sicurezza.

I dettagli sul meccanismo d'azione, l'effetto di riduzione della PIO, controindicazioni ed effetti collaterali di altri farmaci di prima linea (β -bloccanti, inibitori dell'anidasi carbonica, agonisti adrenergici alfa-2 selettivi, inibitori della rho-chinasi) e farmaci di seconda linea sono elencati nelle Tabelle 3.2 - 3.7.

II.3.5.2 Tossicità locale dei trattamenti topici: il ruolo dei conservanti

I farmaci topici per il glaucoma che contengono conservanti possono causare e/o esacerbare malattie della superficie oculare (ocular surface disease - OSD) preesistenti, come l'occhio secco e la disfunzione delle ghiandole di Meibomio, che sono ad alta prevalenza negli adulti. Il benzalconio cloruro (BAC) è il conservante più frequentemente utilizzato nei colliri per il glaucoma. I sintomi dell'OSD spesso diminuiscono se i colliri conservati con BAC vengono sostituiti da colliri senza conservanti. Un possibile effetto indesiderato dell'uso a lungo termine di colliri contenenti BAC è una riduzione del successo della chirurgia filtrante.

Le strategie terapeutiche per ridurre l'OSD includono l'utilizzo di colliri senza conservanti o senza BAC, la riduzione del numero di somministrazioni (ad esempio utilizzando combinazioni fisse), il trattamento della superficie oculare con sostituti lacrimali senza conservanti e anticipare l'esecuzione di trattamenti laser o interventi chirurgici. Per quanto riguarda l'OSD, è necessario considerare diversi fattori: ad esempio il principio attivo, il tipo di conservante e gli altri eccipienti presenti, la capacità del paziente di utilizzare flaconcini monodose e la superficie oculare del paziente.

L'Agenzia Europea per i medicinali (European Medicines Agency - EMA) ha suggerito che l'utilizzo dei conservanti dovrebbe essere evitato nei pazienti intolleranti e nei pazienti in cui è previsto un trattamento a lungo termine. Viene inoltre raccomandato di impiegare la concentrazione minima di conservante in grado di ottenere una funzione antimicrobica soddisfacente in ogni singola preparazione e viene specificatamente indicato di evitare preparazioni contenenti mercurio.

Non tutti i pazienti sono sensibili ai conservanti e non tutti gli effetti collaterali associati ai farmaci ipotonizzanti sono indotti dai conservanti stessi.

Particolare attenzione dovrebbe essere prestata ai pazienti affetti da glaucoma con una OSD preesistente o a chi manifesta secchezza oculare o irritazione oculare nel corso del trattamento.

Tali valutazioni possono essere eseguite osservando il rossore del margine palpebrale, effettuando la colorazione corneale e congiuntivale con fluoresceina e monitorando la riduzione del tempo di rottura del film lacrimale.

II.3.5.3 Farmaci ipotonizzanti topici generici

Per definizione un farmaco generico è identico al farmaco di riferimento per dosaggio, potenza, via di somministrazione, caratteristiche prestazionali e indicazioni. Ai fini dell'approvazione del farmaco, l'intercambiabilità tra farmaco generico e il corrispondente farmaco di riferimento si basa sul criterio della "somialtanza essenziale". Con i farmaci assunti per via sistemica, gli studi di bioequivalenza vengono eseguiti attraverso prelievi ematici per determinare se la concentrazione plasmatica, entro certi limiti, è uguale al farmaco di riferimento. In oftalmologia non sono abitualmente richiesti studi clinici per l'approvazione di un farmaco generico ed è considerata accettabile dall'EMA una differenza del $\pm 10\%$ per la concentrazione del preparato attivo tra i prodotti generici e quelli di riferimento. Mentre si presume che il principio attivo sia uguale, gli eccipienti possono variare considerevolmente. Questo aspetto rappresenta una criticità importante poiché diversi adiuvanti possono alterare la viscosità, l'osmolarità e il pH dei colliri e quindi avere un impatto sulla tollerabilità e sulla penetrazione corneale. Molti farmaci sono attualmente fuori brevetto e le alternative generiche sono numerose. La misura in cui questi farmaci generici sono simili in termini di efficacia e tollerabilità al farmaco di riferimento non è stata ben studiata, ma esistono differenze riguardanti la dimensione della goccia, il corpo e il beccuccio del flacone. Dopo un cambio tra farmaco di riferimento e generico e tra due farmaci generici differenti può essere necessario un monitoraggio più attento dei pazienti.

Revisioni sistematiche della letteratura:

- Hedengran A, Steensberg AT, Virgili G, et al. Efficacy and safety evaluation of benzalkonium chloride preserved eye-drops compared with alternatively preserved and preservative-free eye-drops in the treatment of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2020.
- Steensberg AT, Müllertz OO, Virgili G, et al. Evaluation of Generic versus Original Prostaglandin Analogues in the Treatment of Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology Glaucoma* 2020;3:51–59.

II.3.6 Integrazione alimentare e terapie alternative

Al momento non ci sono prove a sostegno del fatto che l'uso di integratori alimentari o che i cannabinoidi abbiano un effetto positivo sulla gestione del glaucoma.

Revisione sistematica della letteratura:

- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456–2473.

II.3.7 Gestione del glaucoma durante la gravidanza e l'allattamento

Per quanto riguarda il trattamento del glaucoma, il primo trimestre di gravidanza risulta essere il periodo più critico a causa di preoccupazioni relative alla teratogenicità dei farmaci. È opportuno discutere con una donna in età fertile affetta da glaucoma e che desideri rimanere incinta la strategia di trattamento da adottare prima e durante la gravidanza (vedere tabella 3.8 e 3.9) esplorando anche opzioni alternative (ad esempio laser o chirurgia).

