



Trattamento con Ranibizumab della neovascolarizzazione coroideale associata a vasculopatia coroideale polipoidale

Mirella Lizzano, Francesco Stringa, Alessandro Bianchi, Manuela Imparato,
Laura Gianni, Valeria Mogavero, Consuelo Gronda, Giulio Vandelli

Clinica Oculistica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Trattamento con Ranibizumab della neovascolarizzazione coroideale associata a vasculopatia coroideale polipoidale

Scopo dello studio è valutare a tre mesi l'efficacia di Ranibizumab in termini di acuità visiva (AV) e spessore foveale centrale (SFC) in pazienti affetti da vasculopatia coroideale polipoidale (PCV) e individuare possibili fattori clinici-morfologici prognostici capaci di influenzare la risposta al trattamento. Sono stati trattati 24 occhi di pazienti affetti da PCV. È stato condotto un esame clinico completo a 0 (t0) e a 3 (t1) mesi. I criteri di inclusione comprendono diagnosi di PCV secondo le linee guida del gruppo di studio giapponese del 2005 e un acuità visiva con miglior correzione (BVCA) ≥ 0.2 . I pazienti sono stati stratificati in tre gruppi in relazione al pattern morfologico delle lesioni osservato all'angiografia secondo la classificazione di Yuzawa: lesioni simili a microaneurismi (gruppo 1), grosse dilatazioni terminali (gruppo 2), vasi dilatati dal decorso inusuale (gruppo 3). Il farmaco si è rivelato efficace in maniera significativa nel ridurre SFC e migliorare AV sull'intera popolazione di studio. Il recupero funzionale maggiore si è osservato nei pazienti del gruppo 1, mentre il miglioramento del quadro anatomico si è espresso maggiormente nei gruppi 2 e 3.

Ranibizumab treatment against choroidal neovascularization polypoid choroidal vasculopathy associated

The aim of the study is to estimate the efficacy of Ranibizumab in terms of visual acuity (AV) and central foveal thickness (SFC) on a group of patient with polypoid choroidal vasculopathy (PCV) and identify clinical and morphological prognostical factors able to influence the treatment respons. 24 eyes of 24 patients with PCV are treated. A complete clinical examination has been performed before the treatment (t0) and three month later (t1). The inclusion criteria of the study are PCV diagnosis by the guidelines of Japan study group (2005) and a best visual capacity acuity (BVCA) ≥ 0.2 . Patients has been divided into three groups by using the morphological classification of Yuzawa: microaneurism like lesions (group 1), big terminal vessels dilatations (group 2), loop like lesions (group 3). Ranibizumab induced an effective visual recovery and a SFC reduction. The functional recovery was greater in group 1 patients; the anatomic recovery was instead major in groups 2 and 3.

Introduzione

La vasculopatia coroideale polipoidale (Polypoid Choroidal Vasculopathy, PCV) è una patologia vascolare caratterizzata dalla presenza di una rete di vasi coroideali interconnessi, dotati di tipiche dilatazioni aneurismatiche o proiezioni verso l'esterno di colore rosso-arancione, visibili clinicamente come strutture di aspetto polipoide o sferoidale. Queste forme rappresentano il 10-15% dei casi di neovascolarizzazione coroideale (CNV) e, nei casi evoluti, corrispondono spesso al quadro clinico del distacco sieroso emorragico dell'epitelio pigmentato (EPR) [1-3]. La vasculopatia coroideale polipoidale è considerata essere una variante della Degenerazione Maculare legata all'età (DMLE); nell'insieme delle maculopatie con CNV rappresenta una distinta entità clinica, distinta anche da altre patologie coroideali infiammatorie, degenerative e ischemiche che si presentano nella popolazione anziana [3-6]. La forma è stata caratterizzata clinicamente nel 1990 da Yannuzzi che la ribattezza con il suo nome attuale, individuando nelle dilatazioni aneurismatiche della coroide la causa primitiva del disordine, distinguendola al contempo dalla DMLE così come da altre forme di degenerazione maculare.

La PCV è stata per molto tempo considerata una rara patologia che colpiva esclusivamente donne di razza scura. Nonostante nei successivi studi sia stata dimostrata comunque una prevalenza maggiore nei pazienti di razza pigmentata (razza scura e asiatici), casi più recenti hanno visto un crescente coinvolgimento anche nei pazienti di razza caucasica, ma con differenti aspetti clinici. Tali differenze suggeriscono la presenza di una suscettibilità genetica per la PCV che varia in maniera statisticamente significativa tra razza pigmentata e quella bianca.

