UNIVERSITA' degli STUDI di FIRENZE

FACOLTA' di MEDICINA e CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Specialistiche

Dottorato di ricerca in:

Patologia Vascolare del distretto testa-collo

Coordinatore: Prof. Ugo Menchini

CICLO XXII

titolo tesi:

Terapia antiVEGF in oftalmologia

S.S.D. MED 30

Relatore: **Prof. Ugo Menchini**

Tesi di dottorato: **Dott.sa:ChiaraScrivanti**

A.A.2009/2010

INDICE

- INTRODUZIONE Pag. 3
- SCOPO DELLO STUDIO Pag. 14
- MATERIALE E METODO Pag. 14
- RISULTATI E COMMENTO Pag. 18
- CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI Pag. 20
- APPENDICE TAVOLE E GRAFICI Pag. 29
- BIBLIOGRAFIA Pag. 36

INTRODUZIONE

Sono passati oltre trenta anni da quando il dott. Judah Folkman (1971) proponeva come nuovo approccio terapeutico del cancro l'impiego di farmaci anti-neo-angiogenici.

Nell'uomo, infatti, esistono numerosi fattori angiogenici tra i quali quattro isoforme di VEGF distinte in base al numero di aminoacidi che le costituiscono, tra queste, la forma maggiormente rappresentata, soprattutto a livello oculare, è quella del VEGF 165.

Il VEGF è responsabile di una serie di effetti pro-angiogenici contraddistinti dalla vasodilatazione, dall'aumento della permeabilità vasale, dal rilascio di enzimi proteolitici che invadano e condizionano il rimodellamento tissutale con prevenzione sull'apoptosi endoteliale. (3,4,5)

Si è osservato che i valori oculari di VEGF aumentano in maniera proporzionale in seguito ad una serie di eventi come l'insulto ischemico, il grado di crescita e "leakage" dei neovasi e sono anche, verosimilmente, proporzionali all'aumento dei recettori rappresentati dalla famiglia delle tirosin-chinasi:

-FLT-1 delle cellule endoteliali

e

-FLK-1 che oltre ad essere presenti a livello delle cellule endoteliali sono espressi dalle cellule tumorali e dai monociti.(5)

L'identificazione del ruolo essenziale svolto dal fattore di crescita dell'endotelio vasale (VEGF) nello sviluppo della neovascolarizzazione coroideale (CNV) ha aperto la strada alla terapia della neovascolarizzazione tipica della maculopatia legata all'età (DMLE) mediante l'uso di farmaci antiVEGF iniettati in camera vitrea.(1)

Il primo farmaco ad essere utilizzato a tale scopo è stato il ***pegaptanib*** **(MACUGEN Eyetech, Pfizer)** che dal dicembre del 2004 è stato approvato dalla FDA per il trattamento della DMLE.(1,4,11)

Si tratta di un **aptamero oligonucleotide peghilato** sintetico costituito da un piccolo frammento di RNA con conformazione tridimensionale altamente specifica che legandosi al VEGF 165 ne impedisce il legame con il recettore bloccando sia la formazione di

vasi anomali che l'aumento della permeabilità vascolare.

Gli aptameri hanno il vantaggio di non indurre una risposta immunologica, aspetto per ora non smentito per il MACUGEN, la cui molecola è stata legata ad un gruppo di polietilenglicole (PEG) con lo scopo di rallentarne la degradazione da parte delle endo ed esonucleasi così da allungarne l'emivita.(4,5)

Gli studi sull'angiogenesi hanno dimostrato, quindi, il ruolo causale dei VEGF in una varietà di patologie tra le quali figurano sia forme neoplastiche, l'artrite reumatoide, ed anche la DMLE neovascolare.

L'impiego del pegaptanib (11) nella sua indicazione elettiva, cioè come terapia dell'AMD neovascolare, ha dimostrato certamente efficacia nel rallentare il peggioramento visivo, ma ha anche rivelato il limite di non apportare miglioramenti statisticamente significativi della capacità percettiva nella maggior parte dei pazienti.

Su questa strada sono stati condotti trials con altri anti-VEGF e nel 2006 è stato approvato dalla FDA un altro farmaco il ***ranibizumab*** **(LUCENTIS, Genetech, Novartis)**, frammento FrhuFab V2 di un anticorpo monoclonale che avendo un PM di 48KD ed un piccolo raggio ha una maggior capacità di penetrare gli strati retinici con maggior diffusione,

dimostrandosi in grado di bloccare le forme attive di VEGFA.(7,8,9)

I risultati di studi multicentrici randomizzati controllati hanno infatti evidenziato a 18 mesi dall'utilizzo di questo farmaco in casi di CNV in DMLE che più del 90% dei pazienti presentava una stabilizzazione dell'acuità visiva ed un terzo dei casi addirittura un incremento di tre linee.(1,8,20,25)

Il meccanismo d'azione si esplica nell'inibire la crescita neovascolare e nella riduzione della permeabilità vasale.

Come il Macugen anche questo prodotto viene iniettato nel corpo vitreo per rendere massivo l'effetto inibitorio sul VEGF degli strati corio-retinici riducendo al minimo l'eventuale rischio di inibizione del VEGF sistemico senza, quindi, interferire con il suo ruolo fisiologico nei tessuti dei territori extraoculari.

È di sicura importanza l'emivita di tali farmaci nel corpo vitreo e nella circolazione sistemica.

Studi di farmacocinetica su animali di laboratorio hanno evidenziato che dopo l'iniezione intravitreale, via di somministrazione generalmente utilizzata con queste molecole, la biodisponibilità del ranibizumab è

molto elevata dal 50 al 60% in quanto il farmaco si distribuisce rapidamente nella retina entro 6-24 ore e viene eliminato dai compartimenti oculari attraverso due principali "path-ways" d'uscita che seguono la via della camera anteriore e della retina. (5,20)

Purtroppo l'emivita di questi farmaci è limitata, per cui queste terapie necessitano di trattamenti ripetuti in media ad intervalli di 4-6 settimane, nello specifico, nel caso del Lucentis, l'emivita è di soli tre giorni.

Le concentrazioni plasmatiche sono molto basse, riflettendo una bio-distribuzione più elevata ed una clearance bassa del farmaco in sede endobulbare; tuttavia non si hanno dati disponibili sulla clearance del farmaco nel vitreo dell'occhio umano, anche se si può ipotizzare una maggiore lentezza per il maggior volume del vitreo umano di 4,5 cc. rispetto alla clearance valutata nell'occhio delle cavie analizzate,

coniglio e scimmia, che hanno un volume vitreale di circa 1,5 cc.

Un aspetto non trascurabile è, inoltre, quello rappresentato dal costo di tale trattamento, anche alla luce della necessità di ripetere periodicamente l'iniezione intravitreale del farmaco per tenere sotto controllo la stabilità della malattia. (4)

Essendo il **lucentis** un **frammento anticorpale umanizzato** derivante dal ***bevacizumab*** **(AVASTIN Genentech)** un anticorpo, già da tempo utilizzato per il trattamento della patologia cancerosa sistemica, che lega e blocca tutte le forme di VEGF (VEGF 165, VEGF 121, VEGF110), l'interesse per quest'ultima molecola in campo oftalmologico è stato affrontato mediante un suo **utilizzo off-label** in patologie oculari analoghe ma soprattutto in numerose altre condizioni patologiche nelle quali, dal punto di vista patogenetico, è riconosciuto il ruolo svolto da una condizione di stimolo neo-angiogenico.(13) Tale farmaco, inoltre, ha dalla sua il vantaggio non trascurabile di un minor impatto economico rispetto alle due altre molecole sopra citate. (4, 20, 22)

Il razionale di utilizzo di tali molecole è riconducibile alla conoscenza dei meccanismi che regolano l'angiogenesi.