I potenziali rischi per il feto (e il neonato) nel mantenimento della terapia ipotonizzante devono essere bilanciati con il rischio di perdita della funzione visiva nella madre. Poiché i livelli di PIO possono diminuire durante la gravidanza, in alcune pazienti può essere presa in considerazione la temporanea sospensione del trattamento mantenendo uno stretto follow-up. Nel caso in cui il trattamento farmacologico sia necessario, deve essere utilizzato il minimo dosaggio di farmaco efficace. L'assorbimento sistemico del farmaco ipotonizzante topico dovrebbe essere ridotto occludendo il puntino lacrimale e chiudendo le palpebre. Nessun farmaco ipotonizzante è stato approvato per l'utilizzo durante la gravidanza e/o l'allattamento. Alcuni trattamenti per il glaucoma sono controindicati. I CAI potrebbero essere teratogeni e andrebbero evitati in particolare durante il primo trimestre. La brimonidina può indurre apnea nei neonati e, quindi, dovrebbe essere evitata nella tarda gravidanza e durante l'allattamento.

Nonostante siano emersi possibili effetti avversi dei farmaci ipotonizzanti in studi condotti su animali, il livello complessivo di evidenza del rischio per le donne in gravidanza e per il feto/lattanti è basso. Per i beta-bloccanti e la pilocarpina esiste una notevole esperienza e sono generalmente considerati sicuri.

Durante l'allattamento, l'utilizzo di PGA può essere considerato. CAI e beta-bloccanti possono essere utilizzati nelle madri che allattano come suggerito dall'American Academy of Pediatrics. Queste classi di farmaci ipotonizzanti sono di prima scelta nei neonati con glaucoma congenito quando si prende in considerazione la terapia medica.

Poiché vi è una mancanza di studi ben condotti nell'uomo durante la gravidanza, non è possibile determinare con precisione la reale incidenza degli effetti collaterali, né escludere l'esistenza di eventuali effetti avversi non precedentemente noti sul feto.

Tabella 3.8 Informazioni riportate sulla scheda tecnica del farmaco circa i rischi in gravidanza

Gravidanza Registro dell'esposizione al farmaco durante la gravidanza	Riepilogo dei rischi	Fornisce un "dichiarazione dei rischi" circa gli eventi avversi riguardanti lo sviluppo del feto. Vengono compresi tutti i dati provenienti da studi rilevanti sull'uomo (letteratura, studi clinici), dati da studi su animali e dati circa la farmacologia del farmaco. Dovrebbe essere una sintesi integrata e in alcuni casi potrebbero essere necessarie più dichiarazioni di rischio. Le informazioni riportate dovrebbero essere comprensibili agli operatori sanitari.
	Considerazioni cliniche	-Rischio materno e/o embrionale / fetale associato a malattia - Modulazione della dose durante la gravidanza e dopo il parto - Reazioni avverse della madre - Reazioni avverse fetali / neonatali - Travaglio o parto
	Dati	- Umani - Animali
Allattamento	Riepilogo dei rischi	Riassumere le informazioni sulla presenza di un farmaco e/o dei suoi metaboliti attivi nel latte umano, sugli effetti sul bambino allattato al seno e anche sulla produzione di latte
	Considerazioni cliniche	Valutazione dei rischi e dei benefici
Femmine e maschi in età fertile	Comprende informazioni quando vi sono raccomandazioni di eseguire i test di gravidanza e/per la contraccezione prima, durante e dopo la terapia farmacologica. Anche in presenza di dati sull'uomo o sugli animali che suggeriscono effetti avversi sulla fertilità (ad esempio, risultati istologici testicolari o ovarici), dovrebbero essere trattati i seguenti punti: a) Test di gravidanza b) Contraccezione c) Infertilità	

Modificato da Reproductive and Developmental Toxicology 2nd Edition, Elsevier 2017. Based on FDA Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential Guidance, 2014.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pregnancy-lactation-and-reproductive-potential-labeling-human-prescription-drug-and-biological>
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-assessment-medicinal-products-human-reproduction-lactation-data-labelling_en.pdf

Tabella 3.9 Effetti avversi dei farmaci che abbassano la PIO durante la gravidanza / l'allattamento al seno

	Gravidanza		Allattamento	
	Studi sugli animali	Umani		
		Rischio teorico	Casi riportati	
Parasimpaticomimetici	Teratogenici	Teratogenicità Disregolazione della perfusione placentare	Meningismo nei neonati	Meningismo nei neonati
Simpaticomimetici • brimonidina	Nessun effetto significativo	Ritardo del travaglio/ipotonia uterina	Non riportati effetti collaterali	Depressione del sistema nervoso centrale, ipotensione, apnea
Analoghi delle prostaglandine	Alta incidenza di aborti spontanei	Contrazioni uterine	Un caso di aborto spontaneo	Non riportati effetti collaterali
Betabloccanti	Ritardo dell'ossificazione fetale, riassorbimento fetale	Alterazioni del ritmo cardiaco e respiratorie	Alterazioni del ritmo cardiaco e respiratorie	Evidenze contrastanti sulla concentrazione nel latte mammario. Apnea e bradicardia
Inibitori dell'anidrasa carbonica		Teratogenicità (1° trimestre)		
Topici	Ridotto accrescimento corporeo Malformazione del corpo vertebrale	Ridotto peso del feto	Non riportati effetti collaterali	Non riportati effetti collaterali
Orali	Anomalie delle zampe anteriori	Malformazioni degli arti	Un caso di teratoma	Non riportati effetti collaterali

II.3.8 Neuroprotezione e trattamento del glaucoma

La neuroprotezione può essere definita come un “approccio terapeutico” volto in modo diretto a prevenire o comunque a rallentare significativamente il danno a carico delle cellule neuronali.

Non ci sono ancora prove a sostegno dell'uso di farmaci neuroprotettivi nel glaucoma. La citicolina in soluzione orale è registrata per il glaucoma in 4 paesi europei. Il Ginkgo biloba viene utilizzato occasionalmente da alcuni medici.

Revisione sistematica della letteratura:

- Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD006539.

