



Ritrattamento con Ranibizumab intravitreale della Degenerazione Maculare Legata all'Età

Caterina Toma, Valeria Mogavero, Federico Marzi, Francesco Stringa,
Francesca Periti, Manuela Imperato, Alessandro Bianchi, Giulio Vandelli

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

Ritrattamento con Ranibizumab intravitreale della Degenerazione Maculare Legata all'Età

La Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE), patologia degenerativa che interessa prevalentemente la regione maculare, costituisce una delle principali cause di deficit irreversibile della funzione visiva nel mondo. Scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare la stabilizzazione delle membrane neovascolari nei 12 mesi successivi alla terapia d'attacco con Ranibizumab intravitreale nelle due varianti più frequenti di DMLE essudativa: la neovascolarizzazione coroideale (CNV) classica o occulta e le vasculopatia polipoidale coroideale (PCV), per un totale di 110 occhi. Il 31% dei pazienti complessivamente analizzati non ha riportato i criteri di ritrattamento. Inoltre, si è andati ad indagare la possibile esistenza di fattori clinici pre-trattamento, sia di tipo funzionale che morfologico, che potessero influenzare la risposta alla terapia stessa, dando un'indicazione preventiva al clinico sulla futura necessità di ritrattamento. Nessuno dei parametri analizzati ha raggiunto la significatività statistica.

Intravitreal Ranibizumab retreatment in Age-related Macular Degeneration

Age-related Macular Degeneration (AMD) is a retinal degenerative disease primarily involving macular region. It represents one of the most important causes of visual impairment worldwide. The purpose of this retrospective study is to evaluate neovascular membrane stabilization in 110 eyes with exudative AMD treated with Ranibizumab. We considered the two most frequent variants of the disease: choroidal neovascularization (CNV) and polypoid choroidal vasculopathy (PCV). About 31% of the patients analysed had no need of retreatment in the following year. In addition, we investigated the possible existence of pre-treatment functional and morphological factors that could influence the response to the intravitreal therapy. None of the considered elements appeared to be significant.

Introduzione

La degenerazione maculare senile o legata all'età è una retinopatia degenerativa che colpisce la macula e rappresenta una delle principali cause di deficit irreversibile della funzione visiva nel mondo. A partire dall'introduzione delle nuove terapie antiangiogenetiche con anticorpi monoclonali si è, co-

munque, osservata una riduzione di circa il 50% dei casi di cecità legale legata a questa condizione [1]. Nella maggior parte dei casi il grave peggioramento dell'acuità visiva si osserva nelle fasi terminali di malattia, in associazione ai processi ingravescenti di neovascolarizzazione sottoretinica (nelle forme umide, 20% del totale) o di atrofia geografica (nelle forme secche, 80% del totale). Inizialmente i pazienti sono del tutto asintomatici e si presentano clinicamente con drusen al di sotto dell'EPR, che a sua volta mostra aree di iper e/o ipopigmentazione. Tardivamente osserviamo la comparsa di aree di atrofia geografica, distacco dell'epitelio pigmentato e del neuroepitelio, neovascolarizzazioni sottoretiniche, emorragie, essudati e cicatrizzazioni. La comparsa di neovascolarizzazione si associa a rapido scadimento della funzione visiva, con percezione da parte del soggetto di metamorfopsie e/o scotomi. In caso di atrofia geografica il peggioramento è invece più lento [2]. I primi tentativi terapeutici per la DMLE complicata da neovascolarizzazione sono cominciati negli anni ottanta e novanta mediante fotocoagulazione diretta con laser termico, oggi poco utilizzata. Alla fine degli anni novanta è stata introdotta la terapia fotodinamica dopo iniezione endovenosa di verteporfina (PDT, Photo-Dynamic Therapy), che ha permesso di ampliare il trattamento alle lesioni subfoveali, grazie alla sua maggiore selettività [3-5]. Le conoscenze scientifiche acquisite nell'ultimo decennio hanno permesso l'introduzione della terapia antiangiogenica, che mira all'arresto della proliferazione vascolare. Il farmaco anti-VEGF, una volta iniettato in camera vitrea, si diffonde e giunge a livello della CNV dove esplica la sua azione. Il Ranibizumab, detto anche RhuFab V2, è un frammento di un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule di *Escherichia coli* mediante tecnologia del DNA ricombinante. La sua efficacia e la sua sicurezza sono state verificate in alcuni studi randomizzati in doppio cieco in pazienti con DMLE neovascolare. Il primo di questi (studio di fase 3) è stato lo studio multicentrico denominato MARINA (Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD) della durata di 12 mesi. Questo studio dimostra che la somministrazione intravitreale di Ranibizumab per 2 anni è efficace nel prevenire la perdita visiva ed inoltre migliora l'acuità visiva media nei pazienti con CNV associata a DMLE. In seguito, molti altri studi hanno confermato l'efficacia del Ranibizumab: citiamo tra tutti l'ANCHOR trial (antiVEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in AMD), in cui si conclude che il Ranibizumab è superiore alla verteporfina nel trattamento intravitreale della CNV prevalentemente classica con bassa incidenza di eventi avversi; lo studio FOCUS (RhuFab V2 Ocular treatment Combining the Use of Visudyne to evaluate safety), lo studio SAILOR (Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD) ed altri ancora. Lo studio PEARL (Investigator-Sponsored Trial for Polypoidal Choroidal Vasculopathy with Intravitreal Ranibizumab - Lucentis) ha focalizzato l'attenzione sulla variante polipoidale di DMLE. È stato il primo studio prospettico effettuato per valutare l'efficacia e la sicurezza del Ranibizumab in occhi con vasculopatia polipoidale. 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.