Infatti per angiogenesi si intende lo sviluppo di neovasi da una vascolarizzazione pre-esistente.

Esiste pertanto un **processo angiogenico fisiologico** che caratterizza vari eventi biologici, quali:

-la riparazione cicatriziale

-il ciclo riproduttivo femminile

-lo sviluppo dell'embrione

-la crescita dei capelli.

Tale processo può trasformarsi, però, in una condizione **patologica**, come si osserva:

- nella retinopatia diabetica proliferante

-nella degenerazione maculare senile

-nell'artrite reumatoide

-nella psoriasi

-nei tumori.

Esistono due gruppi di agenti sull'angiogenesi, un gruppo che stimola la formazione di neovasi ed un gruppo che contrasta, inibendola, l'angiogenesi.

Del primo gruppo fanno parte le varie forme di VEGF distinte in base alla catena di aminoacidi che li costituiscono in: **VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PIGF**; accanto a queste famiglie si hanno:

-le famiglie dei FIBROBLAST Grow Factor

-il PDGF (Platelets derived Grow Factor)

-il transforming Grow Factor alfa e beta

-l'insulin-like Grow Factor

-l'angiopoietina 1 e 2

Nel gruppo inibente l'angiogenesi rientrano:

-la trombospondina

-l'angiostatina

-l'endostatina

-il PEDF (Pigment Epithelium Derived Factor)

Tra i fattori di crescita dell'endotelio vasale il **VEGF-A** è uno stimolatore angiogenico che legandosi ai recettori VEGF posti sulla membrana

endoteliale promuove la migrazione e la

proliferazione delle stesse cellule endoteliali con aumento della permeabilità vasale.

L'osservazione dell'aumento di questo fattore nella degenerazione maculare umida legata all'età è stato, come sopra riportato, lo spunto per trials clinici che hanno consentito l'approvazione da parte della FDA del MACUGEN come primo farmaco da utilizzare nel trattamento della membrana neovascolare tipica dell'AMD umida, causa principale di cecità legale nella popolazione con età maggiore di 60 anni in U.S.A. e in Europa.(1,11)

La famiglia dei VEGF ne comprende almeno sei tipi tra

i quali la **GLICOPROTEINA OMODIMERICA,** purificata e clonata nel 1989 da Napoleone Ferrara (Ferrara N. et al.

Biochem Biophys Res Commun 1989), che si presenta sotto quattro isoforme in base al numero di aminoacidi.

Nella CNV l'isoforma 165 è 20 volte maggiore rispetto alla norma.

L'azione di queste molecole si manifesta con **effetti pro-angiogenici** caratterizzati da:

- vasodilatazione

-proliferazione e migrazione delle cellule

endoteliali

-rilascio di enzimi proteolitici

L'azione del **VEGF** si esplica mediante l'attivazione di **recettori di parete** cellulare in gran parte costituti da **tirosinchinasi Flt-1** delle cellule endoteliali e **tirosinchinasiFlk-1** delle cellule endoteliali e dei monociti inducendo un meccanismo intracellulare che ne stimola la migrazione e la liberazione di altri fattori proangiogenici.

Il VEGF ha pertanto una azione **mitogena, proangiogenica, regolatrice della permeabilità vasale (VPF), antiapoptosica sull'endotelio.**

I meccanismi che regolano l'espressione del VEGF sono rappresentati dall'ipossia e da numerose

citochine come il fattore di crescita epidermica, il TFG-B, il fattore di crescita dei cheratinociti, il fattore di differenziazione cellulare e degli oncogeni.

Appare evidente che l'angiogenesi è un processo multifattoriale regolato dall'equilibrio tra fattori di crescita pro e anti-angiogenici.

Questo equilibrio può essere modificato in risposta a stimoli ipossici, squilibrio glicidico, stress meccanico, rilascio di proteine infiammatorie, alterazioni genetiche.

L'evento iniziale è costituito dal danno cellulare che causa un aumentato rilascio del VEGF nei tessuti circostanti, il VEGF esercita la sua azione sulle cellule endoteliali attraverso i recettori ascrivibili a 2 tipi: VEGFR1 e VEGFR2.

L'angiogenesi è pertanto un processo fisiologico che può divenire patologico attraverso processi che interferiscono sul normale equilibrio tra fattori pro-e anti-angiogenici .(3,5)

Si deve ricordare che durante l'embriogenesi i vasi si formano attraverso due processi:

- la **vasculogenesi** ottenuta dalla differenziazione delle cellule endoteliali dai precursori mesodermici

- l'**angiogenesi** che si caratterizza per la formazione di neovasi da vasi preesistenti

Nell'occhio normale il VEGF può svolgere un ruolo di protezione mantenendo un adeguato flusso sanguigno all'epitelio pigmentato e ai fotorecettori attraverso l'emoreologia della corio-capillare e degli strati più interni della retina attraverso l'integrità

della circolazione retinica.

La riduzione del flusso ematico corio-capillare e della circolazione retinica, gli stress ossidativi, l'alterazione della membrana di Bruch, inducono una liberazione di VEGF nell'epitelio pigmentato(EP) e negli strati retinici che innescano reazioni bio-istochimiche con conseguenze patologiche. Il VEGF induce, inoltre, un aumento della pressione oncotica extravasale

con formazione di fibrina che fa da substrato alla crescita e migrazione delle cellule endoteliali.

Sono queste condizioni, non solo esclusive della degenerazione maculare neovascolare legata all'età ma anche di altre patologie oculari in cui il ruolo del VEGF viene sicuramente coinvolto nel determinismo e nella progressione della malattia, per cui ***l'iniezione intravitreale di antiVEGF ha un razionale pertinente.***

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo nostro studio è stato quello di analizzare una casistica, costituita da pazienti affetti da patologie oculari differenti, sottoposta a trattamento con bevacizumab (**AVASTIN**).

Abbiamo scelto tale composto come riferimento del nostro interesse per il notevole impiego , seppur off-label , di tale sostanza nella pratica clinica quotidiana.

MATERIALE E METODO

Si è condotto uno studio retrospettivo, revisionando le cartelle cliniche di 115 pazienti, 64 di sesso maschile e 51 di sesso femminile, visitati e trattati con antiVEGF (AVASTIN) presso la Clinica Oculistica dell'A.O.U. di Careggi nel periodo compreso tra il 24/10/2007 e il 19/02/2010. Di queste cartelle cliniche ne sono state scartate 29 in quanto non rispondenti ai criteri di congruità per: incompletezza dei dati, scarsa compliance del paziente al protocollo stabilito per il trattamento e i controlli, follow-up insufficiente, cioè minore di 4

mesi considerato come limite minimo di sorveglianza. Il periodo di controllo dopo trattamento, infatti, risulta compreso tra un minimo di 4 mesi ed un massimo 22 mesi (media 7 mesi).