II.3.9 Considerazioni pratiche riguardandi il trattamento farmacologico topico

Una volta instillato il collirio nel sacco congiuntivale, il normale flusso lacrimale porta alla sua completa eliminazione nell'arco di 5 minuti.

Quando vengono utilizzati più colliri, si consiglia un intervallo minimo di due minuti tra le instillazioni. Anche l'ammiccamento può influenzare l'eliminazione del farmaco dal film lacrimale.

Poiché l'assorbimento sistemico dei farmaci topici avviene attraverso la mucosa nasale che è altamente vascolarizzata, l'effetto di primo passaggio epatico viene evitato; ciò potrebbe causare effetti collaterali sistemici, in particolare con i beta-bloccanti. L'occlusione del dotto naso-lacrimale probabilmente non aumenta l'efficacia di un farmaco topico ma potrebbe ridurre gli effetti collaterali sistemici.

Se il farmaco è una sospensione, i pazienti devono essere avvisati di agitare il flacone prima dell'uso.

II.3.10 L'adesione alla terapia

Il glaucoma è una patologia cronica progressiva che richiede un impegno continuo e a lungo termine da parte del paziente nel seguire le raccomandazioni indicate dal medico.

II.3.10.1 Terminologia

Il termine di comune utilizzo “compliance - collaborazione”, è stato progressivamente sostituito negli ultimi anni con “adesione”. Entrambi si riferiscono alla “cooperazione del paziente alle raccomandazioni fornite dal medico”.

Il primo termine è più passivo mentre il secondo termine implica un comportamento attivo da parte del paziente.

La “persistenza” è definita come il periodo di tempo durante il quale il paziente assume il farmaco come prescritto.

II.3.10.2 Fattori associati alla scarsa adesione

I seguenti fattori rappresentano comuni ostacoli all'adesione alla terapia per il glaucoma:

- Farmaci (ad esempio i costi, gli effetti collaterali, uno schema terapeutico complicato)
- Individuali
 - Contestuali / ambientali (per esempio, un evento grave nella vita del paziente, uno stile di vita movimentato, con molti viaggi)
 - Dimenticanza, comorbidità, scarsa comprensione della malattia
 - Sesso (gli uomini hanno maggiori probabilità di non aderire alla terapia)
 - Stadio della malattia (i pazienti con una malattia meno grave tendono ad avere una minore adesione alla terapia)
- Chi prescrive il farmaco (per esempio, una comunicazione carente con il medico)

II.3.10.3 Identificare la non-adesione

Chi prescrive il farmaco non è in grado di rilevare la scarsa adesione, a meno che non sia il paziente stesso a fornire tali informazioni.

La scarsa adesione potrebbe essere identificata chiedendo chi e come somministra il collirio, adottando un approccio empatico e ponendo domande aperte. Ad esempio, hai dimenticato di usare il collirio durante l'ultima settimana? Se sì, quante volte? Può anche essere utile chiedere al paziente di mostrare la propria tecnica di instillazione del collirio.

II.3.10.4 Migliorare l'adesione

L'adesione può essere migliorata semplificando lo schema terapeutico, informando correttamente il paziente, migliorando la comunicazione e con l'impostazione di allarmi / messaggi che ricordino la somministrazione del farmaco.

Revisione sistematica della letteratura:

- Waterman H, Evans JR, Gray TA, et al. Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD006132.

La cooperazione del paziente, intesa come adesione e perseveranza al trattamento prescritto, è essenziale al fine di ottenere un efficace abbassamento della PIO e prevenire il peggioramento del glaucoma.

II.3.11 Chirurgia laser

II.3.11.1 Iridotomia periferica laser (laser peripheral iridotomy - LPI)

Indicazioni:

Angolo chiuso (PACs con rischio elevato, PAC, PACG)

Trattamento dell'AAC con sospetto meccanismo di blocco pupillare o iride a plateau (vedere FC VII e VIII).

Preparazione preoperatoria:

Instillare pilocarpina collirio. Se la cornea è edematosa, è possibile utilizzare glicerina topica al 10% quando disponibile. In caso di AAC, potrebbero essere necessari per schiarire la cornea acetazolamide per os, mannitolo ev o agenti iperosmotici per os (Vedere FC XI). Per la prevenzione dei picchi pressori utilizzare gli α 2-agonisti 1 ora prima e subito dopo la procedura.

Procedura:

Dopo aver instillato un anestetico topico viene posizionata sulla cornea una lente a contatto per iridotomia previa interposizione di gel di metilcellulosa. La lente mantiene aperte le palpebre, immobilizza l'occhio, fornisce un ingrandimento addizionale, concentra il raggio laser e dissipa il calore generato.

L'iridotomia viene preferibilmente eseguita nei quadranti iridei superiori, ben coperta dalla palpebra superiore (per ridurre i sintomi visivi), scegliendo un'area di tessuto assottigliato o una cripta nell'iride periferica. Si suppone che la perforazione sia a tutto spessore quando si osserva pigmento misto ad umore acqueo fluire dalla camera posteriore verso quella anteriore. Dopo aver praticato un foro a tutto spessore nello stroma irideo, questo dovrebbe essere allargato orizzontalmente fino al raggiungimento di una dimensione adeguata (200 μ m). L'iridotomia dovrebbe essere sufficientemente grande da garantirne la pervietà anche in presenza di edema del tessuto irideo, di proliferazione dell'epitelio pigmentato e di midriasi. La retroilluminazione non indica in modo attendibile che la perforazione sia a tutto spessore. In caso di iride di colore marrone scuro e spessore elevato può essere preso in considerazione un pre-trattamento con laser termico al fine di ridurre l'energia totale erogata con il laser Nd:YAG. Esso si articola in due fasi: nella prima viene impiegata una potenza bassa (90-250 mW), durata di esposizione 0.05 sec, diametro dello spot 50 μ m e si procede quindi con potenza alta (700mW), durata 0.1 sec, diametro dello spot 50 μ m in modo tale da ottenere un aspetto a cratere. L'iridotomia è quindi completata con il laser Nd:YAG.

