



Follow up a lungo termine di pazienti affetti da degenerazione maculare senile trattati con iniezioni intravitreali di Macugen

Laura Spallone

Clinica Oculistica, Policlinico di Monza, Monza, Italia

Efficacia del Macugen nella degenerazione maculare senile essudativa

La degenerazione maculare senile è una patologia multifattoriale, ad andamento progressivo, che colpisce la zona centrale della retina [1], ovvero la macula, portando in molti casi alla perdita completa ed irreversibile della visione centrale. Si può manifestare con due possibili varianti: la forma “secca”, a lenta progressione, caratterizzata da atrofia dell’epitelio pigmentato retinico e drusen e la forma “umida” o essudativa, meno comune ma estremamente più rapida e funzionalmente devastante, caratterizzata da formazione di neovasi sottoretinici che vanno a danneggiare la macula. Riportiamo un gruppo di 61 pazienti affetti da neovascolarizzazione coroideale secondaria a degenerazione maculare senile essudativa trattati con iniezione intravitreale di un anti-VEGF (Macugen pegaptanib sodico 0.3 mg). Viene valutata l’efficacia a lungo termine della terapia monitorando, per un periodo di tre anni, acuità visiva, spessore retinico con OCT [2] ed area di lesione con angiografia con fluoresceina sodica. Lo studio ha dimostrato non solo l’efficacia del trattamento a breve termine, ormai accertata, ma soprattutto il beneficio a lungo termine.

Efficacy of intravitreal Macugen for neovascular macular degeneration

Age-related macular degeneration is a progressive, multifactorial pathology, that causes gradual deterioration of central vision [1]. Age-related macular degeneration is generally seen in two forms: atrophic or dry and exudative or wet. The atrophic or dry form clinically appears as atrophy of the retinal pigment epithelium and choriocapillaris with drusen and it is slowly progressive. The exudative or wet form frequently leads to loss of central vision because new vessels proliferate under the pigment epithelium of the macula causing hemorrhage and glial scar formation. Vascular endothelial growth factor (VEGF) has been implicated as the major angiogenic stimulus responsible for neovascolaritation in age-related macular degeneration. 61 patients affected of ARMD received an intravitreal Macugen injection (anti-VEGF 0.3mg). The improvements in visual acuity and OCT [2] central retinal thickness measurements show safety and efficacy of intravitreal Macugen during the three years’ follow up. This study shows not only the short term but also the long term efficacy of the treatment.

Introduzione

La degenerazione maculare senile è una patologia multifattoriale che colpisce la regione maculare della retina, ovvero la sede deputata alla visione centrale e distinta. Ha un'incidenza elevata soprattutto a partire dai 60 anni di età e attualmente rappresenta la prima causa di cecità legale nei paesi occidentali in soggetti di età superiore ai 50 anni. Ha un andamento progressivo, portando in molti casi alla perdita completa ed irreversibile della visione centrale [3]. Si presenta con 2 principali varianti: la forma più frequente è quella "secca" caratterizzata da atrofia dell'EPR e drusen, ovvero chiazze giallastre causate da accumulo di lipofusina, un prodotto di scarto dei dischi fotorecettoriali. La forma essudativa o "umida", più rara ma a più rapida e grave evoluzione è invece causata dalla formazione di neovasi dalla coroide che, attraverso emorragie ed essudazioni danneggiano irreversibilmente il tessuto retinico soprattutto in sede maculare [4]. Le prime terapie nate per la forma neovascolare comprendono varie tipologie di fotocoagulazione con differenti tipi di laser, ancora oggi efficaci per alcune lesioni, che agiscono circoscrivendo il sanguinamento dei neovasi ma comportando un danneggiamento alle fibre nervose retiniche e perciò controindicate soprattutto per le membrane subfoveali. La terapia più moderna e ad oggi più utilizzata è rappresentata dall'iniezione intravitreale di inibitori di VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare), un fattore di crescita particolarmente stimolato in questa patologia e responsabile dello sviluppo di neovasi [5]. Il Macugen (pegaptanib sodico) è un aptamero cioè un piccolo frammento di RNA sintetico che legandosi al VEGF₁₆₅ ne impedisce il legame con il recettore, la conseguente formazione di vasi anomali e l'aumento della permeabilità vascolare [6].