Per quanto riguarda i fattori di rischio Kikuci in uno studio di coorte del 2007 su 262 pazienti, ha osservato un'incidenza maggiore di sviluppo della PCV nei fumatori, negli ipertensi, nei diabetici e nei soggetti affetti da pregresso ictus, rispetto ai controlli [7].

La patogenesi della PCV è stata per anni oggetto di numerosi dibattiti e ha generato due principali scuole di pensiero, quella di chi ritiene questa vasculopatia un'anomalia strutturale primitiva della coroide e quella di chi la considera una particolare forma di neovascolarizzazione coroideale.

La PCV si caratterizza per la presenza di distacchi siero-emorragici multipli o singoli del neuroepitelio (DEP) e della neuroretina di varie dimensioni con localizzazione peripapillare o maculare. Nell'area dove la retina si assottiglia, è possibile notare in biomicroscopia il profilo dei vasi anomali, soprattutto quando questi sono di grandi dimensioni o quando il sovrastante epitelio pigmentato è atrofico. Le PCV possono anche presentarsi in media periferia retinica e queste, generalmente, vengono diagnosticate solo in seguito a emorragie vitreali. Talvolta è stata osservata una coesistenza di lesioni maculari e periferiche con e senza contiguità.

Le tecniche di imaging disponibili per lo studio delle PCV comprendono la fluoroangiografia, esame che fornisce pochi elementi utili ai fini diagnostici, la tomografia a coerenza ottica (OCT), che permette di ottenere immagini semi istologiche utili per la diagnosi e il monitoraggio della progressione della malattia fornendo scansioni della retina e della coroide e l'angiografia con verde di Indocianina (ICGA). Questo ultimo è l'esame essenziale per la diagnosi definitiva di PCV perché le lunghezze d'onda più lunghe usate in questo sistema di acquisizione di immagini penetrano oltre l'EPR. Attualmente non esiste una classificazione angiografica universalmente riconosciuta per la PCV, contrariamente alla DMLE. L'importanza di ottenere una classificazione nasce dall'esigenza stabilire una prognosi e un management corretto; nonostante ancora non siano stati proposti criteri nosologici universalmente validi, la presenza di cluster di polipi sembra si associ ad un rischio maggiore di emorragia sottoretinica e quindi ad una prognosi peggiore.

Per quanto concerne la terapia, il laser è stato il primo trattamento utilizzato per le lesioni polipoidali e qualcuno lo ritiene ancora una scelta terapeutica valida per la fotocoagulazione delle lesioni extrafoveali. La terapia fotodinamica (PDT) con verteporfina si è dimostrata efficace e sicura nel trattamento di pazienti con PCV subfoveale e iuxtafoveale. Questa scelta terapeutica, tuttavia, non è scevra da complicanze; sono state descritte emorragie sottoretiniche post trattamento, a volte così massive da determinare emovitreo e una scarsa prognosi visiva. Sono stati riportati anche distacchi bollosi ricorrenti a anastomosi corioretiniche post PDT. Il ruolo esatto del VEGF nella patogenesi della PCV non è molto chiaro e gli studi mostrano risultati spesso contrastanti. In un report del 2008 di Nakashizuka e coll. [8], viene riportata una mancanza di positività al VEGF sulle membrane delle cellule endoteliali della PCV contrariamente a quanto dimostrato da Matsuoka e coll. [9] in uno studio condotto nel 2004. Tong (2006) [10], invece, pur rinvenendo concentrazioni di VEGF nell'umor acqueo maggiore rispetto ai controlli, hanno constatato come questi valori, in realtà, siano nettamente inferiori rispetto a quelli ritrovati in occhi affetti da DMLE. Nel 2008, Gomi e colleghi valutano l'efficacia delle iniezioni intravitreali di Bevacizumab in occhi affetti da PCV utilizzando da una a tre iniezioni mensili [11]. L'iniziale riduzione del fluido sottoretinico osservato nei 4 dei 5 occhi trattati in realtà, era seguita da una ricorrenza di fluido sottoretinico nei 3 dei 4 occhi che inizialmente rispondevano al trattamento. Gomi e coll. in studi successivi riportano una maggiore risposta del Ranibizumab rispetto al Bevacizumab sulla stabilità del recupero visivo nel tempo [12-13]. Il basso peso molecolare del farmaco infatti, favorendo la maggiore penetrazione retinica e coroideale, sarebbe responsabile dell'efficacia enunciata. Ranibizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A).

