

## COME E QUANDO MISURARE LA PRESSIONE INTRAOCULARE

Paolo FOGAGNOLO

Ospedale San Paolo (Milano) - Fondazione G.B. Bietti (Roma)

Relazione presentata al “2<sup>nd</sup> Siena Glaucoma Summer School”

21

La pressione intraoculare (IOP) è il fattore di rischio principale per l'insorgenza e la progressione del glaucoma cronico semplice (POAG), come dimostrato dai principali trial clinici,<sup>1-7</sup> e l'unico fattore di rischio curabile. Tuttavia, essa solleva anche delle problematiche di metodo la cui conoscenza e, se possibile, risoluzione permettono una miglior gestione del paziente glaucomatoso.

### 1) Con che strumento misurare la IOP?

È possibile raggruppare la pleora di tonometri a disposizione sul mercato in due categorie: tonometri a contatto e non a contatto. Gli oculisti dovrebbero prediligere sempre l'uso di tonometri a contatto, in quanto generalmente più precisi e in quanto gli unici (eccetto il tonometro di Pascal) a essere stati calibrati su dati pressori reali mediante studi di manometria (per i restanti tonometri gli studi prendono invece come paragone il tonometro di Goldmann). La tonometria ad appianazione di Goldmann, ideata nel 1955, rappresenta ancora oggi lo standard clinico di riferimento in quanto l'evidenza scientifica sul glaucoma deriva pressoché esclusivamente da studi condotti con questo strumento. Tuttavia, il tonometro di Goldmann ha note limitazioni, tra cui segnaliamo la

dipendenza dalle condizioni corneali (spessore, astigmatismo, edema, cicatrici), la possibilità di utilizzo solo in posizione seduta, la possibilità di trasmettere, se non correttamente deterso, infezioni oculari e una variabilità inter-osservatore di 2-3 mmHg. Altri tonometri ad appianazione (Perkins, TonoPen, pneumotonometro) superano alcuni limiti della tonometria di Goldmann e hanno applicazione principalmente in pazienti con alterazioni corneali (edema, leucomi) o per effettuare misure in posizione supina. Alcuni tonometri di recente introduzione nel mercato (tonometro di Pascal e Ocular Response Analyzer) si basano su meccanismi innovativi per misurare la IOP indipendentemente dalle caratteristiche oculari (in primis lo spessore corneale); essi tuttavia non sono ancora stati sufficientemente validati nella pratica clinica e quindi il loro utilizzo per la gestione routinaria del paziente con POAG appare al momento inappropriata.

### 2) Quante misure della IOP effettuare ai nostri pazienti?

Le linee guida della European Glaucoma Society non forniscono indicazioni su quante volte misurare la IOP in un paziente con POAG; tuttavia, dati osservazionali suggeriscono che, in Italia