Complicanze:

- Intraoperatorie
 - Un sanguinamento proveniente dal sito dell'iridotomia di solito può essere arrestato applicando una leggera pressione sull'occhio con la lente a contatto.
- Postoperatorie
 - Disturbi visivi, ad esempio abbagliamento, sfocatura, immagini fantasma, aloni attorno alle luci, hanno meno probabilità di verificarsi quando l'iridotomia periferica è completamente coperta dalla palpebra.

Parametri per iridotomia periferica con laser Nd:YAG

Potenza	1-6 mJ
Dimensione dello spot	50-70 μ m (costante per ciascun modello di strumento)
Impulsi per applicazione	1-3
Raccomandazioni	Impostare il defocus a zero Focalizzare il raggio entro lo stroma irideo piuttosto che sulla superficie dell'iride* Evitare qualsiasi vaso irideo evidente Utilizzare la minor quantità di energia indispensabile ¹³⁹ Possibili danni alla capsula del cristallino con potenza oltre i 2 mJ Con la maggior parte dei laser è sufficiente un'energia inferiore a 5 mJ per impulso

* È facoltativo un pretrattamento con laser termico per coagulare i vasi iridei e ridurre al minimo il sanguinamento (dimensione dello spot: 400 μ m, tempo di esposizione: 0.2 sec, energia approssimativa: 200-300 mW).

La complicanza precoce più frequente è l'aumento transitorio della PIO entro poche ore dopo la procedura.

L'infiammazione postoperatoria è transitoria e lieve. Raramente è causa di sinechie posteriori. Le complicanze rare includono l'edema maculare cistoide e la misdirezione dell'acqueo.

Gestione post-operatoria:

Verificare la pervietà dell'iridotomia periferica immediatamente dopo il trattamento. Controllare la PIO 1-3 ore dopo il trattamento e impostare una terapia ipotonizzante se necessario. Prescrivere un collirio antinfiammatorio topico durante la prima settimana. Controllare l'angolo con la gonioscopia.

II.3.11.2 Trabeculoplastica laser

Indicazioni:

Riduzione della PIO in POAG, PXFG e PDG, OHT a rischio elevato:

- Come trattamento iniziale (vedere FC VI)
- In aggiunta o in sostituzione di un trattamento (ad esempio per motivi di efficacia, tollerabilità e adesione) (vedere FC XIV)

Controindicazioni:

- Angolo chiuso
- Glaucoma neovascolare
- Glaucoma uveitico
- Glaucoma post-traumatico con recessione angolare
- Disgenesia angolare

Preparazione pre-operatoria:

Utilizzare l'anestesia topica. Per la prevenzione di sbalzi della PIO, si raccomandano farmaci ipotonizzanti. Le possibilità terapeutiche includono alfa-2 agonisti topici, pilocarpina o acetazolamide da somministrare prima o immediatamente dopo la procedura.

Revisione sistematica della letteratura:

- Zhang L, Weizer JS, Musch DC. Perioperative medications for preventing temporarily increased IOP after laser trabeculoplasty. Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD010746.

Procedura:

I tipi di laser più frequentemente utilizzati sono:

- Q-switched, short pulsed, Nd:YAG a duplicazione di frequenza (532 nm) laser – Selective Laser Trabeculoplasty - SLT
- Laser argon ad onda continua (verde or blu/verde) - Argon Laser Trabeculoplasty - ALT

Lenti:

Lente da gonioscopia tipo Goldmann, lente da trabeculoplastica di Ritch©, CGA©, Meridian, Latina (SLT), Magnaview.

Identificare i punti di repere dell'angolo in tutti i quadranti e praticare le applicazioni laser sulla parte pigmentata del TM su 360° gradi (negli occhi con TM molto pigmentato, può essere deciso di iniziare il trattamento su 180°).

Parametri per trabeculoplastica laser

Parametri del laser	ALT	SLT
Dimensione dello spot	50 µm	400 µm
Tempo di esposizione	0.1 sec	3 nsec (fixed)
Potenza	500-1200 mW in relazione alla reazione visibile sul trabecolato; sufficiente una bassa potenza se trabecolato intensamente pigmentato	0.4 - 1.2 mJ in relazione alla reazione desiderata; se trabecolato intensamente pigmentato partire con potenza bassa (esempio 0.4 mJ)
Reazione ottimale	Sbiancamento transitorio o formazione di piccole bolle	La potenza viene regolata in modo da ottenere minuscole bolle d'aria "bolle di champagne" nel punto di applicazione e quindi ridotta con decrementi di 0.1 mJ finchè non si apprezzano più bolle*
Numero di spot	50 - 100 spot uniformemente distribuiti su 180 -360°	50 - 100 spot non sovrapposti distribuiti su 180 -360°

* alcuni continuano con la stessa potenza che causa la formazione delle "bolle di champagne".

Complicanze:

- Aumento transitorio della PIO
- Infiammazione (lieve)
- PAS (dopo ALT)
- Danno all'endotelio corneale

Gestione dopo il trattamento:

Controllare la PIO in entro 24 ore o dopo 1 ora nei pazienti ad alto rischio (ad esempio, danno glaucomatoso grave). Si possono prescrivere corticosteroidi o antinfiammatori non steroidei topici per 4-7 giorni anche se spesso non è necessario. L'efficacia del trattamento può essere valutata a distanza di 4-8 settimane.

Efficacia della trabeculoplastica laser:

ALT e SLT hanno mostrato la stessa efficacia.

La trabeculoplastica laser è inizialmente efficace in circa l'80-85% degli occhi trattati, permettendo una riduzione media della PIO del 20-25% (da 6 a 9 mmHg). Sia per ALT che per SLT l'effetto tende a diminuire nel tempo.

Ripetizione del trattamento:

Se il primo trattamento completo è efficace ma l'obiettivo pressorio non è stato raggiunto o se l'effetto è svanito dopo un periodo di compenso della PIO, un ritrattamento può essere efficace. Non esistono evidenze circa ulteriori ritrattamenti.

