



La vasculopatia polipoidale complicata da neovascolarizzazione sottoretinica: risultati della terapia intravitreale con Ranibizumab

Caterina Toma, Mirella Lizzano, Laura Gianni, Alberto Amisano, Francesca Periti,
Manuela Imperato, Alessandro Bianchi, Giulio Vandelli

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

La vasculopatia polipoidale complicata da neovascolarizzazione sottoretinica: risultati della terapia intravitreale con Ranibizumab

La vasculopatia polipoidale coroideale (PCV), per la prima volta descritta nel 1982, è una patologia degenerativa della retina che coinvolge primitivamente il circolo coroideale. La migliore conoscenza di questa condizione cui si è pervenuti negli ultimi anni ha permesso di valutare le diverse possibilità terapeutiche a disposizione. Questo studio si propone di andare ad indagare l'efficacia nel tempo del trattamento con Ranibizumab intravitreale in 23 occhi affetti da PCV in termini di acuità visiva (AV) e spessore foveale centrale (SFC) a 3 e 6 mesi dalla prima iniezione. I risultati sono stati messi a confronto con quelli ottenuti in un gruppo di soggetti affetti da un quadro di neovascolarizzazione coroideale (CNV) classica. Inoltre, all'interno dei pazienti con PCV sono stati creati 3 sottogruppi in base alla morfologia delle lesioni al fine di individuare eventuali fattori clinici prognostici di diversa risposta al trattamento. I risultati ottenuti sono stati positivi sia in termini di miglioramento dell'AV che di riduzione dello SFC. Il maggior recupero visivo si è visto nel primo gruppo (microaneurismi), mentre l'efficacia maggiore sullo SFC si è osservata nel secondo gruppo (polipi).

Polypoid Choroidal Vasculopathy complicated by subretinal neovascularization: results obtained with intravitreal Ranibizumab

Polypoid Choroidal Vasculopathy (PCV), first described in 1982, is a retina degenerative disease primarily involving choroidal vascularization. Best knowledge of this condition achieved in the last years has permitted deep evaluation of the multiple therapeutic possibilities available. The purpose of this work is to follow intravitreal Ranibizumab efficacy in 23 eyes with PCV in terms of visual acuity and central foveal thickness. Patients were reassessed 3 and 6 months after the first injection. The results obtained were compared to those collected from a group of patients affected by a classic form of choroidal neovascularization (CNV). In the end, we divided PCV subjects into three subgroups based on morphological characterization of the lesions. Both visual acuity and central foveal thickness improved in our research. Best visual improvement was achieved in the first group (microaneurisms), while decrease in central foveal thickness was greater in the second group (polyps).

Introduzione

La vasculopatia polipoidale coroideale (Polypoid Choroidal Vasculopathy, PCV) è una patologia a decorso cronico-recidivante che coinvolge primitivamente il circolo coroideale e la cui lesione caratteristica è rappresentata dalla presenza di un network di vasi coroideali dotati di tipiche dilatazioni aneurismatiche o proiezioni verso l'esterno, clinicamente evidenziabili come strutture di aspetto polipoidale o sferoidale di colore rosso-arancione [1-4]. Per la prima volta descritta nel 1982 da Yannuzzi, è stata, negli anni successivi, oggetto di numerosi studi che ne hanno permesso una migliore caratterizzazione sul piano istopatologico e clinico e per quel che riguarda fattori prognostici e possibili approcci terapeutici. Questo è stato possibile soprattutto grazie ai miglioramenti degli ultimi anni delle metodiche di imaging (FAG, ICGA e OCT). Il più grande passo avanti nella conoscenza della vasculopatia polipoidale si è avuto con l'avvento e l'utilizzo su scala sempre maggiore dell'angiografia con verde d'indocianina. Questo esame, infatti, permette una visualizzazione molto più dettagliata e specifica del circolo coroideale, grazie all'utilizzo di lunghezze d'onda che vanno ad eccitare il mezzo di contrasto attraverso l'EPR e l'eventuale liquido sieroemorragico presente [5].