Scopo del lavoro

Questo studio è stato disegnato per valutare l'efficacia di un ciclo trimestrale di iniezioni intravitreali di Ranibizumab su occhi affetti da PCV e per individuare possibili fattori clinico-morfologici prognostici capaci di influenzare la risposta al trattamento. Nello specifico, abbiamo condotto la ricerca focalizzando l'attenzione su due end point principali:

1. Valutazione della risposta al trattamento di un ciclo trimestrale di iniezioni intravitreali di Ranibizumab sul totale dei pazienti, confrontando l'acuità visiva (AV) e lo spessore foveale centrale (SFC) prima (t0) e a tre mesi dal trattamento (t1).
2. Stratificazione della popolazione di studio in tre gruppi in rapporto alle caratteristiche angiografiche e verifica di una differenza di risposta al trattamento tra i gruppi sia in termini di acuità visiva che di spessore foveale centrale a inizio (t0) e fine trattamento (t1).

Materiali e metodi

Dal Novembre 2009 a Febbraio 2012 sono stati trattati con Ranibizumab 24 occhi di 24 pazienti affetti da PCV. I criteri di inclusione allo studio comprendono la diagnosi di PCV, formulata tenendo conto delle Linee Guida del Gruppo di Studio Giapponese del 2005, e una Best Visual Capacity Acuity (BCVA) maggiore o uguale a 0.2. I pazienti arruolati sono stati sottoposti a esame clinico completo che comprende esame dell'acuità visiva con tavola ottotipica secondo Snellen, misurazione del tono oculare, esame biomicroscopico alla lampada a fessura, OCT mediante OCT 3 STRATUS (Zeiss) Fluorangiografia retinica e Angiografia con indocianina verde mediante HRA 2 (Heidelberg).

Per ogni paziente sono stati presi in considerazione parametri quantitativi e morfologici, sia al momento dell'arruolamento (t0), sia a tre mesi (t1) dalla prima iniezione intravitreale (fase di rivalutazione). Per quanto attiene i primi, abbiamo analizzato l'acuità visiva (AV) e lo spessore foveale centrale (SFC). Per i secondi:

- La localizzazione delle lesioni, distinguendole in maculari, peripapillari e periferiche.
- La conformazione delle lesioni, servendoci dell'ICGA. Tenendo conto della classificazione di Yuzawa del 2005 li abbiamo quindi suddivisi in 3 gruppi: punti iperfluorescenti simili a microaneurismi (gruppo 1), grosse dilatazioni terminali (polipi) (gruppo 2) e vasi dilatati dal decorso inusuale (loop vascolari) (gruppo 3).

I pazienti arruolati sono stati sottoposti ad un ciclo completo di iniezioni intravitreali di Ranibizumab, che comprende un' iniezione transconiuntivale via pars plana di 0,5 mg di farmaco al mese per tre mesi consecutivi. È stato utilizzato come test statistico per il confronto tra medie il T di Student e tra percentuali il χ^2 (Tabella 1).

Risultati

La popolazione di studio presenta un'età media di 74.8 anni (± 7.6 anni); con un range di 57-89 anni ed è costituita da 14 uomini e 10 donne. Nel 60% dei casi, i pazienti sono affetti da maculopatia controlaterale e in tre pazienti la PCV si localizza in sede papillare. Solo un caso presenta rottura dell'EPR post trattamento. La stratificazione della popolazione generale in gruppi ha generato una distribuzione del 55.17% dei pazienti nel gruppo 1, del 29.17% nel gruppo 2 e del 16.67% nel gruppo 3.

Per quanto riguarda i risultati attinenti gli obiettivi indicati, in riferimento all' end point primario, abbiamo ottenuto una differenza statisticamente significativa ($p=0.0008$) tra la media dell'AV a inizio trattamento (t0) e quella a fine trattamento nell'intera popolazione di studio. La media dell'acuità visiva iniziale e finale nella totalità dei pazienti è risultata pari rispettivamente a 0.43 ± 0.40 e 0.55 ± 0.51 con una differenza di 0.12. È stata osservata una differenza statisticamente significativa ($p=0.0001$) tra la media dello spessore iniziale e quello finale nella totalità dei pazienti. La media dello spessore (SFC) foveale centrale al tempo t0 e t1 è risultata rispettivamente di $291 \mu\text{m} \pm 14$ e $221 \mu\text{m} \pm 11.5$ con una differenza pari a $70 \mu\text{m}$.

In riferimento all'end point secondario è stato riscontrato un miglioramento dell'acuità visiva a tre mesi in tutti i gruppi, con una differenza statisticamente significativa ($p=0.0016$) solo nel I gruppo (microaneurismi) e una riduzione dello spessore foveale centrale in tutti i gruppi con una differenza statisticamente significativa solo nel II gruppo (polipi) e nel III gruppo (loop vascolari) con un p di 0.0020 e 0.009 .