Fattori predittivi per l'efficacia:

Se il primo trattamento completo è efficace ma l'obiettivo pressorio non è stato raggiunto o se l'effetto è svanito dopo un periodo di compenso della PIO, un ritrattamento può essere efficace. Non esistono evidenze circa ulteriori ritrattamenti.

II.3.11.3 Iridoplastica periferica con laser termico (Thermal laser peripheral iridoplasty - TLPI)Indicazioni:

Può essere utile nella sindrome da iride a plateau con chiusura d'angolo che permane nonostante una LPI pervia e con PIO elevata. Tuttavia, l'efficacia nel ridurre la PIO è limitata. (Vedere FC VIII).

Laser:

Possono essere usati per la fotocoagulazione differenti tipi di laser ad onda continua.

Preparazione prima del trattamento:

Instillazione di pilocarpina. Per prevenire gli sbalzi della PIO, utilizzare alfa 2 agonisti topici prima e subito dopo della procedura.

Lenti:

Lenti a contatto adatte a TLPI.

Parametri laser per TLPI

Parametri laser	Applicazioni per ottenere una contrazione iridea (lunga durata – bassa potenza - grandi dimensioni)
Dimensione dello spot	200-500 µm
Tempo di esposizione	0.3-0.6 sec
Potenza	200-400 mW
Localizzazione	La mira dovrebbe essere diretta all'estrema periferia iridea
Reazione ottimale	Contrazione visibile dell'iride periferica con appiattimento della sua convessità periferica (senza formazione di bolle o rilascio di pigmento)
Numero di spot	20-24 spot su 360° lasciando fra essi un intervallo corrispondente a 2 diametri dello spot ed evitando i vasi iridei visibili

Complicanze:

- Lieve irite
- Ustioni dell'endotelio corneale
- Aumento transitorio della PIO
- Sinechie posteriori
- Dilatazione permanente della pupilla
- Atrofia iridea periferica

Gestione dopo il trattamento:

- Colliri anti-infiammatori topici prescritti per 1 settimana.
- Prevenzione degli sbalzi della PIO
- Gonioscopia

II.3.12 Procedure ciclodistruttiveIndicazioni:

- Quando la chirurgia filtrante o gli impianti drenanti retroequatoriali hanno cattiva prognosi, sono falliti o non sono praticabili
- Glaucomi refrattari

Tecnologie disponibili:

- Laser
 - Le modalità di somministrazione del laser sono: transclerale, endoscopica e transpupillare
 - Ogni tecnica richiede la sonda appropriata
 - Ciclototocoagulazione trans-sclerale mediante laser a diodi
 - Ciclototocoagulazione mediante laser micropulsato
 - Ciclototocoagulazione diretta ed endoscopica
- Ultrasuoni
 - Ciclototocoagulazione con ultrasuoni focalizzati ad alta intensità
- Sonda criogenica

Tecnica:

Anestesia	Mediante iniezione peribulbare o retrobulbare
Transilluminazione sclerale	La fonte luminosa viene diretta posteriormente al limbus in modo da identificare il corpo ciliare mediante transilluminazione. La linea di demarcazione scura indica il margine anteriore del corpo ciliare.
Posizione della sonda, parametri e applicazioni	Secondo le raccomandazioni del produttore

Ciclototocoagulazione endoscopica:

Le tecniche endoscopiche combinate con la tecnologia laser consentono la fotocoagulazione dei processi ciliari. L'approccio può essere limbare o tramite pars plana.

Ciclototocoagulazione trans-pupillare:

Questa procedura è limitata ai casi di aniridia, attraverso una grande iridectomia chirurgica o quando ampie sinechie anteriori causano lo spostamento anteriore dell'iride.

Complicanze:

- Flogosi persistente
- Ipoema
- Scoppio corneale
- Perdita della funzione visiva
- Ipotonia e ftisi bulbare

Gestione dopo il trattamento:

Considerare una terapia analgesica. Instillazione di steroidi e atropina topici secondo necessità. Nell'immediato periodo postoperatorio è raccomandabile monitorare la PIO e ridurre i farmaci ipotonizzanti di conseguenza.

Revisioni sistematiche della letteratura:

- Michelessi M, Bicket AK, Lindsley K. Cyclodestructive procedures for non-refractory glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4(4):CD009313.
- Chen MF, Kim CH, Coleman AL. Cyclodestructive procedures for refractory glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD012223.
- Tóth M, Shah A, Hu K, Bunce C, Gazzard G. Endoscopic cyclophotocoagulation (ECP) for open angle glaucoma and primary angle closure. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2(2):CD012741.

II.3.13 Chirurgia incisionale

II.3.13.1 Principi generali

Le indicazioni per le diverse tecniche di chirurgia incisionale dipendono da:

- Tipo di glaucoma
- Obiettivo pressorio
- Anamnesi (ad esempio, precedenti trattamenti farmacologici o chirurgici, gravità dei difetti perimetrici)
- Profilo di rischio (ad esempio, pazienti monocoli, professione, tipo di refrazione)
- Preferenza del singolo chirurgo in base a capacità ed esperienza
- Parere ed aspettative del paziente, collaborazione attesa

La chirurgia incisionale dovrebbe essere presa in considerazione ogni qualvolta la terapia medica o il trattamento laser non siano verosimilmente sufficienti ad evitare la perdita della funzione visiva a causa della malattia. Essa non dovrebbe essere lasciata come ultima opzione (vedere II.3.1). Lo specialista deve valutare i rischi e i benefici di un trattamento chirurgico precoce in ogni singolo caso. L'obiettivo principale della chirurgia è quello di ridurre la PIO, idealmente raggiungendo l'obiettivo pressorio senza farmaci ipotonizzanti. È possibile utilizzare farmaci ipotonizzanti aggiuntivi se l'obiettivo pressorio non viene raggiunto dalla sola chirurgia. Le percentuali di successo di una procedura chirurgica in termini di riduzione della PIO possono essere valutate al meglio in assenza di un trattamento farmacologico ipotonizzante aggiuntivo. Inoltre, è utile valutare la percentuale di "successi" al di sotto di una soglia di PIO come illustrato in Fig. II.3.3. È importante considerare non solo la PIO ma anche le complicanze e i risultati funzionali.