Al momento della sua scoperta si è supposto che si trattasse di un difetto primitivo della vascolarizzazione coroideale ben distinto dal quadro tipico e più frequente di neovascolarizzazione sottoretinica. In realtà, oggi, molti ritengono che la PCV non sia altro che una variante di quest'ultima, anche se con aspetti molto peculiari. Le differenze che si possono riscontrare tra i due quadri, infatti, non si limitano al mero aspetto anatomico, ma vi sono importanti distinzioni sul piano epidemiologico, clinico, della storia naturale, prognostico e della risposta al trattamento. Si ritiene che la PCV rappresenti dal 25 al 50% dei casi di DMLE essudativa nella popolazione asiatica e il 10% nella popolazione caucasica [2]. Le principali manifestazioni cliniche secondarie al quadro di PCV si osservano a livello del segmento posteriore dell'occhio. La presentazione più frequente è rappresentata da distacchi sierosi e sieroemorragici del neuroepitelio e dell'epitelio pigmentato di dimensioni variabili, con localizzazione preferenziale in regione maculare o peripapillare. Il quadro tipico di soggetti sintomatici da meno di tre mesi consiste nella presenza di essudazione sottoretinica estesa ed emorragia con minime alterazioni di tipo cistico a livello retinico e acuità visiva ben conservata, proprio per le minime modificazioni intraretiniche. Al contrario, pazienti in cui la sintomatologia sia insorta da più di tre mesi presentano cospicui depositi di natura lipidica e leakage anche massivo di provenienza dalle lesioni polipoidali attive nel contesto del network vascolare anomalo [2]. In seguito alla risoluzione delle fasi acute di malattia, possono permanere segni di fibrosi sottoretinica, iperplasia dell'epitelio pigmentato, degenerazione atrofica [6].

Lo studio PEARL (Investigator-Sponsored Trial for Polypoidal Choroidal Vasculopathy with Intravitreal Ranibizumab - Lucentis) è stato il primo studio prospettico effettuato per valutare l'efficacia e la sicurezza del Ranibizumab in occhi con PCV. Lo studio è stato condotto su 12 pazienti affetti da PCV a cui veniva somministrato Ranibizumab mensilmente per 6 mesi. I risultati riportati in questo studio evidenziano che il liquido sottoretinico si riassorbe in 5/8 occhi (63%). L'emorragia sottoretinica si risolve in 6/6 occhi (100%). L'edema maculare migliora in 4/5 occhi (80%). I complessi polipoidali si riducono in 4 dei 12 occhi (33%). Per quanto riguarda l'acuità visiva, lo studio PEARL ha confrontato i risultati del Ranibizumab sulle CNV prevalentemente classiche (studio ANCHOR) e su quelle occulte (Studio MARINA) con quelli della PCV. Rispetto ai risultati degli studi sopra citati, nello studio PEARL il 17% dei pazienti registrava un aumento dell'acuità visiva maggiore-uguale a 15 lettere dopo 6 mesi, contro il 40.3 % dello studio ANCHOR a 12 mesi e il 33% dello studio MARINA sempre a 12 mesi, a dimostrazione di un minor effetto del Ranibizumab sull'acuità visiva nella PCV rispetto alla DMLE. Gli ultimi studi pubblicati tendono a dimostrare come l'associazione della terapia con Ranibizumab intravitale e terapia fotodinamica dia risultati più soddisfacenti rispetto all'utilizzo delle

due metodiche separatamente. Saito dimostra, in uno studio retrospettivo con follow-up di 12 mesi, condotto su 28 occhi affetti da PCV, che questo approccio consente di mantenere o migliorare l'acuità visiva e di ridurre la componente essudativa senza effetti collaterali, eseguendo tre iniezioni mensili di anti-VEGF e somministrando la PDT uno o due giorni dopo l'iniezione iniziale [7]. Analogamente lo studio multicentrico in doppio cieco EVEREST[8], eseguito su pazienti con vasculopatia polipoidale sintomatica con un follow-up di 6 mesi, mette in luce la superiorità della PDT con verteporfina combinata con Ranibizumab 0.5 mg o da sola rispetto alla monoterapia con Ranibizumab nel raggiungere una regressione completa delle lesioni polipoidali, con una buona tolleranza del trattamento per tutta la durata dello stesso. La terapia di combinazione si dimostra, inoltre, migliore anche per il suo effetto sul miglioramento dell'acuità visiva, sia rispetto alla sola PDT, sia nei confronti del solo Ranibizumab intravitreale.