Scopo del lavoro

Questo studio retrospettivo è stato disegnato per individuare quale percentuale di soggetti, in seguito alla fase di attacco con tre iniezioni di Ranibizumab, ha avuto necessità di ritrattamento, secondo un criterio on-demand (o PRN, pro re nata), in base a criteri morfologici e funzionali indicativi di riattivazione della lesione. Si è osservato, inoltre, le caratteristiche pre-trattamento dei pazienti per individuare possibili fattori clinici prognostici capaci di dare un'indicazione preventiva su quale gruppo di pazienti non avrebbe necessitato di ulteriori iniezioni.

Nello specifico, abbiamo condotto la ricerca focalizzando l'attenzione su due end point principali:

1. Individuazione dei casi che non hanno richiesto reiniezione IV di anti-VEGF nei 12 mesi successivi alla fase di attacco, disaggregandoli tra casi di DMLE essudativa con CNV e con PCV.
2. Confronto delle caratteristiche funzionali e morfologiche pre-trattamento tra il gruppo di casi stabilizzati e il gruppo di casi retrattati per verificare possibili indicatori di risposta al trattamento, disaggregandoli tra casi di DMLE essudativa con CNV e con PCV.

Materiali e metodi

Presso la Clinica Oculistica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia da Gennaio 2009 a Giugno 2012 sono stati trattati con Ranibizumab 110 occhi di 108 pazienti affetti da DMLE essudativa con CNV o PCV. Retrospectivamente si è andati a valutare le caratteristiche di questi soggetti, utilizzando i seguenti criteri di inclusione allo studio:

1. diagnosi di CNV classica (formulata in base all'evidenziazione diretta dei neovasi alla FAG) o CNV occulta (formulata attraverso il segno indiretto del leakage alla FAG e l'evidenziazione della membrana neovascolare all'ICGA).
2. 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.
3. Best Visual Capacity Acuity (BCVA) maggiore o uguale a 0.2.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti in cui la reiniezione non è stata effettuata per l'evoluzione del quadro verso una stadio evoluto di DMLE atrofica, in sé non responsiva al trattamento con farmaci antiangiogenetici, o per l'insorgenza di complicanze, quali rotture dell'epitelio pigmentato, che vanno ad inficiare irreversibilmente la funzione visiva. La popolazione di studio finale analizzata risulta quindi composta da 102 occhi di 100 pazienti. I pazienti erano stati inizialmente sottoposti a esame clinico completo comprendente 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'indiocianina mediante HRA 2 (Heidelberg). Per ogni paziente sono stati presi in considerazione sia parametri quantitativi che qualitativi. Tra i primi abbiamo analizzato: acuità visiva (AV), spessore foveale centrale (SFC), area della lesione. Per i secondi la presenza (+) o assenza (-) di: liquido sottoretinico (LSR) all'OCT, distacchi dell'epitelio pigmentato (DEP) all'OCT, edema maculare cistoide (EMC) all'OCT, emorragia sottoretinica (ESR) tramite FAG, leakage (LEAK) tramite FAG. I pazienti arruolati sono stati sottoposti alla fase di attacco con Ranibizumab, comprendente un'iniezione transconiuntivale via pars plana di 0.5 mg di farmaco al mese per tre mesi consecutivi. Una volta terminata questa prima fase di terapia, i pazienti sono stati seguiti secondo uno stretto programma di follow-up, con rivalutazione mensile, per valutare il più precocemente possibile la comparsa di elementi funzionali e morfologici indicativi per una ripresa di malattia. I soggetti andati incontro a ricaduta sono stati nuovamente sottoposti al trattamento anti-VEGF.

Risultati

Per quanto riguarda i risultati attinenti gli obiettivi indicati, in riferimento all'end point primario, abbiamo visto che in totale sono stati ripunti 70/102 occhi, di cui 50/79 nel sottogruppo di pazienti con CNV classica o occulta e 20/23 tra i soggetti con PCV. La percentuale di ripuntura nella totalità dei pazienti è, quindi, pari al 69%, con una differenza statisticamente significativa ($p=0.025$) tra la frequenza di ripuntura nel sottogruppo di pazienti con CNV classica o occulta (63%) e quella nei pazienti con PCV (87%). In riferimento all'end point secondario è stato riscontrato relativamente alle variabili quantitative:

- Acuità visiva (AV): una mediana dei valori pre-trattamento di 0.3 (IQR 0.2-0.5) nel totale dei pazienti non ripunti e di 0.4 (IQR 0.2-0.5) in quelli ripunti; una mediana dei valori pre-trattamento di 0.3 (IQR 0.2-0.5) sia nei pazienti ripunti che non ripunti con CNV; una mediana dei valori pre-trattamento di 0.3 (IQR 0.2-0.8) nei pazienti non ripunti con PCV e di 0.4 (IQR 0.25-0.55) in quelli ripunti. In nessuno di questi casi si è ottenuta una significatività statistica (Figura 1).
- Spessore foveale centrale (SFC): una mediana dei valori pre-trattamento di 243.5 (IQR 223-332) nel totale dei pazienti non ripunti e di 294 (IQR 218-374) in quelli ripunti; una mediana dei valori pre-trattamento di 242 (IQR 226-311) nei pazienti non ripunti con CNV e di 300 (IQR 218-374) in quelli ripunti; una mediana dei valori pre-trattamento di 199 (IQR 191-372) nei pazienti non ripunti con PCV e di 279 (IQR 223,5-366) in quelli ripunti. In nessuno di questi casi si è ottenuta una significatività statistica (Figura 2).
- Area: una mediana dei valori pre-trattamento di 3.325 (IQR 0.81-7.69) nel totale dei pazienti non ripunti e di 2.95 (IQR 1.55-6.25) in quelli ripunti; una mediana dei valori pre-trattamento di 3.23 (IQR 0.81-7.69) nei pazienti non ripunti con CNV e di 2.99 (IQR 1.47-5.83) in quelli ripunti; una mediana dei valori pre-trattamento di 4.22 (IQR 0.7-8.49) nei pazienti non ripunti con PCV e di 2.51 (IQR 1.8-7.02) in quelli ripunti. In nessuno di questi casi si è ottenuta una significatività statistica (Figura 3).