In base alle diverse patologie trattate i pazienti sono stati suddivisi in gruppi omogenei per affezione.

1°Gruppo: ***ARMD*** (Age Related Macular Degeneration)

La casistica comprende 34 pazienti (15 di sesso maschile, 19 di sesso femminile) con età media di 78 anni (range 51-96). Sono state eseguite 106 IV (Iniezioni intraVitreali) su 43 occhi (26 OD e 17 OS) (vedi tabella 1 pag. 29)

2° Gruppo: **EM** (edema maculare in retinopatia diabetica)

Questo gruppo consta di 23 pazienti (14 di sesso maschile e 9 di sesso femminile) con età media di 64,3 anni (range 46-85). Sono state effettuate 73 IV su un numero di 32 occhi (14 OD e 18 OS). (vedi tabella 2 pag. 30)

3° Gruppo: ***OVCR o OBVR*** (Occlusione Venosa Centrale o di Branca della Retina)

Sono stati presi in considerazione 11 pazienti (6 di sesso maschile e 5 di sesso femminile), con età media di 68,2 anni (range 48-88).

Sono state eseguite 30 IV su 13 occhi (6 OD, 7 OS) (vedi tabella 3 pag. 31)

4°Gruppo: ***GNV*** (GlaucomaNeoVascolare)

Rappresentato da 18 pazienti (11 sesso maschile, 7 di sesso femminile) con età media di 66,7 (range da 32 a 94) per un totale di 18 occhi trattati (11 OS, 7 OD) con 28 IV. Il GNV risultava conseguente a patologie diverse : 7 occhi per retinopatia diabetica proliferante, 7 occhi per trombosi della vena centrale retinica ischemica, 3 occhi per distacco di retina inveterato, 1 occhio per radioterapia per metastasi retinica da adenocarcinoma mammario (vedi torta fig.4 pag. 31).

L'iniezione del farmaco al dosaggio di 1,25 mg in 0,05ml, praticata per via trans-congiuntivale veniva preceduta da un pre-trattamento topico con collirio antibiotico iniziato 3-4 giorni prima alla posologia di 3-4 gocce/die . La procedura per l'iniezione intravitreale comprendeva la sterilizzazione del campo operatorio con una soluzione di iodopovidone al 10% per la regione peri-oculare e al 5% per la congiuntiva bulbare,

quest'ultima dopo 90 secondi, veniva rimossa mediante lavaggio con soluzione sterile di bidistillata o soluzione salina bilanciata.

L'iniezione trans-congiuntivale veniva praticata a 4mm dal limbus, in genere, nel quadrante infero-temporale. Dopo l'iniezione veniva instillato un collirio antibiotico ad ampio spettro che il paziente doveva continuare ad utilizzare per un minimo di altri 3 giorni alla posologia di 3-4 volte/die.

Per quanto riguarda i primi tre gruppi valutati con indagine angiografica retinica (FAG, eventualmente anche ICG solo nel 1°gruppo), ed OCT si è presa in considerazione la miglior acuità visiva corretta pre e post-trattamento con BEVACIZUMAB, considerando come migliorato almeno il recupero di una linea all'ottotipo ETDRS o decimale con conversione in LogMAR.

Il gruppo del GNV è stato sottoposto all'indagine fluorongiografica retinica e iridea, ma il dato psicofisico non è stato considerato perché troppo compromesso per cui si è dato risalto all'aspetto del segmento anteriore e al valore pressorio endo-oculare.

Si sono ricercate sulla cartella segnalazioni di eventi avversi sia oculari che sistemici imputabili all'uso del bevacizumab (AVASTIN)

RISULTATI e COMMENTO

Nell'ambito della **ARMD** i casi trattati con bevacizumab (AVASTIN) hanno mostrato, dal punto di vista dell'osservazione oftalmoscopica e delle indagini strumentali, una regressione dell'attività della CNV con evoluzione cicatriziale dei neovasi ed una riduzione del leakage alla FAG e dell'ispessimento retinico all'OCT.

Questo miglioramento oggettivo si è tradotto in un *recupero dell'acuità visiva in 22 occhi trattati (51%)*, mentre 12 (27,9%) sono rimasti invariati e 9 (20,9%) sono peggiorati. (Grafico 1 pag.32)

Nell'ambito del 2° gruppo di **EM** in corso di retinopatia diabetica si è osservato un miglioramento visivo *in 18 occhi (58,7%)*, un visus rimasto stabile in 6 occhi (18%) ed in 8 occhi (24%) un peggioramento. (Grafico 2 pag. 33)

Nel **3° gruppo** caratterizzato dai pazienti con edema maculare post-occlusione di branca o della

vena centrale retinica si è osservato un *miglioramento dell'acuità visiva in 8 occhi (62%)* mentre tale parametro psicofisico rimaneva stabile in 1occhio (8%) e peggiorava negli altri 3 (30%). (Grafico 3 pag. 34)

Nel **4°gruppo del GNV** accanto alla regressione e/o scomparsa della rubeosi iridea, constatata già a 7 giorni dal trattamento nella totalità degli occhi trattati, non si è osservata una, altrettanto, sistematica riduzione della pressione oculare, in quanto in 6 occhi (33%) la tensione oculare si riduceva di oltre 10mmHg., in 8 occhi (44%) la riduzione della pressione era inferiore di 10mm. Hg., in 4 (22%) la pressione oculare era aumentata (Grafico 4 pag. 35)

L'obiettivo di ridurre significativamente la pressione è stato raggiunto, pertanto, con la combinazione sia di una terapia topica ipotonizzante che parachirurgica mediante: fotodiodocicloanemizzazione e/o foto-crio ablazione retinica.

Possiamo comunque affermare che la riduzione della rubeosi e della reazione infiammatoria conseguente all'iniezione intravitreale pianifica l'approccio terapeutico elettivo.

Le cartelle cliniche non riportavano eventi avversi conseguenti al trattamento con BEVACIZUMAB.

CONSIDERAZIONI e CONCLUSIONI

L'introduzione nella farmacopea internazionale di anti-VEGF per la terapia della degenerazione maculare correlata all'età ha aperto la strada all'utilizzo di tali farmaci non solo per la patologia per la quale sono stati condotti studi multicentrici ma anche per altre patologie oculari in genere caratterizzate da un processo neo-angiogenico anomalo che svolge un ruolo determinante nell'eziopatogenesi.

Come è risaputo l'angiogenesi patologica rappresenta la più diffusa causa di cecità nel mondo industrializzato in quanto caratterizza

sia la microangiopatia retinica diabetica che la degenerazione maculare correlata all'età (Age Related Macular Degenaration: ARMD)

Quest'ultima rappresenta la causa più importante di cecità legale nella popolazione con età maggiore di 64 anni. (4,30)

Il pegaptanib (MACUGEN) aptamero di RNA sintetico con affinità specifiche per alcune porzioni della proteina angiogenica VEGF sembra rallentare la progressione dell'ARMD.