Con il termine generico di "chirurgia filtrante" s'intendono tutte quelle procedure chirurgiche dove l'effetto ipotonizzante è ottenuto creando una via di deflusso dell'umor acqueo nello spazio episclerale/sottocongiuntivale.

Il PCG viene solitamente trattato mediante chirurgia: con trabeculotomia, goniectomia o un con una chirurgia filtrante supplementata dall'utilizzo di agenti antifibrotici (vedere II.2.1).

I glaucomi complessi, ad esempio quelli refrattari dopo precedente intervento chirurgico, vari glaucomi secondari ed i glaucomi congeniti richiedono un trattamento specialistico. Oltre alla trabeculectomia, possono essere necessarie altre procedure.

Qualora il trattamento chirurgico debba essere ripetuto, le procedure ciclodistruttive e gli impianti drenanti retroequatoriali sono i più comunemente impiegati (vedere FC VI).

II.3.13.2 Tecniche

La chirurgia del glaucoma viene praticata con successo in modi differenti. Una descrizione dettagliata delle tecniche chirurgiche non rientra nell'ambito di questo testo.

II.3.13.2.1 Chirurgia penetrante

II.3.13.2.1.1 Trabeculectomia

L'approccio chirurgico più diffusamente impiegato per il glaucoma ad angolo aperto è la trabeculectomia, che comporta la creazione di una fistola "protetta" fra la camera anteriore e lo spazio sottocongiuntivale.

Nel corso del tempo alcune modifiche sono state introdotte quali la dimensione, la forma e lo spessore dello sportello sclerale, il lembo congiuntivale con base limbare o al fornice, le suture fisse, rilasciabili o regolabili e l'uso di antimetaboliti e altri agenti anti-fibrotici con differenti metodi di applicazione al fine di modulare il processo di guarigione della ferita chirurgica.

Il successo a lungo termine della chirurgia filtrante realizzata da un chirurgo esperto in un occhio non precedentemente operato è ritenuto essere molto elevato. In molti casi si ottiene il controllo a lungo termine della PIO, tuttavia alcuni pazienti richiedono trattamenti o chirurgia addizionale. Esistono comunque grandi differenze nei criteri utilizzati per la definizione di successo e nei tassi di successo finali osservati. L'utilizzo di impianti negli interventi filtranti deve essere valutato rispetto al costo del dispositivo e ai benefici attesi.

Fattori di rischio per il fallimento della chirurgia filtrante:

- Giovane età
- Etnia africana
- Malattie infiammatorie oculari
- Pregresso utilizzo protratto di farmaci topici
- Afachia
- Chirurgia della cataratta con complicanze
- Interventi intraoculari recenti (<3 mesi)
- Pregressi interventi chirurgici a carico della congiuntiva
- Pregressi interventi filtranti non riusciti
- Glaucoma neovascolare

Indicazioni:

- Quando altri trattamenti quali interventi farmacologici o laser non hanno permesso di controllare la patologia oppure non sono risultati attuabili (ad esempio, per scarsa adesione o per gli effetti collaterali)
- Laddove è improbabile che sia raggiungibile un obiettivo pressorio con farmaci topici e / o laser, ad esempio pazienti con glaucoma avanzato e PIO particolarmente elevata alla diagnosi.

In caso di glaucoma precoce, il mantenimento del campo visivo non è significativamente differente se il trattamento iniziale viene eseguito con farmaci o laser o trabeculectomia. In caso di glaucoma avanzato, la chirurgia come trattamento iniziale può essere più efficace.

Rischi a lungo termine della trabeculectomia:

In seguito a chirurgia filtrante si osserva frequentemente un peggioramento accelerato della cataratta senile. I pazienti sottoposti a trabeculectomia dovrebbero essere istruiti a contattare immediatamente un oculista in caso di comparsa nell'occhio operato di sintomi compatibili con un'infezione di bozza / endoftalmite quali occhio rosso, lacrimazione, secrezione, diminuzione del visus. Il rischio di endoftalmite è maggiore in caso di una bozza sottile e cistica. Qualora non sia possibile creare la bozza nei quadranti superiori è preferibile ricorrere ad un impianto drenante. In qualsiasi momento post-operatorio possono manifestarsi condizioni legate all'ipotonìa che possono compromettere la funzione visiva (ad esempio pieghe maculari, gliosi epiretinica, distacco coroidale cronico).

II.3.13.2.1.2 Trabeculotomia e goniotomia

La trabeculotomia, da sola o in associazione alla trabeculectomia, è generalmente impiegata nel glaucoma congenito e pediatrico ed è meno efficace nell'adulto. La trabeculotomia può essere realizzata anche ab-interno come la trabeculotomia transluminare assistita da gonioscopia. La goniotomia è una valida alternativa in caso di glaucoma pediatrico quando la cornea è trasparente. (Vedere II.2.1)

II.3.13.2.2 Chirurgia non penetrante

Queste tecniche sono state sviluppate con la speranza di abbassare la pressione intraoculare in OAG esponendosi a meno rischi. In un certo numero di casi può formarsi una bozza filtrante. La riduzione della PIO a lungo termine con la chirurgia del glaucoma non penetrante è inferiore rispetto alla trabeculectomia. Le tecniche sono la sclerectomia profonda, la canaloplastica e la viscocanalostomia.

Revisioni sistematiche della letteratura:

- Eldaly MA, Bunce C, Elsheikha OZ, Wormald R. Non-penetrating filtration surgery versus trabeculectomy for open angle glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(2):CD007059.
- 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;28(9):823-833.