Relativamente alle variabili qualitative abbiamo osservato:

- Liquido sottoretinico (LSR): presente in 86/102 occhi (84.3%), di cui 59 (68.6%) andati incontro a ripuntura, assente in 16/102 occhi (15.7%), di cui 11 (68.8%) andati incontro a ripuntura; presente in 70/79 occhi con CNV (88.6%), di cui 44 (62.9%) andati incontro a ripuntura, assente in 9/79 occhi (11.4%), di cui 6 (66.6%) ripunti; presente in 16/23 occhi con PCV (69.6%), di cui 15 (93.8%) andati incontro a ritrattamento, assente in 7/23 occhi (31.4%), di cui 5 (71.4%) ripunti. In nessuno di questi casi si è ottenuta significatività statistica.
- Emorragia sottoretinica (ESR): presente in 66/102 occhi (64.7%), di cui 41 (62.1%) andati incontro a ripuntura, assente in 36/102 occhi (35.3%), di cui 29 (80.5%) andati incontro a ripuntura ($p=0.082$) (Figura 4); presente in 51/79 (64.5%) occhi con CNV, di cui 27 (53%) andati incontro a ripuntura, assente in 28/79 occhi (35.5%), di cui 23 (82.1%) ripunti ($p=0.014$) (Figura 5); presente in 15/23 (65.2%) occhi con PCV, di cui 14 (93.3%) andati incontro a ritrattamento, assente in 8/23 occhi (34.8%), di cui 6 (75%) ripunti, in quest'ultimo sottogruppo non si è ottenuta significatività statistica.
- Leakage (LEAK): presente in 97/102 occhi (95.1%), di cui 66 (68%) andati incontro a ripuntura, assente in 5/102 occhi (4.9%), di cui 4 (80%) andati incontro a ripuntura; presente in 75/79 occhi (94.9%) con CNV, di cui 47 (62.7%) andati incontro a ripuntura, assente in 4/79 occhi (5.1%), di cui 3 (75%) ripunti; presente in 22/23 occhi (95.6%) con PCV, di cui 19 (86.4%) andati incontro a ritrattamento, assente in 1/23 occhi (4.4%), andato incontro a ripuntura, in nessuno di questi casi si è ottenuta significatività statistica.

- Distacco dell'epitelio pigmentato (DEP) - presente in 24/102 occhi (23.5%), di cui 18 (75%) andati incontro a ripuntura, assente in 78/102 occhi (76.5%), di cui 52 (66.7%) andati incontro a ripuntura; presente in 13/79 occhi (16.5%) con CNV, di cui 8 (61.5%) andati incontro a ripuntura, assente in 66/79 occhi (84.5%), di cui 42 (63.6%) ripunti; presente in 11/23 occhi (47.8%) con PCV, di cui 10 (90.9%) andati incontro a ritrattamento, assente in 12/23 occhi (52.2%), di cui 10 (83.3%) andati incontro a ripuntura, in nessuno di questi casi si è ottenuta significatività statistica.
- Edema maculare cistoide (EMC) - presente in 6/102 occhi (5.9%), tutti andati incontro a ripuntura, assente in 96/102 occhi (94.1%), di cui 64 (66.7%) andati incontro a ripuntura; presente in 5/79 occhi (6.3%) con CNV, tutti andati incontro a ripuntura, assente in 74/79 occhi (93.7%), di cui 45 (60.8%) ripunti; presente in 1/23 occhi (4.3%) con PCV, andato incontro a ritrattamento, assente in 22/23 occhi (95.7%), di cui 19 (86.4%) andati incontro a ripuntura, in nessuno di questi casi si è ottenuta significatività statistica.

Discussione

Questo studio retrospettivo è stato pensato con l'obiettivo di valutare la stabilizzazione delle membrane neovascolari in seguito a terapia d'attacco con Ranibizumab intravitale nelle due varianti più frequenti di DMLE essudativa: la neovascolarizzazione coroideale (CNV) classica o occulta e le vasculopatia polipoidale coroideale (PCV). I risultati ottenuti nella nostra popolazione confermano il dato riportato in letteratura secondo il quale circa un terzo dei casi di DMLE essudativa va incontro a stabilizzazione della membrana in seguito alla fase di attacco con il farmaco. Nel nostro caso, in particolare, il 31% dei pazienti complessivamente analizzati non ha riportato i criteri di ritrattamento nell'arco dell'anno successivo. Si è, però, osservata una differenza statisticamente significativa nella frequenza di ritrattamento tra pazienti con CNV e pazienti con PCV, per la maggiore necessità di continuare la terapia in occhi affetti da PCV. Questo dato pone dei dubbi su quale sia il trattamento di prima scelta da proporre a questo sottogruppo di soggetti, affetti da una forma di DMLE di per sé meno aggressiva rispetto alle altre. Come proposto dalla letteratura più recente, questi casi traggono un beneficio maggiore da un trattamento combinato che preveda l'utilizzo combinato di PDT e di un ciclo di iniezioni con Ranibizumab.