Scopo del lavoro

Questo studio è stato disegnato per valutare l'efficacia nel tempo del trattamento anti-VEGF con Ranibizumab su occhi affetti da PCV e per individuare possibili fattori clinici prognostici, capaci di influenzare la risposta al trattamento. Nello specifico, abbiamo condotto la ricerca focalizzando l'attenzione su tre end point principali:

1. valutazione della risposta al trattamento di un ciclo trimestrale di iniezioni intravitreali di Ranibizumab sul totale dei pazienti affetti da PCV, confrontando l'acuità visiva (AV) e lo spessore foveale centrale (SFC) pre-trattamento (t0), a tre mesi (t3) e a sei mesi dalla prima iniezione (t6). Confronto dei risultati con una popolazione di soggetti portatori di una CNV classica;
2. stratificazione della popolazione di studio in tre gruppi in rapporto alle caratteristiche angiografiche e verifica dell'esistenza di una differenza di risposta al trattamento tra i gruppi sia in termini di acuità visiva che di spessore foveale centrale, sempre ai tempi t0, t3 e t6;
3. analisi della variazione dei parametri qualitativi (distacco dell'epitelio pigmentato, liquido sotto retinico, edema maculare, emorragia sottoretinica, essudati duri, leakage) pre (t0) e post-trattamento (t3, t6) sulla totalità della popolazione di studio.

Materiali e metodi

Da Novembre 2009 a Giugno 2012 sono stati trattati con Ranibizumab 23 occhi di 23 pazienti, di età compresa tra i 61 e gli 86 anni, affetti da PCV. I criteri di inclusione allo studio comprendono:

1. diagnosi di PCV, formulata in base alle Linee Guida del Gruppo di Studio Giapponese del 2005, ovvero
 - a. Lesioni rosso arancio protrudenti all'esame del fondo oculare,
 - b. Caratteristiche lesioni polipoidali rilevate in ICGA.

Oppure:

- a. Network vascolare coroideale (branch vascular network, BVN) evidenziato in ICGA in assenza di evidenti lesioni polipoidali;
 - b. Distacchi sierosi e/o emorragici dell'epitelio pigmentato.
2. 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 verde d'indocianina mediante HRA 2 (Heidelberg). Per ogni paziente sono stati presi in considerazione parametri quantitativi e qualitativi, sia al momento dell'arruolamento (t0), sia a tre (t3) e sei mesi (t6) dalla prima iniezione intravitreale (fase di rivalutazione). Per quanto attiene i primi, abbiamo analizzato acuità visiva (AV) e spessore foveale centrale (SFC). Per i secondi:

1. localizzazione delle lesioni: maculari, peripapillari, periferiche;
2. conformazione delle lesioni (servendoci dell'ICGA): tenendo conto della classificazione di Yuzawa del 2005 li abbiamo quindi suddivisi in 3 gruppi:
 - a. I Gruppo – punti iperfluorescenti simili a microaneurismi (5 pazienti);
 - b. II Gruppo – grosse dilatazioni terminali - polipi (15 pazienti);
 - c. III Gruppo – vasi dilatati dal decorso inusuale - loop vascolari (3 pazienti).
3. Presenza (+) o assenza (-) di:
 - a. distacco dell'epitelio pigmentato (DEP) tramite OCT;
 - b. liquido sottoretinico (LSR) tramite OCT;
 - c. edema maculare (EM) tramite OCT;
 - d. emorragia sottoretinica (ESR) tramite FAG;
 - e. essudati duri (ESS) tramite FAG,
 - f. leakage (LEAK) tramite FAG.

I pazienti arruolati sono stati sottoposti ad un ciclo completo di iniezioni intravitreali di Ranibizumab, comprendente un'iniezione transconiuntivale via pars plana di 0,5 mg di farmaco al mese per tre mesi consecutivi. I dati qualitativi e quantitativi ottenuti a tre e sei mesi sono stati riportati nel database e analizzati. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati i valori di media e deviazione standard per le variabili continue (acuità visiva e spessore foveale centrale), numero e percentuale per le variabili categoriche (DEP, LSR, EM, ESR, ESS, LEAK). Le variazioni nel tempo sono state valutate con modelli di regressione per misure ripetute (lineare e logistico).