In Europa questo farmaco ha ricevuto l'approvazione per il trattamento della DMS neovascolare nel 2006. Secondo le linee guida il trattamento prevede l'iniezione di 0.3 mg di farmaco direttamente in camera vitrea ogni circa sei settimane fino alla completa stabilizzazione della lesione (Figura 1) [7]. Il procedimento necessita di ambiente sterile con tutti i requisiti normalmente utilizzati per la chirurgia della cataratta, va quindi effettuata in locali idonei autorizzati per la chirurgia del segmento anteriore. Alcuni studi hanno già dimostrato l'efficacia del Macugen su pazienti trattati per 12 mesi con un'iniezione ogni 6 settimane, riscontrando una maggior percentuale di soggetti con mantenimento/miglioramento del *visus* tra quelli trattati rispetto ai non trattati [8]. Gli strumenti usati, sia per la diagnosi di lesione sia per il *follow up* dei pazienti durante la terapia, sono l'OCT (tomografia a coerenza ottica) che permette di misurare lo spessore a livello maculare come indice di attività di lesione, la misurazione dell'acuità visiva attraverso l'ottotipo ETDRS e la fluorangiografia.

Studio

L'obiettivo del mio studio era valutare l'efficacia del pegaptanib sodico, non solo a distanza di un anno dall'inizio della terapia ma anche dopo 2 e 3 anni dalla prima iniezione per dimostrare un decorso più favorevole della patologia nel tempo tra i pazienti trattati rispetto ai non trattati.

Abbiamo considerato 61 pazienti, affetti da membrana neovascolare sottoretinica maculare, trattati con Macugen e li abbiamo studiati nel corso di tre anni mediante l'esame del *visus*, della fluorangiografia e dell'OCT. Abbiamo quindi valutato l'efficacia della terapia nell'immediato e in seguito a 1,2 e 3 anni. In termini di spessore maculare medio all'OCT possiamo affermare che è avvenuto un netto miglioramento tra i pazienti trattati rispetto ai non trattati, soprattutto in seguito al primo ciclo di 2-3 iniezioni effettuato tra la 12° e 24° settimana. Successivamente, nei pazienti che hanno continuato il trattamento ed i conseguenti controlli anche nel secondo e terzo anno, si ottiene un'ottima risposta con diminuzione dello spessore maculare anche rispetto al valore basale (Figura 2). Abbiamo infine valutato

l'evoluzione del *visus* nel tempo (Figura 3). In termini di acuità visiva la risposta è molto positiva durante il 1° anno in cui abbiamo il 75% dei pazienti che mostra un *visus* > 0 = a quello basale. Nel 2° anno il *visus* risulta essere > 0 = a quello basale nel 52% dei pazienti mantenendosi poi costante anche nel corso del terzo anno. Infatti l'andamento del *visus* è strettamente correlato alla fase di evoluzione della membrana che inizialmente si presenta in forma attiva, producendo essudati od emorragie per la presenza dei neovasi (fase in cui la risposta alla terapia è molto elevata), e che successivamente tende a stabilizzarsi con la formazione di una cicatrice disciforme e una perdita definitiva e irreversibile di alcuni fotorecettori non più recuperabili con un'inevitabile diminuzione di acuità visiva (fase in cui si ha risposta bassa alla terapia). Quindi il *visus* ha un andamento strettamente correlato alle fasi evolutive della malattia, diversamente dallo spessore maculare misurato all' OCT, il cui aumento può associarsi ad un'essudazione e attivazione della membrana così come alla cicatrizzazione e alla presenza di fibrosi.