Relativamente alla valutazione dei parametri clinici pre-trattamento di questi pazienti, non si sono osservate differenze statisticamente significative nei parametri quantitativi (acuità visiva, spessore foveale centrale e area) tra pazienti stabilizzati e pazienti ritrattati. Al momento, quindi, non risultano indicazioni iniziali utili che possano aiutare il clinico ad orientarsi preventivamente sulla necessità di reiniezioni in nessuno dei gruppi studiati; nonostante ciò, per quel che riguarda lo spessore foveale centrale vi è una differenza iniziale tra i valori raccolti (mediana dei valori di SFC 243.5 nei non ritrattati a fronte di 294 nei ritrattati nel totale della popolazione, 242 contro 300 nelle CNV, 199 contro 279 nelle PCV), ma questi dati non raggiungono la significatività statistica.

Analogamente, non vi sono differenze significative dei valori pre-trattamento per i parametri qualitativi (liquido sottoretinico, leakage, DEP, edema maculare cistoide) nell'indicare la necessità di risomministrare ranibizumab in nessuno dei gruppi; è, tuttavia, emersa una correlazione al limite della significatività statistica tra la mancanza di necessità di ritrattamento e la presenza di emorragia sottoretinica nella totalità della popolazione ($p=0.082$); disaggregando i due sottogruppi di studio, la significatività è da riferirsi al gruppo con CNV ($p=0.014$). Utile sarà indagare più approfonditamente questo dato in modo tale da trovarne una opportuna spiegazione nel caso in cui venga confermato.

Tabelle e figure

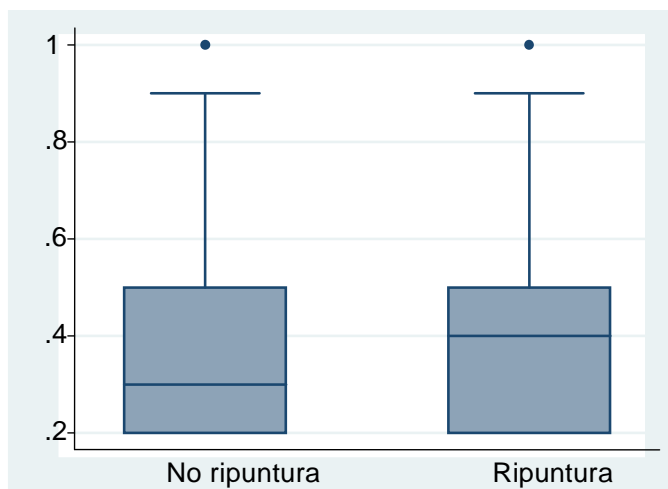


Figura 1. Acuità Visiva pre-trattamento in pazienti ripunti e non.

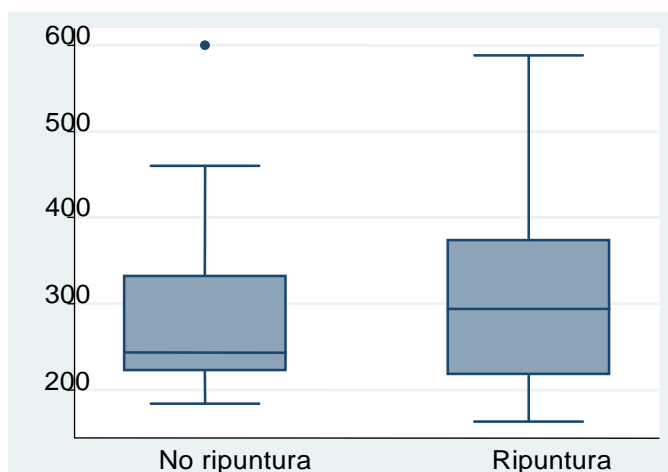


Figura 2. Spessore Foveale Centrale pre-trattamento in pazienti ripunti e non.