fig. 1

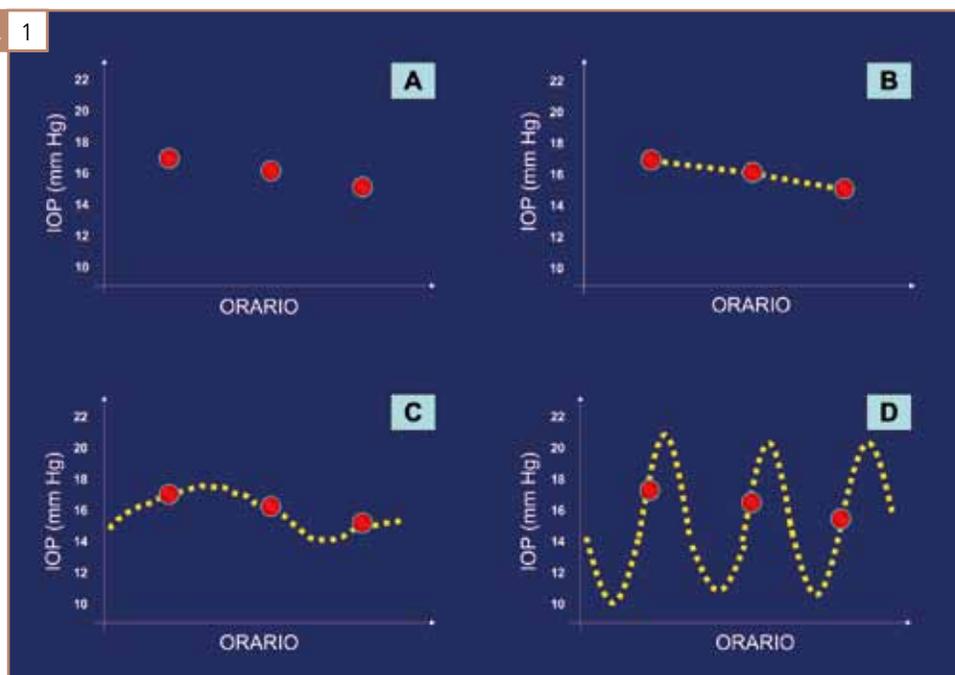


fig. 1  
Rapporto tra  
misurazioni  
della pressione  
intraoculare e  
suo effettivo  
andamento.

Come e quando misurare la pressione intraoculare

come nell'intera Europa, un paziente glaucomatoso viene visitato in media 3-4 volte all'anno<sup>8</sup>. Considerando che il numero di centri in cui i pazienti possono effettuare più di una misura della IOP a visita sono una minoranza, possiamo di conseguenza affermare di avere a disposizione in media 3-4 IOP all'anno per paziente. È questa gestione sufficiente e migliorabile in qualche maniera?

Innanzitutto, si noti che 3-4 IOP annue rappresentano lo standard clinico utilizzato anche negli studi multicentrici che hanno dettato le odierne linee-guida per la gestione del POAG<sup>1-5,7</sup> (con l'eccezione dell'Early Manifest Glaucoma Trial, in cui i pazienti ricevevano ad ogni visita una curva tonometrica diurna durante le ore d'ufficio)<sup>6</sup>.

Di conseguenza, non sembra necessario approntare modifiche a questa gestione, quanto meno per i pazienti stabili.

Dal mio punto di vista, invece, attenzioni diverse andrebbero invece dedicate al paziente in progressione per le ragioni che seguono. Di fronte a un numero limitato di misure (Fig. 1A), la nostra mente tende a ricreare il modello più

semplice possibile, ovvero quello statico, semplicemente unendo i punti (Fig. 1B). Questa strategia potrebbe determinare una approssimazione accettabile al dato reale (come in Fig. 1C), oppure potrebbe essere francamente fuorviante (come in Fig. 1D).

I nostri dati pressori rappresentano quindi delle istantanee di un processo che è dinamico, non statico. E questo vale sia nel breve termine (più misure nell'arco della stessa giornata) che nel lungo termine (ovvero nel corso di diverse visite).

In questo senso, l'utilizzo di curve tonometriche nelle 24 ore ci consente il vantaggio di raccogliere una serie di dati molto più ampia (6-12 misure, ovvero ogni 2-4 ore) e di determinare in maniera precisa l'andamento della curva del nostro paziente, stabilendo l'orario in cui si verifica il picco pressorio. Classicamente, le curve tonometriche di pazienti senza terapia sono divise in morning-type (le più frequenti, con picco pressorio tra le 6 e le 9 di mattina); day-type (picco nel pomeriggio); night-type (picco notturno); flat (assenza di picchi o picchi multipli).