Risultati

Per quanto riguarda i risultati attinenti gli obiettivi in riferimento all'end point primario, abbiamo ottenuto:

1. una differenza debolmente significativa ($p=0.0448$) tra la media dell'AV a inizio trattamento e finale nell'intera popolazione di studio (Figura 1). La media dell'acuità visiva iniziale e finale nella totalità dei pazienti è risultata pari rispettivamente a 0.43 ± 0.21 e 0.52 ± 0.31 con una differenza di 0.09. La differenza significativa, in realtà, si osserva solo nell'intervallo di tempo compreso tra t0 e t3 ($p=0.014$). Confrontando i risultati ottenuti con quelli relativi al gruppo di controllo (pazienti con CNV classica), possiamo dire che vi è una differenza statisticamente significativa ($p=0.0049$) nell'andamento delle due curve (Figura 2). Andando a valutare i diversi intervalli di tempo, si mette in luce come questa si evidenzi nel tempo compreso tra t0 e t3 ($p=0.0093$, a fronte di un $p=0.0382$ tra t3 e t6);

2. una differenza statisticamente significativa ($p=0.0005$) tra la media dello spessore iniziale e quello finale nella totalità dei pazienti (Figura 3). La media dello spessore foveale centrale al tempo t_0 e t_6 è risultata rispettivamente di $290 \mu\text{m} \pm 83$ e $230 \mu\text{m} \pm 84$ con una differenza pari a $60 \mu\text{m}$. Confrontando i risultati ottenuti con quelli relativi al gruppo di controllo (pazienti con CNV classica), possiamo dire che non vi è una differenza statisticamente significativa nell'andamento delle due curve (Figura 4).

In riferimento all'end point secondario è stato riscontrato:

1. un miglioramento dell'acuità visiva a tre e sei mesi rispetto al basale in tutti i gruppi, con una differenza statisticamente significativa ($p=0.03$) solo nel I gruppo (Figura 5). Non si osserva miglioramento dell'acuità visiva nell'intervallo di tempo compreso tra 3 e 6 mesi;
2. una riduzione dello spessore foveale centrale a tre e sei mesi rispetto al basale in tutti i gruppi con una differenza statisticamente significativa solo nel II gruppo ($p=0.0098$) (Figura 6).

Infine, facendo riferimento all'end point terziario abbiamo osservato sul totale della popolazione, prima del trattamento (t_0), la presenza di 17 occhi con distacco dell'epitelio pigmentato (DEP), 19 occhi con emorragia sotto retinica (ESR), 18 occhi con liquido sotto retinico (LSR), 18 occhi con edema maculare (EM), 11 occhi con essudati duri (ESS), 20 occhi con leakage (LEAK). Dopo 6 mesi abbiamo osservato sul totale della popolazione DEP: riduzione nel 24% dei casi e stabilità nel 53% dei casi; LSR: riduzione nel 67% dei casi, stabilità nel 22% dei casi; ESR: riduzione nel 74% dei casi e stabilità nel 21% dei casi; EM: riduzione nel 50% dei casi e stabilità nel 28% dei casi; ESS: riduzione nel 54% dei casi, stabilità nel 27% dei casi; LEAK: riduzione nel 40% dei casi e stabilità nel 15% dei casi.

Discussione

Lo studio che abbiamo riportato è stato disegnato con lo scopo di valutare l'efficacia di un ciclo di iniezioni con Ranibizumab in occhi affetti da vasculopatia polipoidale, variante di per sé caratterizzata da una prognosi più favorevole rispetto a quella della DMLE. Nonostante ciò, importante risulta stabilire un percorso terapeutico di tipologia e tempistica adeguati al fine di evitare l'insorgenza di complicanze e lo sviluppo nel tempo di degenerazione atrofica dell'EPR e fibrosi sottoretinica, che andrebbero ad inficiare in modo irreversibile la funzione visiva. Il trattamento è indicato per tutte le forme attive che coinvolgano la regione maculare, mentre può essere rimandato, utilizzando un approccio di vigile attesa, in pazienti in cui la patologia sia in fase quiescente o in cui l'interessamento sia limitato a regioni extramaculari che non minacciano la visione centrale. Le terapie di prima scelta sono rappresentate da terapia fotodinamica con verteporfina (PDT) e anti-VEGF intravitreali. Solo in casi molto selezionati di lesioni extrafoveali si può prendere in considerazione la fotocoagulazione laser, mentre vi è indicazione alla vitrectomia per gli episodi di emorragia in vitreo. Per quel che riguarda la terapia con anti-VEGF questa si è spesso rivelata meno soddisfacente che per altre patologie retiniche. Questo potrebbe dipendere da un ruolo solo parziale di questo fattore proangiogenetico nella patogenesi del disturbo. Tra Bevacizumab e Ranibizumab il secondo sembrerebbe comunque dare un effetto maggiore su questi pazienti, probabilmente per il suo minor peso molecolare che ne consente una migliore penetrazione a livello della lesione vascolare. Lo studio PEARL è quello che ad oggi meglio ha descritto i risultati delle iniezioni con Ranibizumab, anche confrontandoli con studi condotti su CNV prevalentemente classiche (studio ANCHOR) e occulte (studio MARINA): sebbene il farmaco dia effettivamente dei miglioramenti nei pazienti con PCV, questi rimangono inferiori a quelli ottenuti