In una analisi combinata di due studi paralleli, randomizzati, controllati, multicentrici, con gli stessi criteri di inclusione per un totale di 1186 pazienti si è documentata una risposta clinica

favorevole non dose correlata in quanto i

risultati più significativi si sono ottenuti con il dosaggio minore di 0,3mg nei confronti di quelli di 1mg. e 3 mg.(8,11)

Nel gruppo con dosaggio di 0,3 mg. il 70% dei pazienti ha perso meno di 15 lettere di acuità visiva versus il 55% del gruppo sottoposto ad iniezioni simulate ($p<0,001$), 33% versus il 23% ($p<0,003$) hanno conservato o migliorato l'acuità visiva, a 6 settimane la media di acuità visiva nei pazienti trattati era migliorata rispetto ai pazienti di controllo ($p<0,002$).

Le reazioni avverse osservate sono state: 1,3% endoftalmiti, danno traumatico della cornea 0,7%, distacco di retina 0,6%.(4)

Il ranibizumab (LUCENTIS) nello studio multicentrico MARINA (8) durato due anni con arruolamento di 716 pazienti affetti da ARMD con CNV classica o occulta e trattati con iniezioni mensili di 0,3 mg. o 0,5 mg. del farmaco versus placebo ad un anno di distanza ha mostrato che il 94,5% per 0,3 mg. e il 94,6% per 0,5 mg. aveva perso meno di 15 lettere rispetto al 62,2 % del gruppo non trattato($p<0,001$).

L'acuità visiva migliorava di 15 o più lettere nel 24,8% per 0,3 mg. e nel 33,8% per 0,5mg. contro il 5% del gruppo placebo ($p<0,001$).

Nel gruppo trattato con 0,3 mg. il miglioramento medio dell'acuità visiva era di 6,5 lettere, e di 7,2 lettere per il gruppo trattato con 0,5 mg. mentre nel gruppo placebo si osservava una riduzione media di 10,4 lettere, tali risultati si sono mantenuti a 24 mesi.

Per il profilo sicurezza si sono segnalati 5 casi (1%) di presunta endoftalmite, 6 casi (1,3%) di uveite.

Lo studio ANCHOR (4,23) ha preso in considerazione 423 pazienti trattati con 0,3 mg. o 0,5 mg. verso placebo, con aggiunta di terapia fotodinamica con verteporfina. Il 94,3% con 0,3 mg. ed il 96,4% con 0,5 mg. hanno perso

meno di 15 lettere verso il 64,3% di quelli trattati con fotodinamica e verteporfina ($p<0,001$).

Il miglioramento dell'acuità visiva di 15 o più lettere si è osservato nel 35,7% con 0,3 mg. e nel 40,3% con 0,5 mg. contro il 5,6% per il gruppo trattato con fotodinamica ($p<0,001$).

In media l'acuità visiva è aumentata di 8,5 lettere per 0,3 mg. e di 11,3 lettere per 0,5 mg. versus una perdita media di 9,5 lettere per il gruppo sottoposto a fotodinamica ($p<0,001$). Sia per il pegaptanib che per il ranibizumab l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato la commercializzazione di questi farmaci in classe C/OSP1 a causa del loro rapporto sfavorevole COSTO/BENEFICIO (4,12)

Il BEVACIZUMAB è entrato a far parte dell'armamentario terapeutico oftalmologico attraverso una esperienza clinica del farmaco in regime off-label, la sua diffusione ha sicuramente superato quella dei due inibitori del VEGF passati attraverso studi clinici multicentrici randomizzati.

Uno dei primi studi prospettici comprovante l'efficacia del BEVACIZUMAB è stato quello condotto su 17 pazienti con ARMD umida trattata

con un ciclo di 3 iniezioni con intervallo l'una dall'altra di quattro settimane. (6)

A quella esperienza ne sono seguite numerose altre utilizzando in genere lo stesso protocollo nell'ambito della stessa patologia, confermandone l'utilità terapeutica.

La letteratura si è arricchita, inoltre, di numerose segnalazioni (6,10,13,14,15,16,17,22) che dimostrano l'efficacia del bevacizumab nell'ambito di diverse patologie oculari in cui la neoangiogenesi ne rappresenta l'aspetto saliente. Tra queste patologie spiccano oltre alla CNV la microangiopatia diabetica, il glaucoma neovascolare, l'edema maculare conseguente alla microangiopatia diabetica o a una occlusione venosa retinica, come nella casistica presa in considerazione.

Lo studio prospettico da noi condotto appare pertanto in linea con quanto emerge dalla letteratura sia per quanto riguarda la patologia testata sia per i risultati osservati che dimostrano la validità di questa strategia terapeutica sia sotto l'aspetto funzionale che del risultato anatomico.

Nell'ambito del GNV segnaliamo, però, in disaccordo con alcuni Autori, quali Devidorf

(2006), Oschima (2006), Grisanti (2006) (15,16) che riportano una efficacia del trattamento nel 50% dei casi, una scarsa efficacia nel controllo della pressione oculare in accordo con altri Autori (13).

Il risultato, quindi, di controllo della pressione entro i limiti di non scopenso corneale e di assenza di sintomi ha richiesto, nella nostra esperienza, il supporto di altre terapie consolidate.

L'interesse, comunque, per questo farmaco è confermato dalle numerose pubblicazioni scientifiche che ne documentano l'utilizzo in varie condizioni, rivisitate da Gunther (13) in ben 51 entità ascrivibili nell'ambito delle seguenti condizioni principali:

-neovascolarizzazione coroidale

-neovascolarizzazione retinica

-edema maculare

-glaucoma neovascolare

-affezioni secondarie a radiazioni

-altre condizioni patologiche riguardanti anche il segmento anteriore del bulbo.

Tra tutte queste ci sembra interessante segnalare:

-la proposta di utilizzo nella retinopatia del prematuro negli stadi IVa e IVb se non sensibili al trattamento convenzionale, nello stadio threshold ROP con fondo mal esplorabile e in prematuri con pre- o threshold-ROP (14,24)

-nel trattamento di angiomatosi e emangiomi (28)

-nella prevenzione del rischio emorragico conseguente alla vitrectomia per retinopatia diabetica proliferante.(2)

Per quanto riguarda la sicurezza del farmaco in questione nella nostra casistica non si sono evidenziati effetti collaterali.

La letteratura, al riguardo, riporta su 1173 pazienti seguiti per dodici mesi le seguenti complicanze sistemiche:

0,59% crisi ipertensiva sistemica

0,55% strokes

0,4% infarto miocardico

0,4% decesso.

Mentre le complicanze oculari includono:

0,16% endoftalmiti batteriche

0,16 % distacco retinico trazionale

0,09% uveiti

un caso (0,02%) di distacco retinico regmatogeno
un caso (0,02%) di emorragia vitreale.

Sono dati, dunque, che non si discostano da quelli osservati con l'uso degli altri due anti-VEGF e risalenti per quanto riguarda le complicanze oculari ai rischi iatrogeni dell'IV.

La terapia intravitreale con bevacizumab è, pertanto, correntemente utilizzata in numerose affezioni oculari principalmente caratterizzate da una neovascolarizzazione o da un leakage vascolare, con risultati positivi che nell'ambito della AMD essudativa sono paragonabili a quelli ottenuti con il ranibizumab. L'uso si è anche esteso (13) ad altre condizioni patologiche caratterizzate da una CNV non in corso di ARMD come nelle forme idiopatiche, nell'histoplasmosi, nella corioretinopatia sierosa centrale, nella malattia di Best.In queste patologie la risposta sembra ancora più favorevole rispetto a quella ottenuta nella ARMD , anche perché perseguibile con un minor numero di IV. (13)

Lo studio retrospettivo che si è condotto conferma la validità di tale trattamento riportando risultati conformi a quelli di numerose altre voci

bibliografiche, che documentano l'efficacia del farmaco preso in esame.