fig. 2

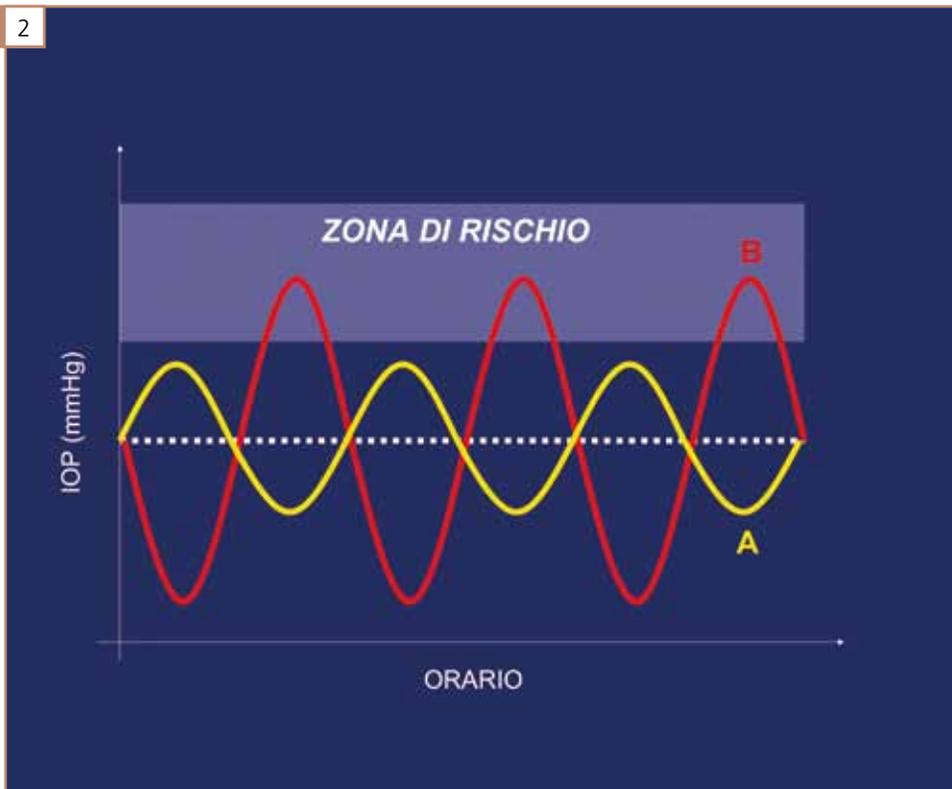


fig. 2  
Esempio del possibile effetto di diverse della fluttuazione della pressione intraoculare nella progressione del glaucoma.

La conoscenza del tipo di curva che caratterizza il paziente che abbiamo di fronte e dell'ora in cui avrà il picco pressorio ci consentirà di monitorarlo meglio poiché saremo in grado di valutare con più precisione l'orario in cui valutare l'effettiva efficacia della terapia ipotonizzante.

### 3) Quale parametro della IOP considerare?

Come visto prima, la IOP è un parametro dinamico, esprimibile quantomeno con tre parametri: media, picco pressorio e fluttuazione. Classicamente, siamo abituati a ragionare quasi esclusivamente in termini di pressione media (la pressione di baseline e gli abbassamenti pressori indotti dai farmaci non sono altro che medie per paziente). Vale la pena considerare anche il picco e la fluttuazione?

In uno studio del 2006, Barkana et al. si appropriarono temporaneamente di 32 pazienti glaucomatosi seguiti da

oculisti del territorio per effettuargli una curva tonometrica nelle 24 ore, dopodiché i dati ottenuti vennero consegnati all'oculista curante<sup>9</sup>.

Il picco pressorio fu nel 70% dei casi al di fuori degli orari d'ufficio e come conseguenza, una volta disponibili i dati nelle 24 ore, gli oculisti curanti modificarono il proprio atteggiamento terapeutico in un terzo dei pazienti. Questo studio sembra quindi suggerire che valutare, oltre alla IOP media, anche il picco pressorio è utile perché permette di cambiare il nostro atteggiamento diagnostico e terapeutico (possibilmente in meglio!).

L'importanza della fluttuazione della IOP è stato argomento di una precedente relazione e rappresenta un argomento oggi molto dibattuto<sup>10-13</sup>. Senza entrare nel merito dell'argomento trattato del collega, voglio lasciare al lettore uno spunto di riflessione, valido sia per le fluttuazioni a breve che per quelle a lungo termine. Consideriamo i due casi rappresentati nella figura 2:

sia A (linea gialla) che B (linea rossa) hanno la stessa pressione media (linea bianca tratteggiata); la IOP di A, avendo fluttuazioni basse, non raggiunge mai l'area identificata come zona di rischio per la progressione per il suo occhio; questo evento invece si verifica in maniera costante per B. La fluttuazione della IOP potrebbe quindi rappresentare un fattore di rischio in quanto esporrebbe l'occhio a valori pressori superiori alla zona di rischio, indipendentemente dalla media<sup>14</sup>.