negli altri due casi. Secondo gli studi più recenti i risultati migliori si otterrebbero con la PDT o, meglio ancora, con terapie di combinazione PDT-Ranibizumab (studio EVEREST). Queste premesse ci hanno portato a cercare di capire se potessero esistere dei segni clinico - angiografici in grado di influenzare la risposta al trattamento con Ranibizumab, andando, quindi, ad individuare sottogruppi maggiormente responsivi a questo tipo di trattamento. Nella nostra sperimentazione clinica, abbiamo sottoposto i pazienti a 3 iniezioni di Ranibizumab a cadenza mensile, andando a valutare la risposta a 3 e 6 mesi, per valutare anche se eventuali miglioramenti si verificassero più o meno precocemente rispetto all'inizio del trattamento. In generale la metodica si è rivelata sicura a 3 e 6 mesi. Per quel che riguarda l'efficacia questa è massima nei primi 3 mesi. In seguito a questo lasso di tempo i pazienti tendono in generale a stabilizzarsi senza che vi siano ulteriori miglioramenti statisticamente significativi. L'acuità visiva è migliorata passando da un valore medio di 0.43 a uno di 0.52 (+0.09), lo spessore foveale centrale si è ridotto da 290 a 230 micron (-60 micron). Per quel che riguarda la distinzione in gruppi in base all'aspetto angiografico delle lesioni, i piccoli numeri dello studio non ci consentono di fare affermazioni definitive, anche se, in base ai dati raccolti, si può ipotizzare che il gruppo I (microaneurismi) sia quello che garantisce il recupero funzionale più apprezzabile in termini di acuità visiva. Il gruppo II (polipi) sembrerebbe, invece, dare migliori risultati dal punto di vista anatomico in termini di riduzione dello spessore foveale centrale. Anche per i parametri qualitativi (distacchi dell'epitelio pigmentato, liquido sottoretinico, edema maculare, emorragie sottoretiniche, essudati e leakage) i risultati ottenuti sono indicativi per un orientamento clinico-terapeutico, ma anche in questo caso i bassi numeri vanno a limitare fortemente le possibili considerazioni da fare, in particolare risulta essere poco significativo andare a valutare le risposte nei singoli sottogruppi di PCV. Se si analizzano le singole caratteristiche morfologiche si nota che a 6 mesi i miglioramenti più netti riguardano il riassorbimento delle emorragie sottoretiniche e del liquido sottoretinico. Sulle nostre popolazioni di studio, infine, non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra il gruppo con CNV e il gruppo con PCV, se non per quel che riguarda l'acuità visiva. In riferimento a questo parametro la terapia con Ranibizumab si è rivelata più efficace nel gruppo con vasculopatia polipoidale. Questo potrebbe essere spiegato, però, anche dal fatto che di per sé si tratta della variante di DMLE caratterizzata da una miglior prognosi visiva.