Emergono, comunque, dei limiti rappresentati dalla necessità di reiterare il trattamento per mantenere stabile il risultato, in quanto come segnalato in letteratura da alcuni Autori (Jorge et al. IBEPE Study Retina 2006) si può osservare una recrudescenza della patologia , nel 93% dei casi,a distanza di circa 12 settimane dall'IV per ricorrenza del leakage, come pure è stata verificata la scarsa risposta di vasi neoformati maturi.

Si tratta pertanto di un trattamento non risolutivo, basato sull'uso of-label di un farmaco che a differenza degli altri anti-VEGF on-label è stato valutato sulla base di studi retrospettivi o di case report, mancando l'iter consueto di studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco, con lunghi fallow-up necessari nel confermare il profilo di efficacia e di sicurezza di un farmaco.

PZ	ANNI	OCCHIO	AV iniziale	AV 1 mese	AV 2 mesi	AV a 4 mesi	INIEZIONE
LM	73	OS	5/10		9/10		singola
FP	89	OS	3-4/10		3.2/10		ciclo
AL	91	OD	1/20		1/20		ciclo
CG	74	OD	1/16	1/10			ciclo
GV	92	OD	1/10			1/10	ciclo
NA	72	OS	1/12	8/10		10/10	ciclo
SN	90	OD	1.2/10			1/10	ciclo
FA	89	OS	4/10		6.2/10		ciclo
MM	75	OD	1.6/10		5/10		ciclo
		OD	5/10		5/10		singola
CA	87	OS	1/10		1/16		ciclo
CR	80	OD	1/32	1/20			singola
		OD	1/20	1/10			ciclo (no 3)
OB	72	OS	1.6/10		2/10		ciclo
		OD	conta dita	1/40			singola
CA	96	OS	1/10			2.5/10	ciclo
TM	84	OS	2-3/10			6.2/10	ciclo
BG	79	OD	1/20			1/30	ciclo
RV	68	OS	1/10			4/10	ciclo
		OS	3.2/10			3.2/10	ciclo
TA	81	OD	1/20		1/20		singola
BE	83	OS	1.6/10	1.2/10			ciclo
LS	90	OD	1.6/10		2/10		ciclo
		OD	2/10		1.2/10		singola
		OD	1.2/10			1.2/10	ciclo
FT	87	OD	1/40	1/20			singola
		OD	1/20		1/20		singola
		OD	1/40			1/20	singola
VM	77	OS	3.2/10			2.5/10	ciclo
VA	93	OD	1.2/10		1.2/10		ciclo
VV	58	OD	3/10		5/10		ciclo
		OS	8/10		8/10		singola
VF	68	OS	3.2/10		3.2/10		singola
VR	51	OD	4/10		4/10		singola
TF	75	OD	1.2/10		1/20		ciclo
TM	67	OS	3/10		6.2/10		ciclo (no 3)
SG	72	OD	3.2/10		1.6/10		ciclo
SA	88	OS	1/10		1/10		ciclo
SF	82	OD	5/10		6.2/10		ciclo
SL	57	OD	3.2/10			6.2/10	ciclo
SB	87	OS	1.6/10		3.2/10		ciclo
SR	52	OD	1/10		8/10		singola
SU	73	OD	1/30		1/12		ciclo

TABELLA 1: ARMD; segue **TABELLA 2:** EM

	ANNI	OCCHIO	AV iniziale	AV 1 mese	AV 2 mesi	AV >4 m	INIEZIONE	
?Z								
/G	53	OS	4/10	5/10		6/1	singola	RDNP
TM	66	OD	moto mano		1/40	1//20	ciclo	RDP
		OS	moto mano			1/20	singola	RDP
SP	71	OD	1/10		1/12	1/12	singola	RDNP
		OS	1.6/10		1/10	1/10	singola	RDNP
								RDNP
SF	49	OD	2/10		4/10	4/10	ciclo	preprol.
M	33	OS	1/16			1/16	singola	RDP
TI	58	OS	1/20			1/12	ciclo	RDNP
GC	72	OS	3/10		7/10	7/10	singola	RDNP
		OD	2/10			5/10	ciclo	RDNP
		OS	2/10			2.5/10	ciclo	
MP	65	OS	5/10		6.2/10	6,2/10	singola	RDP
		OD	3.2/10			2.5/10	ciclo	RDP
		OS	5/10	4/10			singola	
		OS	4/10				singola	
		OS	2.5/10		2.5/10		ciclo di 2	
		OD	2.5/10		4/10		ciclo di 2	
BA	70	OD	1.2/10			1.2/10	singola	RDNP
		OS	1.2/10		1.2/10		singola	RDNP
GS	83	OS	4/10	2/10			ciclo	RDNP
CD	47	OD	1.2/10	2/10			singola	RDP
		OD	2/10		4/10		singola	
RM	69	OS	1/20			1/10	singola	RDNP
		OD	2/10			1.6/10	singola	RDNP
		OD	1.6/10	2/10			singola	
LG	75	OS	2/10		3/10	3,2!/10	ciclo	RDNP
RD	66	OS	3.2/10		2/10	2/10	singola	RDNP
BL	80	OD	1/10			moto mano	ciclo	RDNP
SG	46	OS	3/10	1.2/10		1,2/10	ciclo	RDNP
		OS	1.2/10				ciclo	
		OS	1.2/10		2.5/10		ciclo	
		OS	2.5/10		1/10		ciclo di 2	
MM	64	OD	4/10		5/10	6/10	ciclo di 2	RDNP
		OS	3.2/10		8/10	8/10	singola	RDNP
		OD	3.2/10		4/10		singola	
MG	65	OS	2.5/10			4/10	singola	RDNP
GG	65	OS	moto mano		conta dita		singola	RDNP
		OS	conta dita		conta dita		ciclo	
CM	65	OS	5/10		5/10	5/10	singola	RDNP
		OD	4/10	5/10		6/10	singola	RDNP
		OS	5/10	6/10			singola	
VA	55	OS	5/10			6.2/10	singola	RDNP
		OD	6.2/10			8/10	singola	RDNP
		OS	6.2/10			10/10	singola	
ZE	85	OD	1.2/10		1.2/10	1,2/10	singola	RDNP
A	77	OD	1/30		1/10	1/10	singola	RDNP

TABELLA 3: OVCR o OBVR

ANNI	OCCHIO	AV iniziale	AV 1 mese	AV 2 mesi	AV>4 m	INIEZIONE	
72	OD	3.2/10		2/10		ciclo	
42	OD	1/12	3.2/10			ciclo	TVCR
59	OD	6.2/10		10/10	8/10	singola	
75	OD	1.6/10	4/10			singola	
88	OS	1.2/10			1.6/10	2 singole	TVCR
	OS	1.6/10		1.6/10		ciclo	
73	OS	moto mano		1/40		ciclo	OBVR
	OS	conta dita			moto mano	singola	
80	OS	moto mano		conta dita		ciclo	OVCR
83	OS	3.2/10		5/10		ciclo	OBVR
60	OD	2.5/10		2/10		singola	OVCR
42	OS	5/10	8/10		10/10	ciclo	OVCR
77	OD	2.5/10		2.5/10	1/10	ciclo	OVCR