Argomenti a favore della trabeculectomia:

- PIO postoperatoria più bassa a lungo termine
- Minor necessità di terapia ipotonizzante addizionale

Argomenti contro la trabeculectomia:

- Possibile maggior incidenza di cataratta
- Complicanze postoperatorie legate alla bozza filtrante
- Maggior rischio di ipotonìa postoperatoria e complicanze ad essa correlate (ad esempio distacco di coroide)

Argomenti a favore della chirurgia non penetrante:

- Riduzione delle complicanze intraoperatorie (prolasso irideo, emorragia espulsiva)
- Gestione post-operatoria semplificata ad esempio, gestione della bozza filtrante)
- Ridotta incidenza di complicanze legate all'ipotonìa
- Possibile minore rischio catarattogeno

Argomenti a sfavore della chirurgia non penetrante:

- Minor riduzione della PIO
- Tecnica difficile
- Goniopuntura laser spesso necessaria
- Poca prevedibilità dell'anatomia

II.3.13.2.3 Impianti drenanti retroequatoriali

L'uso di impianti drenanti retroequatoriali quali quelli descritti da Molteno, Baerveldt, Ahmed è generalmente riservato ai casi in cui la trabeculectomia con antimetaboliti abbia un alto rischio di fallimento (vedere II.3.13.3.1). Recenti studi hanno comunque dimostrato il loro potenziale ruolo anche se utilizzati come procedura chirurgica iniziale in casi selezionati.

Revisione sistematica della letteratura:

- Tseng VL, Coleman AL, Chang MY, Caprioli J. Aqueous shunts for glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2017;7(7):CD004918.

II.3.13.2.4 Tecniche chirurgiche aggiuntive/alternative

Sono state sviluppate procedure chirurgiche che comportano una minore manipolazione dei tessuti con l'aspettativa di un migliore profilo di sicurezza e di un recupero funzionale più rapido rispetto alla chirurgia filtrante convenzionale. A tali procedure è stato apposto il nome di chirurgia del glaucoma micro-invasiva o microincisionale.

Tali procedure possono essere classificate come ab externo o ab interno. Tuttavia, solo le procedure ab interno, la cui efficacia non dipende dalla formazione di una bozza filtrante, possono essere definite come "Chirurgia del glaucoma minimamente invasiva". I MIGS tendono ad avere un modesto effetto ipotonizzante ma possono ridurre la quantità di farmaci ipotonizzanti necessari.

Tuttavia, l'obiettivo di ridurre il carico di farmaci come riportato in alcuni studi, piuttosto che l'abbassamento assoluto della PIO, non è in linea con l'obiettivo tradizionale della chirurgia del glaucoma. I MIGS potrebbero essere maggiormente adatti a pazienti con glaucoma da lieve a moderato.

Tutte queste procedure possono essere combinate con la facoemulsificazione; risulta tuttavia difficile separare l'effetto ipotonizzante dei MIGS da quello della sola facoemulsificazione.

Attualmente non ci sono evidenze sufficienti per stabilire la superiorità o l'equivalenza di efficacia tra le varie tipologie di MIGS né rispetto alla trabeculectomia. I dati disponibili riguardanti la sicurezza a lungo termine, l'analisi dei rapporti costi-efficacia, l'indipendenza da farmaci o le caratteristiche del paziente ideale per consentire il confronto tra MIGS e chirurgia convenzionale sono limitati e/o insufficienti. Infine, poiché le metodologie utilizzate per riportare i risultati non sono state uniformi, rimangono difficoltà nel confrontare questi diversi risultati.

Revisioni sistematiche della letteratura:

- Hu K, Gazzard G, Bunce C, Wormald R. Ab interno trabecular bypass surgery with Trabectome for open angle glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(8):CD011693.
- King AJ, Shah A, Nikita E, et al. Subconjunctival draining minimally-invasive glaucoma devices for medically uncontrolled glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12):CD012742.
- Le JT, Bicket AK, Wang L, Li T. Ab interno trabecular bypass surgery with iStent for open angle glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD012743.

Tecniche chirurgiche addizionali/aggiuntive (*)

Basate su filtrazione sottocongiuntivale/transclerale:

- dispositivo ab-interno
- dispositivo ab-esterno

Basate su drenaggio sovracoroideale:

- dispositivo ab-interno
- dispositivo ab-esterno

Basato sul drenaggio/bypass/espansione nel canale di Schlemm:

- bypass stents/espansori del canale:
- trabeculectomia ab-Interno
- canaloplastica/trabeculotomia ab-esterno

(*) Questo elenco non è completo. L'EGS non promuove nessun prodotto o procedure specifica.

II.3.13.3 Metodi per prevenire la cicatrizzazione della bozza filtrante

II.3.13.3.1 Antimetaboliti

Il processo di guarigione e cicatrizzazione è uno dei principali fattori influenti sul controllo pressorio a lungo termine in seguito a chirurgia filtrante. I fattori di rischio per la cicatrizzazione congiuntivale sono la giovane età, l'origine africana, le patologie oculari infiammatorie, il pregresso utilizzo protratto di farmaci topici, l'afachia, interventi intraoculari recenti (<3 mesi), pregressi interventi chirurgici a carico della congiuntiva, pregressi interventi filtranti non riusciti, il glaucoma neovascolare. Antimetaboliti come il 5-Fluorouracile (5FU) e la Mitomicina C (MMC) vengono usati frequentemente per ridurre la cicatrizzazione postoperatoria e migliorare il drenaggio nei pazienti sottoposti a chirurgia filtrante.

Sebbene il 5-FU e la MMC non siano ufficialmente approvati per la chirurgia oculare, il loro impiego off-label nella chirurgia filtrante è entrato nella pratica clinica comune. Inoltre esiste evidenza scientifica a sostegno del loro utilizzo.