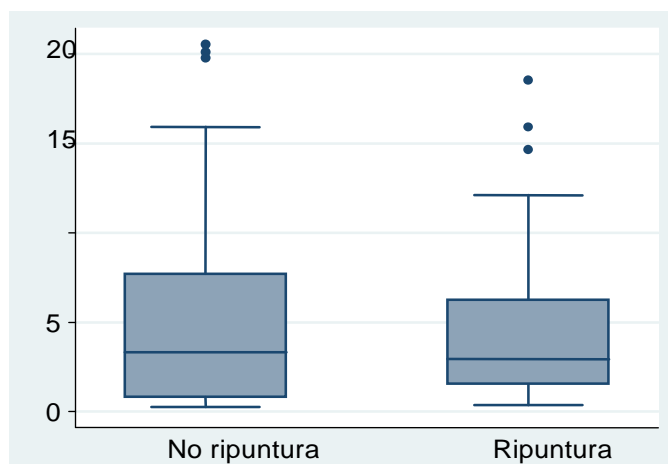


Figura 3. Area pre-trattamento in pazienti ripunti e non.

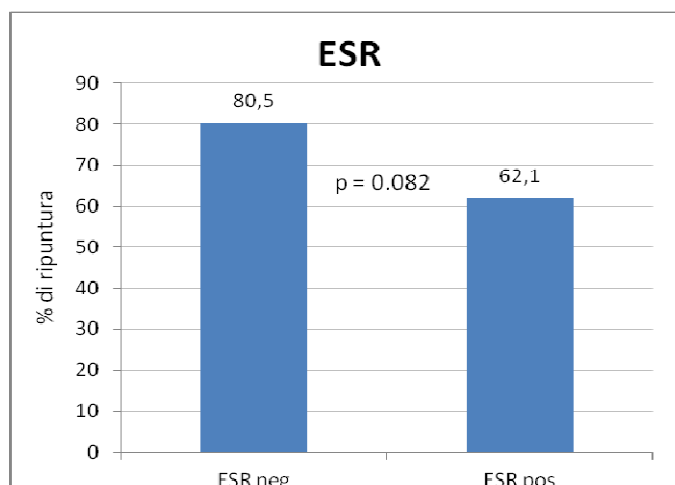


Figura 4. Percentuale di ripuntura in pazienti con e senza Emorragia Sottoretinica.

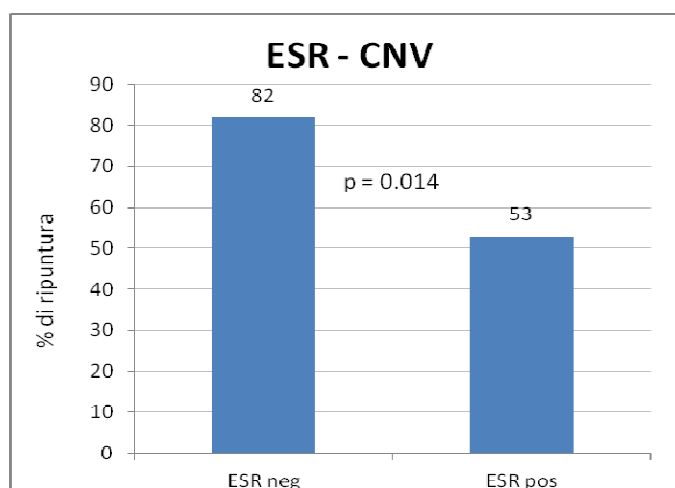


Figura 5. Percentuale di ripuntura in pazienti con CNV con e senza Emorragia Sottoretinica.

Bibliografia

1. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol* 2012;153:209-213.
2. Lim LS, Mitchell P, Seddan JM et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379:1728-1738.
3. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
4. Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002;22:6-18.
5. Wormald R, Evens J, Smeeth L et al. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:2030.