FIG. 4: Torta rappresentante eziopatogenesi GNV

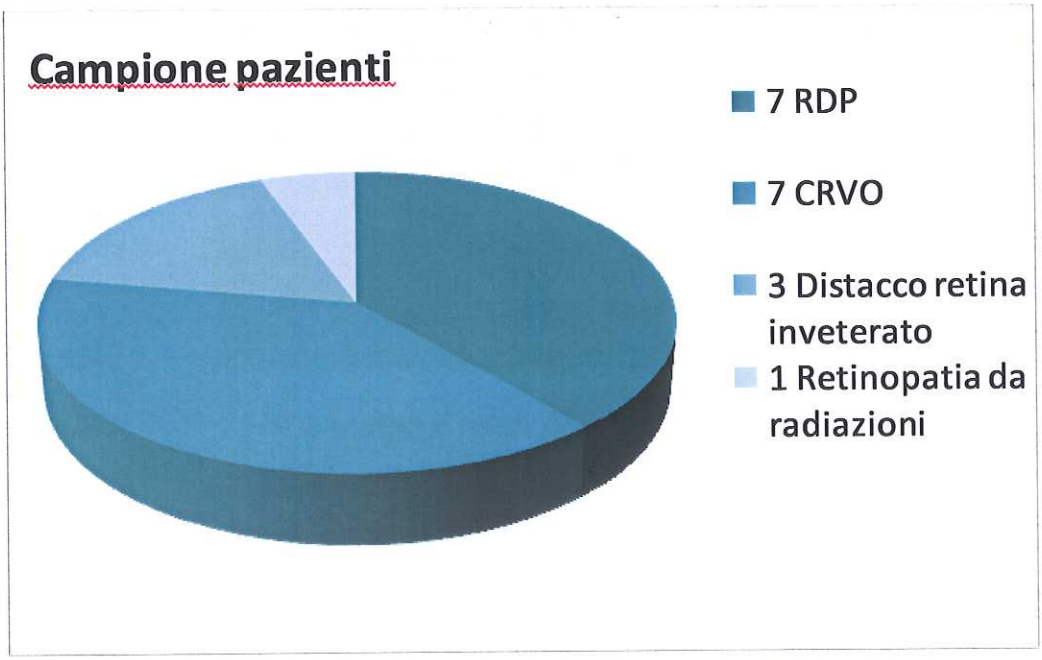


GRAFICO 1

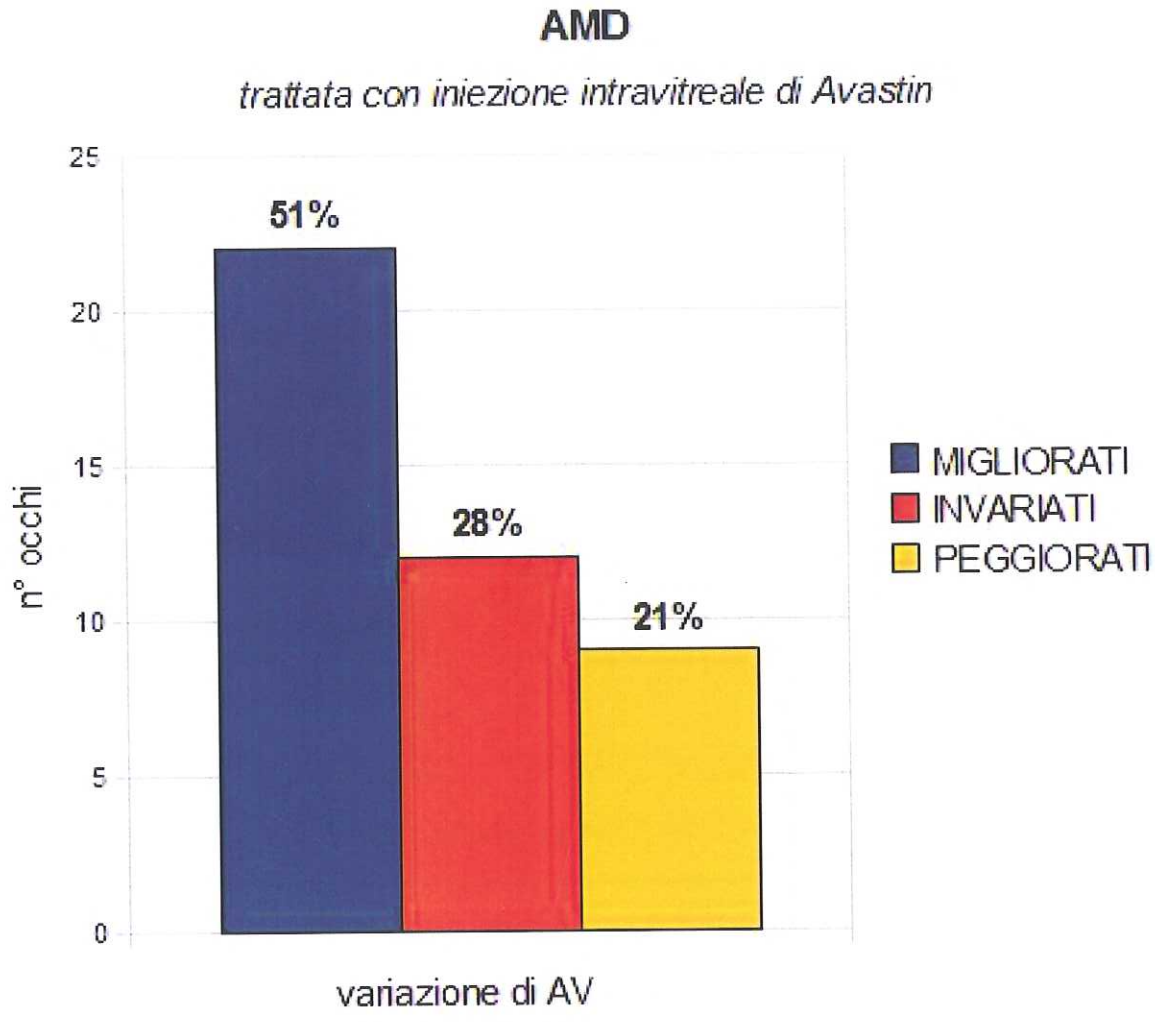

AMD
trattata con iniezione intravitreale di Avastin
25
20
15
10
5
0
n° occhi
51%
28%
21%
MIGLIORATI
INVARIATI
PEGGIORATI
variazione di AV