Conclusioni

Dall'analisi dei dati raccolti abbiamo potuto osservare innanzitutto come la nostra esperienza, caratterizzata da un approccio razionale al trattamento, cioè basato sulla reale necessità clinica valutata volta per volta e non su un ciclo terapeutico preordinato e indiscriminato, possa ottenere risultati funzionali molto validi; infatti i pazienti venivano esaminati con regolari controlli al fine di stabilire l'opportunità di un eventuale trattamento; una più attenta disamina delle caratteristiche delle lesioni neovascolari ha permesso così di escludere dal trattamento le lesioni di vecchia data, dove la terapia ormai si rivelava inutile, caratterizzate da:

- grandi dimensioni (>12 aree papillari);
- presenza di estese aree di fibrosi o atrofia (>3 aree papillari);
- riscontro di ampi distacchi sieroemorragici dell'epitelio pigmentato retinico (>6 aree papillari).

Le lesioni con queste caratteristiche non sono passibili di miglioramento poiché la presenza di aree di fibrosi e atrofia, soprattutto localizzate in regione maculare, sono espressione dell'assenza di una neuroretina vitale e funzionante. Inoltre il riscontro di un distacco dell'EPR presente da lungo tempo comporta una sofferenza delle strutture fotorecettoriali.

Nei pazienti che hanno continuato la terapia anche durante il terzo anno, il risultato è stato nettamente superiore rispetto ai non trattati dimostrando l'efficacia del farmaco in soggetti con lesione attiva; allo stesso tempo però i pazienti che hanno continuato regolari controlli pur interrompendo i trattamenti, in quanto si era ottenuta stabilizzazione della malattia, hanno comunque mantenuto abbastanza costante la lesione iniziale, senza eccessivi peggioramenti, dimostrando come la scelta di eseguire o meno la terapia, effettuata di volta in volta in base alle necessità del singolo, era assolutamente mirata e razionale. Anche l'acuità visiva rappresentava un fondamentale fattore di scelta nel continuare o meno il trattamento per ottenere una fascia selezionata di pazienti con lesioni verosimilmente non troppo evolute e quindi probabilmente più responsive alla terapia. Infatti il *visus* è un parametro che ha una correlazione alla fase di malattia più precisa rispetto allo spessore maculare misurato all'OCT.

Infine il contributo decisivo per poter attuare uno schema terapeutico basato sulla reale necessità del farmaco è stato fornito, a nostro parere, dall'impiego dell'OCT Spectral Domain, che ha consentito, dopo ogni trattamento, una accurata valutazione dell'attività della lesione e si è rivelato fondamentale nella scelta terapeutica permettendoci di intervenire il più precocemente possibile nel caso di riattivazione della lesione.

Tabelle e figure



Figura 1. Iniezione intravitreale di anti-VEGF.