Revisioni sistematiche della letteratura:

- Wormald R, Wilkins MR, Bunce C. Post-operative 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD001132.
- Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD002897. Green E, Wilkins M, Bunce C, Wormald R. 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(2):CD001132.
- Cabourne E, Clarke JC, Schlottmann PG, Evans JR. Mitomycin C versus 5-Fluorouracil for wound healing in glaucoma surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(11):CD006259.
- Foo VHX, Htoon HM, Welsbie DS, Perera SA. Aqueous shunts with mitomycin C versus aqueous shunts alone for glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD011875.

II.3.13.3.1.1 Precauzioni generali per l'uso degli antimetaboliti

L'uso di antifibrotici è potenzialmente pericoloso e aumenta la necessità di rivolgere la massima attenzione ad ogni fase dell'intervento al fine di prevenire complicanze.

Il loro uso può aumentare il rischio di eccessiva filtrazione sia precoce che tardiva, di ipotonia e di una bozza sottile e poco diffusa aumentando la possibilità di un'infezione della stessa. Per ridurre al minimo la comparsa di bozze cistiche con pareti sottili può essere d'aiuto estendere l'applicazione degli antimetaboliti su aree più ampie e di utilizzare un lembo congiuntivale incernierato al fornice.

Risulta importante modulare su ogni singolo caso trattato la scelta del farmaco, la concentrazione, il volume e la durata dell'esposizione da utilizzare tenendo in considerazione i fattori di rischio e/o la necessità di ottenere un obiettivo pressorio basso. L'impiego di antifibrotici amplificherà l'effetto sfavorevole di qualsiasi imprecisione durante l'intervento chirurgico.

Dovrebbero essere attuate strategie per aumentare il controllo del flusso, quali sclerostomie ridotte, lembi sclerali più ampi e/o più spessi, suture strette dello sportello sclerale oppure l'utilizzo di suture rilasciabili o regolabili.

Un'ampia superficie di trattamento antifibrotico, lembi sclerali di opportune dimensioni e lembi congiuntivali incernierati al fornice accuratamente suturati contribuiscono ad ottenere bozze

diffuse, non cistiche ed estese posteriormente. Tali caratteristiche sembrerebbero determinare una considerevole riduzione delle complicanze ad essa collegate, quali infezioni localizzate della bozza filtrante o endoftalmiti.

Gli antimetaboliti non devono mai penetrare all'interno dell'occhio. È opportuno evitare il contatto con il margine dell'incisione del lembo congiuntivale. Tutte le precauzioni per l'uso e lo smaltimento di sostanze citotossiche devono essere rispettate.

II.3.13.3.1.2 Somministrazione

5-Fluorouracile:

- Utilizzo intraoperatorio
 - Concentrazione: 25 or 50 mg/ml in soluzione non diluita. Applicazione: tramite carta bibula/asciughino impregnato o tramite iniezione sottocongiuntivale.
 - Tempo di esposizione: generalmente 5 minuti. Lavaggio: con almeno 20 ml di soluzione salina bilanciata.
- Utilizzo post-operatorio
 - Le alterazioni dell'epitelio corneale rappresentano una relativa controindicazione all'utilizzo. Concentrazione: iniezione di 0,1 ml di soluzione non diluita 50 mg/ml.
 - Applicazione: Iniezione sottocongiuntivale adiacente alla bozza ma non al suo interno (pH 9) con ago di piccolo calibro (ad esempio ago 30 G montato su siringa da insulina). Il reflusso verso la superficie oculare andrebbe prevenuto tramite tamponamento del sito di iniezione con asciugino o bastoncino cotonato.

Mitomicina C:

- Uso intraoperatorio
 - Concentrazione: 0.1-0.5 mg/ml
 - Applicazione: tramite carta bibula/asciughino impregnato o tramite iniezione sottocongiuntivale.
 - Tempo di esposizione: 1-5 minuti se si utilizza carta bibula o asciugino.
 - Lavaggio: con almeno 10-20 ml di soluzione salina bilanciata.
- Uso postoperatorio
 - Concentrazione: iniezione di 0.1 ml di soluzione alla concentrazione di 0.1 - 0.5 mg/ml.
 - Applicazione: adiacente e non all'interno della bozza, con un ago di piccolo calibro (ad esempio da 30 G, montato su una siringa da insulina). Opportuno evitare il reflusso dal sito dell'iniezione sulla superficie oculare. Una quantità molto piccola di MMC all'interno dell'occhio causerà un danno endoteliale irreversibile.

II.3.13.3.2 Metodi alternativi per prevenire la cicatrizzazione della bozza filtrante

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con radiazione beta.

II.3.14 Cataratta e chirurgia del glaucoma

Quando vi è indicazione alla chirurgia del glaucoma ed è presente una cataratta influente sull'acuità visiva, i due interventi possono essere eseguiti in contemporanea oppure in tempi diversi. L'intervento di facoemulsificazione con accessi corneali condotto senza complicanze può influire negativamente sulla successiva chirurgia per il glaucoma solo se quest'ultima è realizzata dopo poco tempo. Lo sviluppo o il peggioramento di una cataratta influente sulla funzione visiva è comune dopo la chirurgia del glaucoma. La chirurgia della cataratta eseguita dopo la trabeculectomia può influire negativamente sul controllo tonometrico.

Nell'OAG la sola chirurgia della cataratta può abbassare lievemente la PIO e non è raccomandata come intervento per controllare il glaucoma. La chirurgia della cataratta anche con cristallino trasparente è un approccio terapeutico nel PACG e nel PAC con PIO elevata. (vedere II.2.4 and I.3, domanda 14). Le procedure combinate consentono una maggior riduzione della PIO rispetto alla sola facoemulsificazione. La percentuale di successo dell'approccio combinato è solitamente inferiore quello della chirurgia filtrante eseguita da sola. Con gli opportuni accorgimenti, la facoemulsificazione è realizzabile in modo sicuro anche nei casi con scarsa midriasi, camera anteriore bassa o presenza di bozza filtrante. Non ci sono prove sufficienti per confrontare i risultati della chirurgia combinata di cataratta e glaucoma rispetto alle due chirurgie realizzate in tempi diversi.



ISBN 978-88-98320-47-9