GRAFICO 2

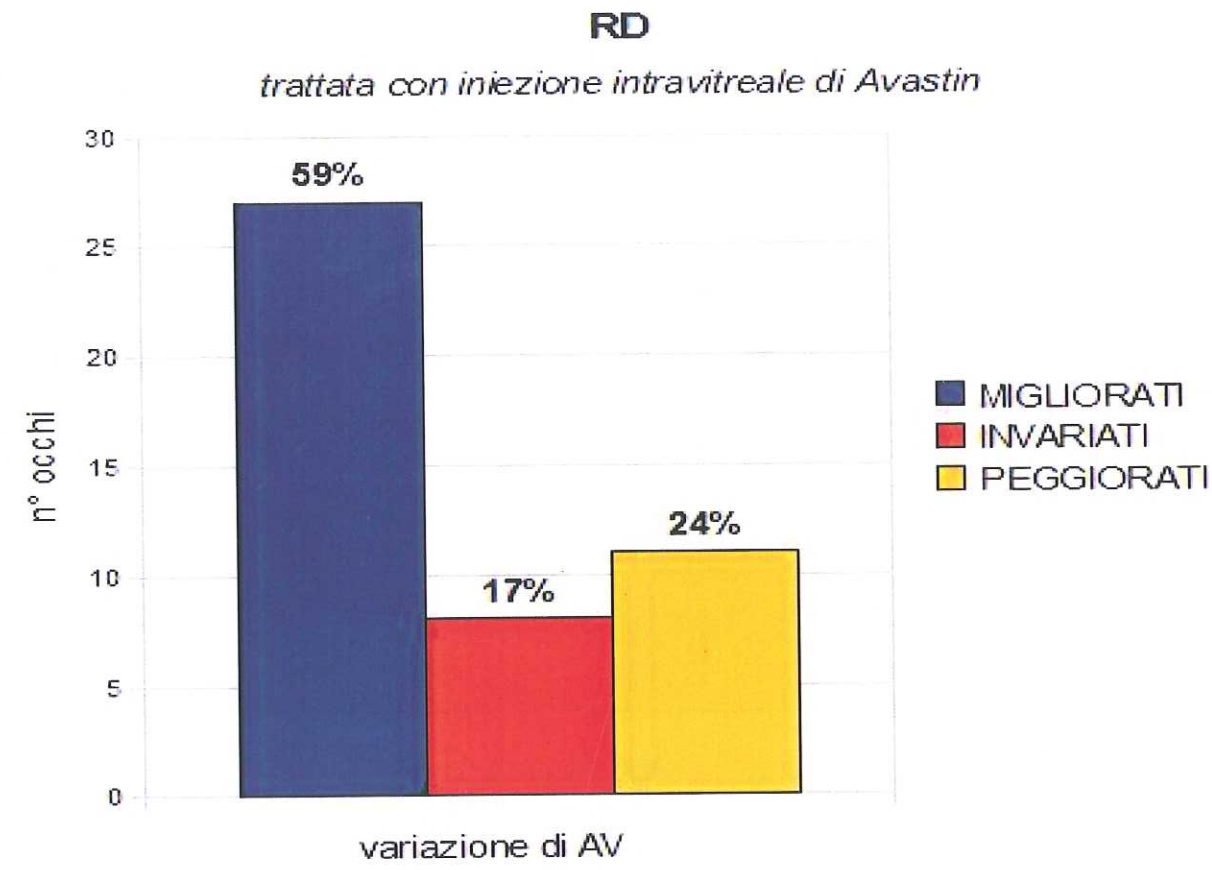

RD
trattata con iniezione intravitreale di Avastin
30
25
20
15
10
5
0
n° occhi
59%
17%
24%
MIGLIORATI
INVARIATI
PEGGIORATI
variazione di AV

GRAFICO 3

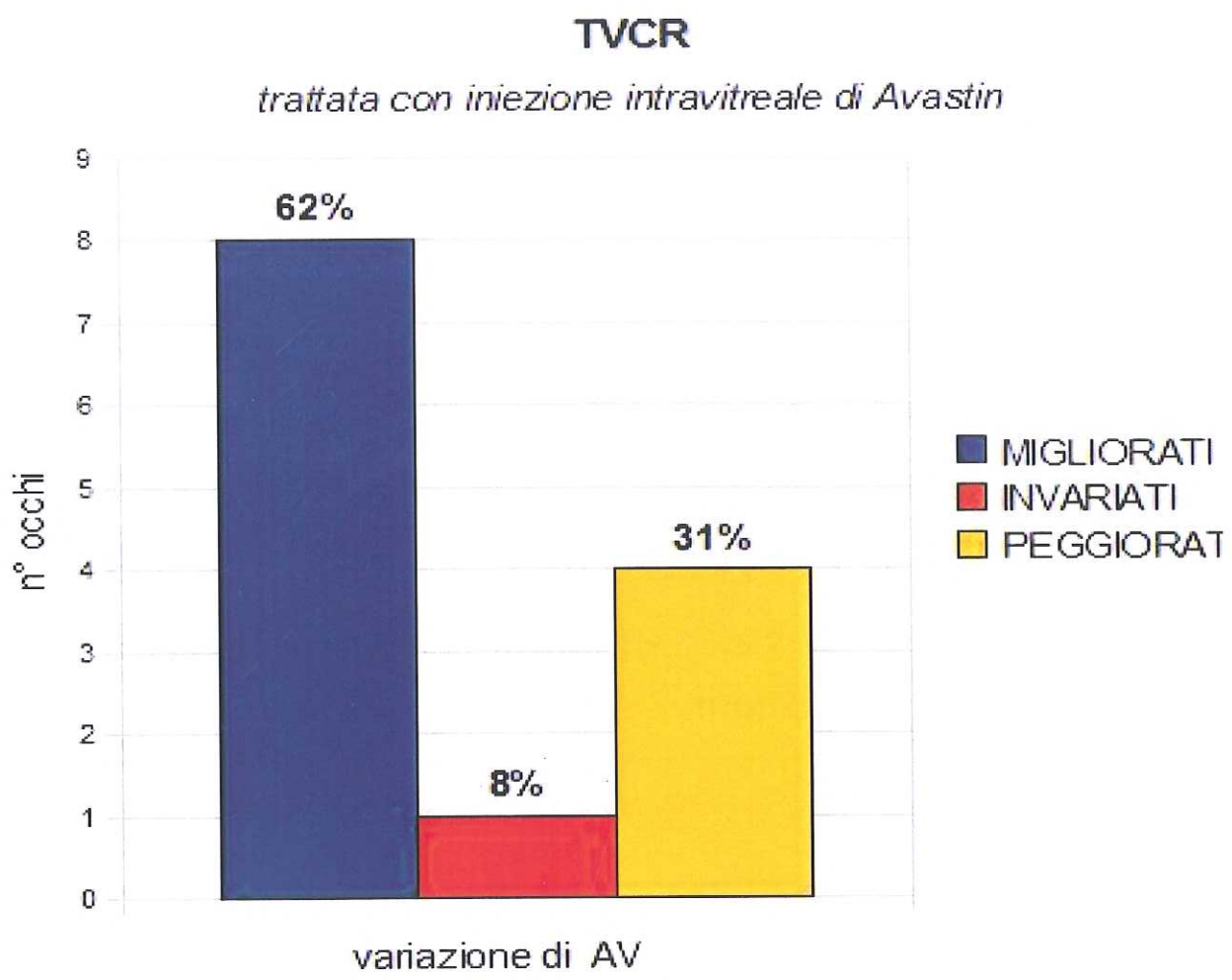
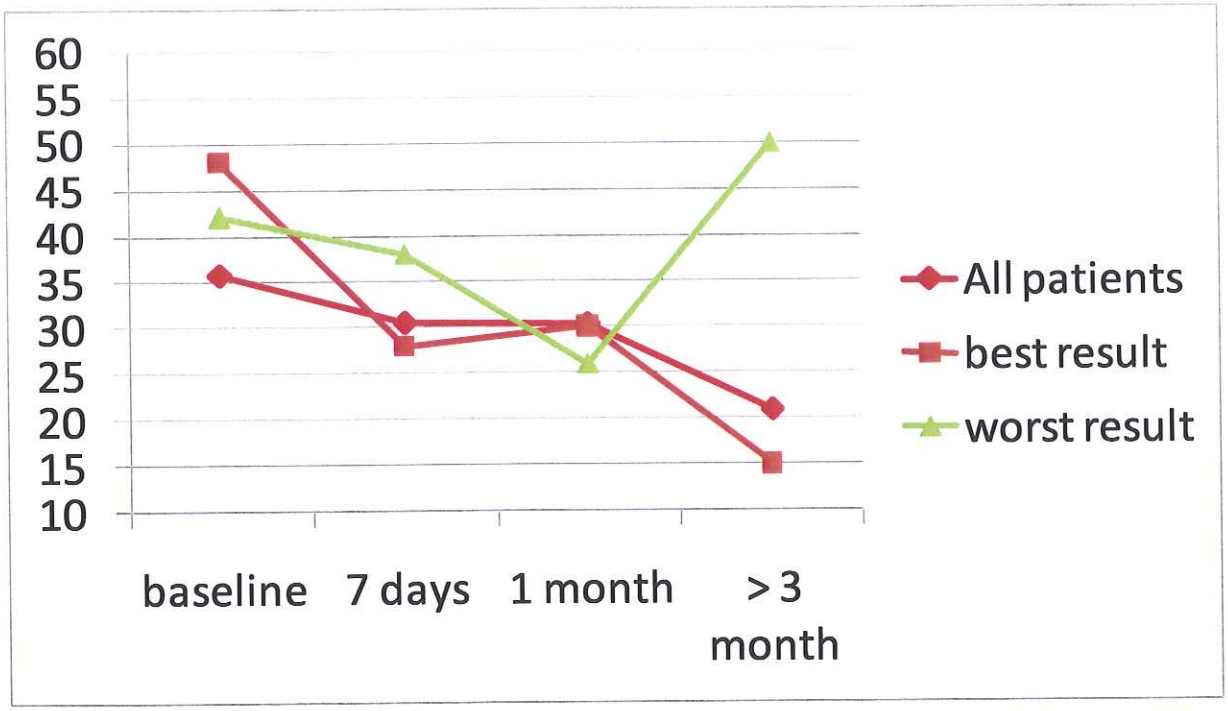