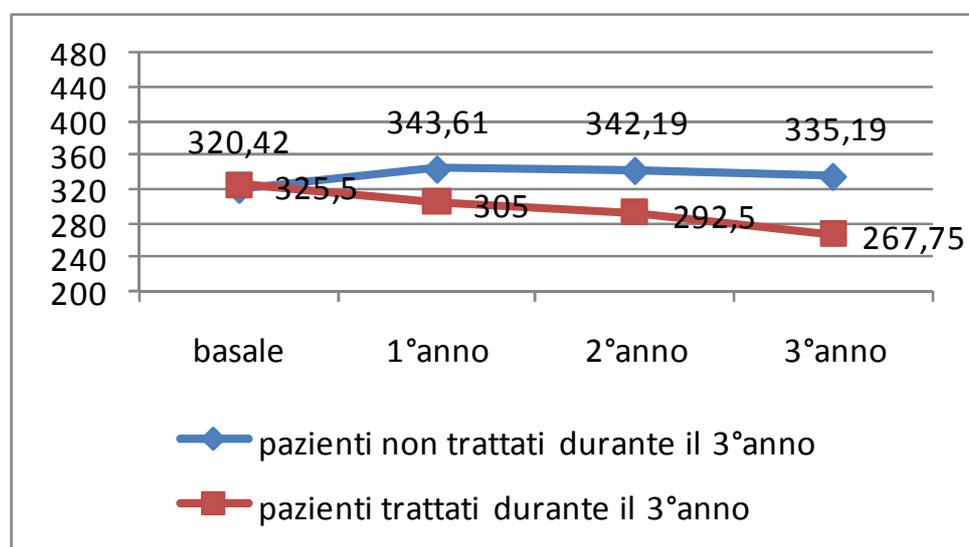


Figura 2. Spessore maculare medio all'OCT per numero di trattamenti effettuati durante i tre anni di *follow up*.

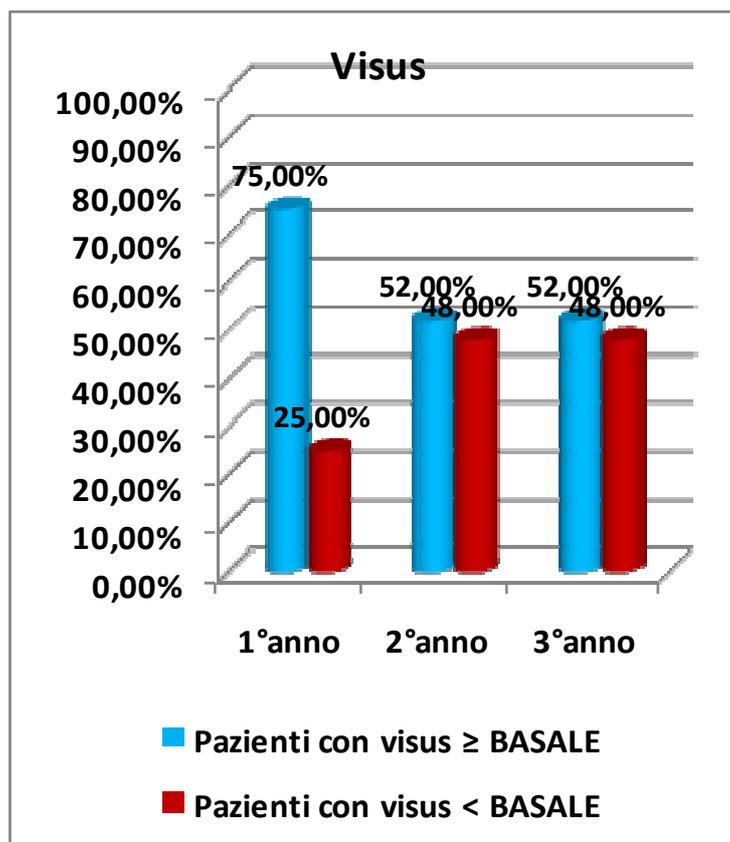


Figura 3. Rapporto tra pazienti migliorati e non dal punto dell'acuità visiva durante i tre anni di *follow up*.

Bibliografia

1. Kanski JK. *Oftalmologia Clinica*. Elsevier, Paris 2008.
2. Scassa C, Ripandelli G. OCT dall'interpretazione alla diagnosi. *I.N.C. Editore*, Bologna 2005.
3. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-1642.
4. Soubrane G, Haddad WM, Coscas G. Age-related macular degeneration. *Presse Med* 2002;31(27):1282-1287.
5. D'amico DJ, Masonson HN. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.). Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113:992-1001.
6. Mills E, Heels-Ansdell D, Kelly S et al. A randomized trial of Pegaptanib sodium for age-related macular degeneration used an innovative design to explore disease-modifying effects. *Mc Master University*, Ontario 2007.
7. Emerson GG, Flaxel CJ. OCT findings during pegaptanib therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Oregon Health & science University*, Portland 2007.
8. Wilmer eye institute, Johns Hopkins University School of medicine, Baltimore, USA 2006; Pegaptanib in the treatment of wet age-related macular degeneration.