Discussione

Oggi le terapie maggiormente utilizzate contro la PCV sono la fotodinamica con verteporfina (PDT) e le iniezioni intravitreali di anti-VEGF. Numerosi reports hanno descritto l'efficacia della PDT per il trattamento della PCV con risultati soddisfacenti sul recupero visivo, migliori anche di quelli descritti per la DMLE. Tuttavia, a un anno si osserva spesso un peggioramento dell'acuità visiva per l'insorgenza di recidive e non sono rari i casi di complicanze severe legate a fenomeni emorragici post trattamento. Le iniezioni intravitreali di anti-VEGF sono state applicate per la cura della PCV sia in mono terapia che in associazione alla PDT con miglior risultati descritti per il Ranibizumab rispetto al Bevacizumab. La letteratura, contrariamente a quanto descritto per la PDT, non fornisce risultati univoci sull'efficacia del Ranibizumab nel trattamento della PCV.

Lo studio prospettico PEARL, il primo condotto per valutare l'efficacia del Ranibizumab su una pazienti affetti da PCV, ha tuttavia dimostrato un rilevante recupero visivo nella popolazione trattata, con un miglioramento di 3 linee o più nel 17% casi e una sensibile riduzione dell'edema maculare e del fluido sottoretinico. Recentemente il trial EVEREST, in cui si combinavano i casi trattati con PDT verso quelli con Ranibizumab e verso quelli con terapia combinata (PDT e Ranibizumab), ha messo in luce un miglioramento dell'acuità visiva in tutti i gruppi con risultati migliori per i casi trattati con la PDT in monoterapia o combinata con Ranibizumab, rispetto a quelli trattati in monoterapia con Ranibizumab. L'ICGA ha infatti messo in evidenza una maggior percentuale di inattivazione dei complessi vascolari nel primo caso rispetto al secondo caso. Dati così discordanti in letteratura hanno orientato i nostri studi verso la ricerca di segni clinico - angiografici capaci di influenzare la risposta al trattamento con anti VEGF, al fine di individuare sottogruppi di PCV maggiormente responsivi a tale tipo di terapia.

Nella nostra sperimentazione clinica, le iniezioni intravitreali di Ranibizumab si sono rivelate sicure ed efficaci nel trattamento della PCV a tre mesi; l'acuità visiva è migliorata sensibilmente e lo spessore foveale centrale si è ridotto in maniera statisticamente rilevante. L'analisi dei segni morfologici e clinici ci ha permesso di affermare che le PCV caratterizzate da microaneurismi in ICGA sono quelle che garantiscono il recupero funzionale più apprezzabile, mentre il recupero anatomico è stato più marcato nelle forme contraddistinte da polipi e loop vascolari. Le due risposte, quella funzionale e quella anatomica, possono trovare una possibile giustificazione nel differente grado di essudazione rilevato nei tre gruppi. Prima del trattamento è possibile osservare, infatti, un maggior numero di eventi essudativi con un prevalente interessamento degli strati intraretinici, soprattutto nei polipi e nei loop vascolari. Questo spiegherebbe la maggiore riduzione di spessore foveale e un irrilevante aumento dell'acuità visiva a fine trattamento. Per contro, il minor numero di effetti essudativi che caratterizza il primo gruppo con minor interessamento degli strati intraretinici determinerebbe effetti speculari rispetto ai due gruppi, ovvero un sensibile aumento dell'acuità visiva e una trascurabile riduzione dello spessore foveale centrale a tre mesi. In questa sperimentazione, la riduzione degli eventi essudativi associata all'utilizzo di Ranibizumab è risultata pressoché conforme ai risultati ottenuti nello studio PEARL, sebbene il periodo di osservazione sia stato inferiore. Il contributo personale di questa ricerca è stato quello di rilevare una migliore risposta funzionale nel breve periodo per le quelle forme di PCV caratterizzate da un network vascolare coroideale sprovvisto di evidenti lesioni polipoidali.

Tabelle e Figure

Tabella 1. Localizzazione delle lesioni e gruppi di pazienti con relativi dati su acuità visiva (AV) e spessore foveale centrale (SFC) prima e dopo trattamento.