TVCR
trattata con iniezione intravitreale di Avastin
n° occhi
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
62%
8%
31%
MIGLIORATI
INVARIATI
PEGGIORAT
variazione di AV

GRAFICO 4

Controllo tonometrico in GNV trattato con IV di AVASTIN:



BIBLIOGRAFIA

1-Age-Related Disease Study Group (AREDS) report. N. 8 Arch. Ophthalmol. 2001; 119:6-60

2-Ahmadieh H, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trialOphthalmology 2009; 116:1943-1948

3-Ambati Y et al. Surv. Ophthalmol 2003; 48: 257-293

4-AIFA aggiornamenti BIF XIV N.3 2007:103-7

5-Bartlett JD, Jaanus SD eds: Clinical Ocular Pharmacology 5th ed. S.Louis: Butterworth-Heinemann Elsevier;2008

6-Bashshur ZF, Bazarbachi A et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Am J. Ophthalmol. 2006;142:1-9

7-Brown DM, Kaiser PK et al. Ranibizumab versus verteporfin for neo-vasolar age-related macular degeneration . N. Engl. J. Med. 2006; 355:1432-44

8-Chang TS, Bressler NM et al.:MARINA Study Group. Improved vision-related function after

ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. Arch. Ophthalmol. 2007 Nov; 125(11): 1460-9

9-Gaudreault J, Fei D et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2)

after a single intravitreal administration. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2005;46(2):726-33

10-Giansanti F, Virgili G, Bini A., et al. Intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 6-month results of an open-label uncontrolled clinical study . Eur. J. Ophthalmol 2007 Mar-Apr;17(2):230-7

11-Gragoudas ES, Adamis AP et al. Pegaptanib for neo-vascular age-related macular degeneration

N. Engl. J. Med. 2004; 351:2805-2816

12-G.U. n.130 del 7/6/2007

13-Gunther JB, Altaweel MM Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Ocular Disease Surv. Ophthalmol. Vol 54 N.3 MAY-JUNE 2009: 372-400

14-Kong L, Mintz-Hittner H et al. Intravitreal bevacizumab as antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity a

morphologic study. Arch Ophthalmol. 2008, 126:1161-1163.

15-Iliev ME, Domig D et al. Intravitreal Bevacizumab (AVASTIN) in the treatment of neovascolar glaucoma Am. J. Ophthalmol.

2006;142:1054-56

16-Ituralde D, Spaide RF et al. Intravitreal bevacizumab (AVASTIN) treatment of macular edema central vein occlusion: a short-term study Retina 2006; 26:279-84

17-Jonas JB, et al. Intravitreal bevacizumab for filtering surgery Ophthalmic Res. 2007;39:121-22

18-Luis K, Chang MP Overview of emerging molecular therapies for neovascular AMD. Retinal Physician Issue July 2009

19-Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Arch. Ophthalmol. 1996; 114:400-12

20-Michels S, Rosenfeld PJ, et al. Sistemic bevacizumab (AVASTIN) therapy for neovascolar

degeneration twelve-weck results of an uncontrolled open-label clinical study: Ophthalmology 2005 Jun:112(6) 1035-47

21-Miller DW, Holz FG et al Age-Related macular degeneration. Springer-Verbag 2004

22-Nguyen QD, Shah S et al. Bevacizumab suppresses choroidal neovascolarisation caused by pathological myopia. Br. J. Ophthalmol.2005 Oct: 89(10):1368-70

23- Regillo CD, Brown DM, et al. Randomized , double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovasular age-related macular degeneration:PIER Study year1. Am. J. Ophthalmol. 2008 Feb; 145(2):239-48.

24-Quiros-Marcado , Hugo MD et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematury Retina March 2008-vol 28, 18 3 :19-25

25-Rosenfeld PJ, Brown DM et al. Ranibizumab for neovascolar age-related macular de-generation. N. Engl. J. Med. 2006;355:1419-31

26-Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA et al. OCT finding after an intravitreal injection of bevacizumab (AVASTIN) for neovascolar age-related macular de generation. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging 2005Jul-Aug:36(4):331-5

27-Rosenfeld PJ. Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis? Am.J. Ophthalmol. 2006;142:141-319

28-Sagong M, Lee J et al Application of intravitreal Bevacizumab for Circumscribed choroidal hemangioma Korean J, Ophthalmol. 2009; 23:127-31

29-Spaide RF, Laud K et al. Intravitreal bevacizumab treatment of CNV secondary to age-related macular degeneration. Retina 2006; 26:383-390

30-Stone RM Harrison .Principi di medicina interna Milano: Mc Graw –Hill, 2002