Tabelle e figure

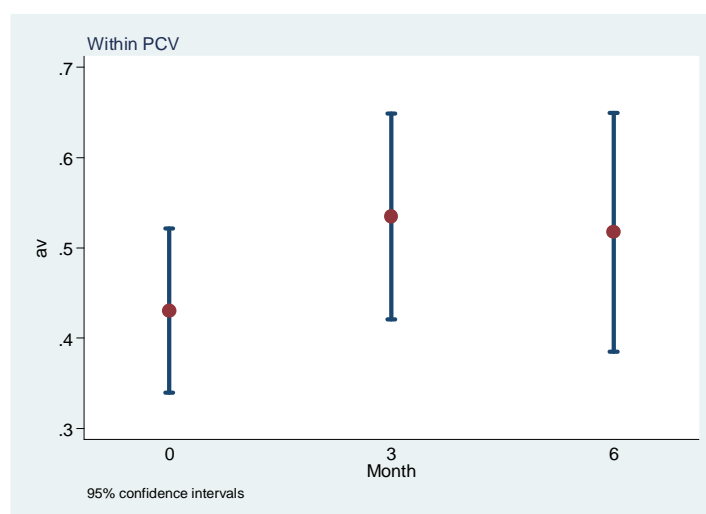


Figura 1. Andamento dell'Acuità Visiva in pazienti con PCV.

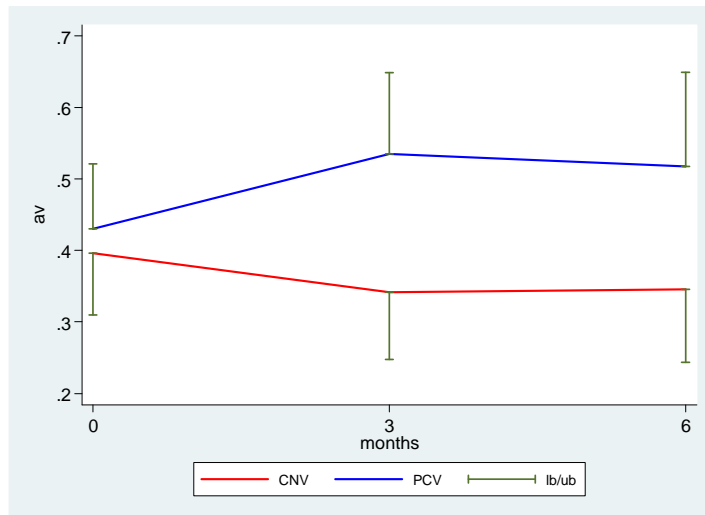


Figura 2. Confronto dell'Acuità Visiva tra pazienti con PCV e con CNV.

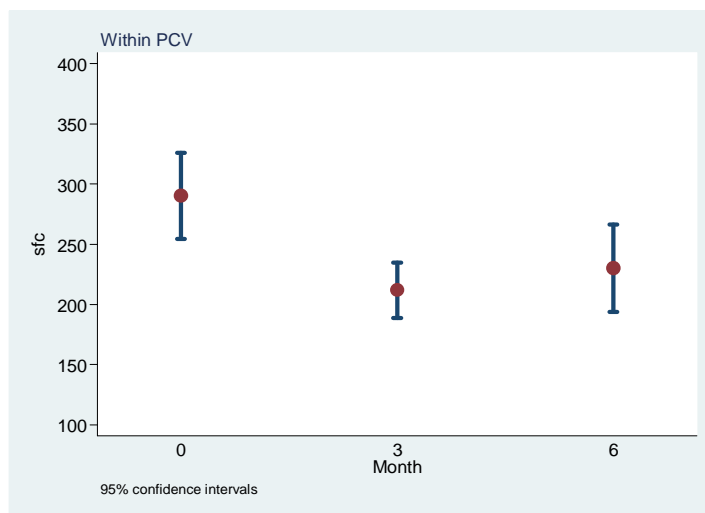


Figura 3. Andamento dello Spessore Foveale Centrale in pazienti con PCV.

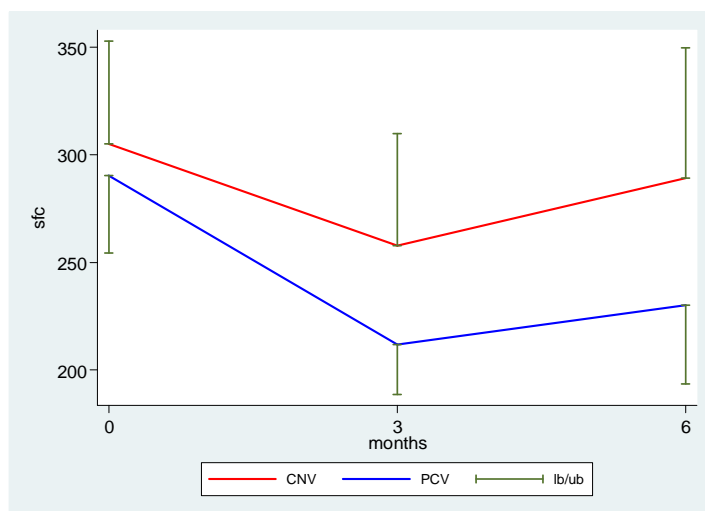


Figura 4. Confronto dello Spessore Foveale Centrale tra pazienti con PCV e con CNV.