#### 4) Il glaucoma che non dorme di notte

Il glaucoma ha delle caratteristiche peculiari che molto spesso tralasciamo, ma che potrebbero avere influenza sulla progressione della malattia. Queste caratteristiche sono peculiari del periodo notturno: durante la notte la pressione tende a salire, prevalentemente (ma non solo) a causa del cambiamento posturale<sup>15</sup>; si verifica inoltre una riduzione fisiologica della pressione del sangue, legata sia al cambiamento posturale che a variazioni dello stato recettoriale vasale. Questa riduzione della pressione sanguigna è molto variabile nella popolazione: i cosiddetti non-dipper tendono ad avere una riduzione pressoria minore del 5% durante la notte, i dipper tra il 5 e il 10%, gli over-dipper al di sopra del 10%<sup>16</sup>. Come conseguenza della pressione del sangue (diminuita) e pressione oculare (aumentata), la pressione di perfusione oculare di notte può diminuire al di sotto di valori critici, favorendo la progressione della malattia. Infine, bisogna ricordare che i beta-bloccanti topici tendono a funzionare di meno durante le ore notturne<sup>17</sup>.

#### 5) Inesorabilmente verso la curva nelle 24 ore?

Eccoci allora al quesito che rischia di non farci dormire durante la notte (in tutti i sensi!): visti i punti precedenti, dovremmo raccogliere curve nelle 24 ore per tutti i nostri pazienti con glaucoma? Possiamo tirare un sospiro di sollievo, perché la risposta è ovviamente negativa.

Questo per almeno tre motivi.

- 1) Innanzitutto ragioni pratiche ed economiche limitano l'esecuzione di curve della IOP nelle 24 ore solo a pazienti all'interno di contesti sperimentali.
- 2) In secondo luogo, la curva tonometrica nelle 24 ore ci restituisce non solo informazioni utili, ma una serie di limiti di metodo che ne rendono difficile l'interpretazione:
  - in che posizione effettuare le misure della IOP notturne? Normalmente, i soggetti stanno in posizione seduta o in piedi durante il giorno e supina di notte (posizione corporea abituale). Nessuno studio ha però valutato se è più vantaggioso valutare i dati in posizione abituale, rispetto a quelli in posizione soltanto seduta, o a quelli ottenuti nelle due posizioni corporee;
  - tonometro. È evidente che, se per quanto esposto sopra dobbiamo usare il Goldmann come standard, non potremo fare una curva tonometrica in posizione abituale con un solo tonometro, ma dovremo affidarci ad un secondo (Perkins, TonoPen o pneumotonometro), fatto che implica un aumento di variabilità delle misure;
  - risposta di allerta. Quando svegliamo un paziente di notte e lo investiamo con la luce ambientale, generiamo una reazione di allerta che determina un

aumento pressorio. Generalmente, per ridurre questo fenomeno, si attende circa 10 minuti per misurare la IOP; - qualità del sonno. La qualità del sonno ha ripercussioni sull'andamento della IOP, ed essa è alterata in un soggetto che dorme in ospedale (dove il sonno può essere disturbato da tantissimi eventi) o, peggio ancora, in un laboratorio del sonno (ovvero in una struttura con condizioni estremamente standardizzate, ma che non replicano neppure minimamente le condizioni di sonno normale).

3) Di recente sono state proposte delle strategie per limitare la necessità delle curve nelle 24 ore, sfruttando il fatto che il picco pressorio è legato principalmente al cambiamento posturale<sup>15</sup>.

- È possibile stimare con buona approssimazione il picco notturno della IOP utilizzando dati pressori diurni<sup>18-20</sup>.

- Recentissimamente abbiamo pubblicato un lavoro in cui abbiamo valutato la capacità di prevedere l'andamento della IOP nelle 24 ore (media, picco, fluttuazione) in pazienti senza terapia, mediante misure ottenute durante le ore di ufficio<sup>21</sup>. Semplificando, se durante gli orari di ufficio otteniamo 4 misure in posizione seduta, riusciamo a stimare accuratamente l'andamento pressorio nel 20% dei pazienti, mentre se effettuiamo 4 misure supine seguite da 4 misure in posizione seduta (orari: 9, 12, 15, 18) questa percentuale passa al 50%.

In conclusione di questa relazione, voglio lasciare al lettore alcuni messaggi cardine:

1) dobbiamo usare la tonometria ad applanazione perché l'evidenza clinica deriva da essa. Ci sono altri

tonometri potenzialmente utili, ma non dovrebbero essere utilizzati a discapito del Goldmann;

2) lo studio della curva tonometrica prima di iniziare la terapia ipotonizzante è uno dei momenti cardine della gestione del glaucoma, perché influenzerà tutte le decisioni diagnostiche presenti e future.