PZ	LOCALIZ.	GRUPPO	AV(t0)	SFC(t0)	AV(t1)	SFC(t1)
1	Macula	3	0.6	349	0.7	165
2	Macula	2	0.2	283	0.3	207
3	Macula	1	0.5	175	0.7	193
4	Papilla	2	0.3	196	0.3	158
5	Macula	2	0.5	253	0.9	264
6	Macula	2	0.2	294	0.1	266
7	Macula	2	0.3	401	0.5	262
8	Papilla	2	0.7	172	0.5	151
9	Papilla	1	0.4	274	0.6	176
10	Macula	1	0.3	328	0.4	114
11	Macula	2	0.3	191	0.4	123
12	Macula	2	0.2	353	0.2	308
13	Macula	3	0.2	293	0.6	207
14	Macula	1	0.4	251	0.5	231
15	Macula	3	0.8	379	1	200
16	Macula	2	0.3	324	0.3	300
17	Macula	2	0.6	250	0.6	218
18	Macula	1	0.6	303	1	197
19	Macula	2	0.2	400	0.4	220
20	Macula	1	0.3	192	0.6	268
21	Macula	1	0.7	311	1	276
22	Macula	2	0.4	280	0.4	197
23	Macula	2	0.6	313	0.6	291
24	Macula	3	0.8	419	0.8	297

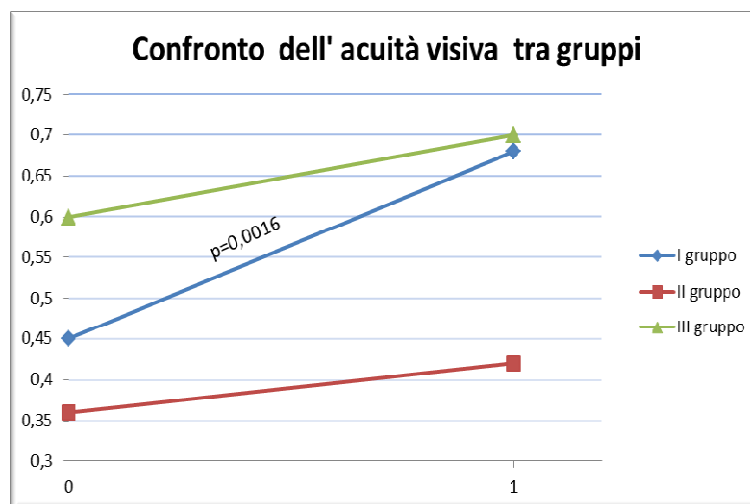


Figura 1. Andamento della acuità visiva (AV) nei tre gruppi di pazienti a tre mesi.

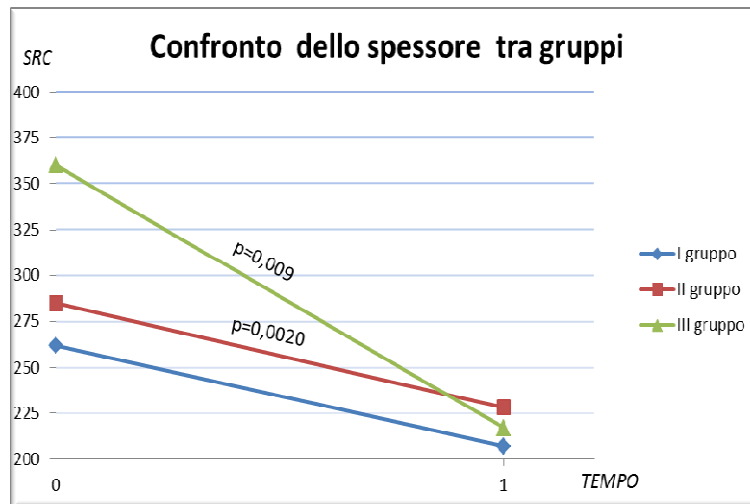


Figura 2. Andamento dello spessore foveale (SFC) nei tre gruppi di pazienti a tre mesi.

Bibliografia

1. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ et al. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 2004;49(1):25-37.
2. Costa RA, Navajas EV, Farah MF et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: angiographic characterization of the network vascular elements and a new treatment paradigm. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:8.
3. Gomi F, Sawa M, Mitarai K et al. Angiographic lesion of polypoidal choroidal vasculopathy on indocyanine green and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(10):1421-1427.
4. Sho K, Takahashi K, Yamada H et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1392-1396.
5. Yuzawa M, Mori R, Kawamura A. The origins of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:602-607.
6. Uyama M, Wada M, Nagai Y et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol* 2002;133:639-648.
7. Yuzawa M, Mori R, Haruyama M. A study of laser photocoagulation for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47(4):379-384.
8. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15:100-110.
9. Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4729-4737.
10. Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T et al. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2004;88:809-815.
11. Tong JP, Chan WM, Liu DT et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141:456-462.
12. Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92(1):70-73.
13. Gomi F, Tano Y. Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(3):208-212.