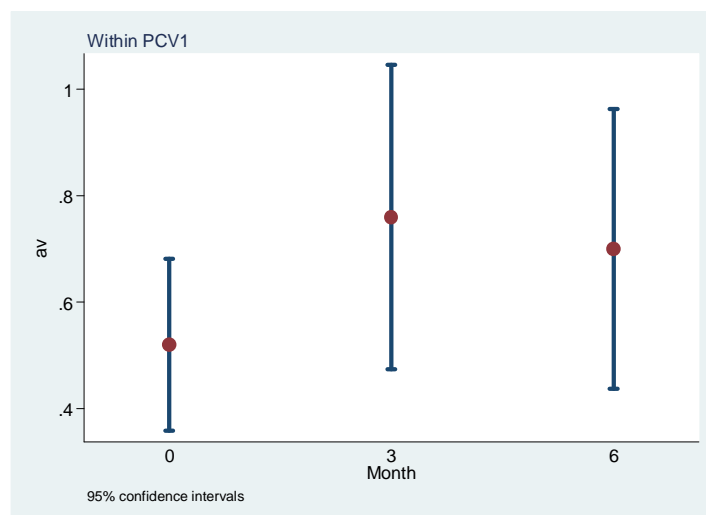


Figura 5. Andamento dell'Acuità Visiva nei pazienti con microaneurismi (I sottogruppo di PCV).

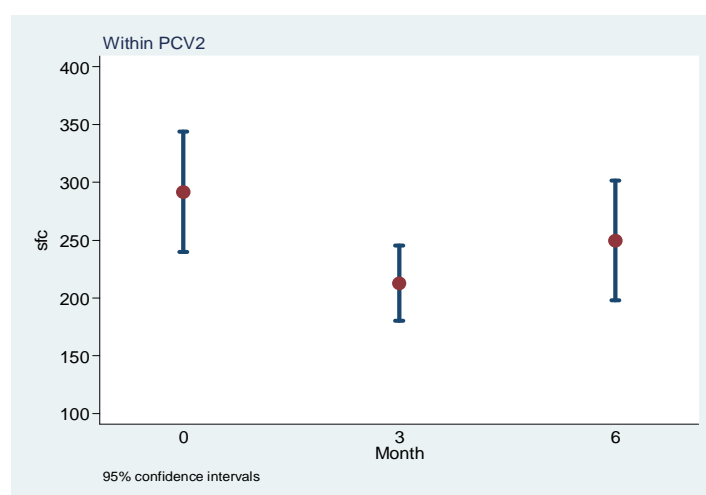


Figura 6. Andamento dello Spessore Foveale Centrale nei pazienti con polipi (II sottogruppo di PCV).

Bibliografia

1. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ et al. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 2004;49(1):25-37.
2. Imamura Y, Engelbert M, Iida T et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol* 2010;55:501-515.
3. 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;24:26.
4. Gomi F, Sawa M, Mitarai K et al. Angiographic lesion of polypoidal choroidal vasculopathy on indocyanine green and fluorescence angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(10):1421-1427.
5. Stanga PE, Lim JJ, Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: and evidence-based update. *Ophthalmology* 2003;110(1):15-21.
6. Sho K, Takahashi K, Yamada H et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1392-1396.
7. Saito M, Iida T, Kano M. Combined intravitreal ranibizumab and photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012;32(7):1272-1279.
8. Koh A, Lee WK, Chen LJ et al. EVEREST STUDY: Efficacy and Safety of Verteporfin Photodynamic Therapy in Combination with Ranibizumab or Alone Versus Ranibizumab Monotherapy in Patients with Symptomatic Macular Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina* 2012;32(8):1453-1464.