È consigliabile effettuare una raccolta ampia di dati ad orari diversi, considerando l'opzione di valutare la IOP anche in posizione supina durante le ore di ufficio. È errato pensare che si possa stabilire il tipo di curva del paziente solo tramite una o due misure della IOP;

3) il glaucoma resta sempre e comunque una malattia delle 24 ore e nella fase notturna anche la pressione di perfusione può giocare un ruolo importante. Questo aspetto può essere meritevole di approfondimenti con holter pressorio nelle 24 ore alla diagnosi e in caso di progressione del glaucoma non altrimenti giustificata;

4) presumere di riuscire a stimare l'andamento della IOP di un paziente sulla base di una misura ogni 3-4 mesi è davvero presunzione! Di fronte a pazienti non stabili, è opportuno riconsiderare questo approccio in maniera critica;

5) vi invito a pensare in maniera dinamica: la pressione dell'occhio, come tutti i nostri parametri corporei, non è statica ma dinamica. Quindi non consideriamo solo i tre punti per unirli con due linee, ma sforziamoci di considerare quale potrebbe essere l'andamento pressorio considerando la media, il picco e la fluttuazione della IOP.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) AGIS Investigators. *Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), 7: the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration*. Am J Ophthalmol **130**: 429-440, 2000
- 2) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma*. Am J Ophthalmol **126**: 498-505, 1998
- 3) Heijl A, Bengtsson B. *Long-term effects of timolol therapy in ocular hypertension: a double-masked, randomised trial*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **238**: 877-883, 2000
- 4) Higginbotham EJ, Gordon MO, Beiser JA, et al; Ocular Hypertension Treatment Study Group. *The Ocular Hypertension Treatment Study: topical medication delays or prevents primary open-angle glaucoma in African American individuals*. Arch Ophthalmol **122**: 813-820, 2004
- 5) Kamal D, Garway-Heath D, Ruben S, et al. *Results of the betaxolol versus placebo treatment trial in ocular hypertension*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **241**: 196-203, 2003
- 6) Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. *Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial*. Arch Ophthalmol **121**: 48-56, 2003
- 7) Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. *Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery*. Ophthalmology **108**: 1943-1953, 2001
- 8) Traverso CE, Walt JG, Kelly SP, et al. *Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe*. Br J Ophthalmol **89**: 1245-1249, 2005
- 9) Barkana Y, Anis S, Liebmann J, Tello C, Ritch R. *Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma*. Arch Ophthalmol **124**: 793-797, 2006
- 10) Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, et al. *Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial*. Ophthalmology **114**: 205-209, 2007
- 11) Caprioli J. *Intraocular pressure fluctuation: an independent risk factor for glaucoma?* Arch Ophthalmol **125**: 1124-1125, 2007
- 12) 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 **115**: 1123-1129.e3, 2008
- 13) Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM, et al. *Long-term intraocular pressure fluctuations and risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma*. Ophthalmology **115**: 934-40, 2008
- 14) Orzalesi N, Fogagnolo P, Rossetti L. *Intraocular pressure fluctuations in glaucoma*. Arch Ophthalmol **126**: 745, 2008
- 15) Liu JH, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. *Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes*. Invest Ophthalmol Vis Sci **44**: 1586-1590, 2003
- 16) Choi J, Jeong J, Cho HS, Kook MS. *Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci **47**: 831-836, 2006
- 17) Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A. *Effect of timolol, Latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension*. Invest Ophthalmol Vis Sci **41**: 2566-2573, 2000
- 18) Hara T, Hara T, Tsuru T. *Increase of peak intraocular pressure during sleep in reproduced diurnal changes by posture*. Arch Ophthalmol **124**: 165-168, 2006
- 19) Liu JH, Bouligny RP, Kripke DF, et al. *Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position*. Invest Ophthalmol Vis Sci **44**: 4439-4442, 2003
- 20) Mosaed S, Liu JH, Weinreb RN. *Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients*. Am J Ophthalmol **139**: 320-324, 2005
- 21) Fogagnolo P, Orzalesi N, Ferreras A, Rossetti L. *The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours?* Invest Ophthalmol Vis Sci **50**: 2209-2215, 2009