

**Regione Calabria**  
**Azienda Ospedaliera “Bianchi-Melacrino-Morelli”**  
Dipartimento di Chirurgia e Specialità Chirurgiche (Direttore Dr.G.Guarnaccia)  
Unità Operativa di Microchirurgia Oculare (Direttore Dr.G.Guarnaccia)

## **EFFICACIA DEL RANIBIZUMAB NELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL’ETA’ (DMLE) ESSUDATIVA**

**D.Vitellaro-G.Guarnaccia**

Il RANIBIZUMAB viene identificato come anticorpo monoclonale Fab umanizzato e ricombinante, atto a neutralizzare tutte le forme attive di VEGF-A e, recentemente approvato dalla FDA per il trattamento di tutti i sottotipi angiografici di Degenerazione maculare senile essudativa.

Questa molecola, negli studi clinici di fase 1 e 2, ha mostrato segni incoraggianti di attività biologica, con accettabile sicurezza nella somministrazione intravitreale per più di sei mesi, in pazienti affetti da DMLE.

I risultati hanno portato il gruppo di Rosenfeld ad effettuare studi clinici multicentrici di fase 3, per testare la sicurezza ed efficacia di iniezioni intravitreali di Ranibizumab in pazienti affetti da neovascolarizzazione coroideale associata a DMLE.

Nello studio **MARINA** i pazienti dovevano avere almeno 50 anni d’età, un’acuità visiva da 20/40 a 20/320 (equivalente Snellen determinato con l’uso di una ETDRS); neovascolarizzazione coroideale minimamente classica o occulta senza componenti classica; presentare un’area massima di lesione di 12 dischi ottici, con CNV equivalente al 50 % o superiore rispetto all’intera lesione e una recente progressione di malattia, con presenza di emorragie, diminuzione del visus o aumento del diametro della lesione del 10 % o maggiore.

La randomizzazione dei pazienti li assegnava in rapporto 1:1:1 per ricevere una dose di 0.3 mg, 0.5 mg o placebo, mensilmente per un periodo di 2 anni nello stesso occhio.

A distanza di 12 mesi, più del 90% dei pazienti partecipava ancora allo studio, ed una percentuale tra 80 e 90% proseguì fino ai 24 mesi.

I risultati dei primi 12 mesi dimostrarono che il 94.5% dei pazienti trattati con Ranibizumab 0.3 mg ed il 94.6% dei pazienti con 0.5 mg, avevano perso meno di 15 lettere rispetto ai valori di base d’acuità visiva, mentre la percentuale del gruppo placebo era del 62.2%.

A 24 mesi, lo stesso risultato era stato ottenuto dal 92 % dei pazienti trattati con 0.3 mg ed il 90 % di quelli trattati con 0.5 mg, mentre la percentuale dei pazienti trattati con placebo era del 52.9 %.

Il beneficio sull’acuità visiva associata al trattamento con Ranibizumab, si dimostrava indipendente dalle dimensioni della lesione di base, dal tipo, o dall’acuità visiva di base.

A 12 e 24 mesi, approssimativamente 1/4 dei pazienti trattati con 0.3 mg e 1/3 del gruppo 0.5 mg, avevano guadagnato 15 o più lettere in acuità visiva, in contrapposizione a meno del 5 % nel gruppo trattato con placebo. Ad entrambi i dosaggi di Ranibizumab, l’incremento medio d’acuità visiva, si rendeva evidente già dopo 7 giorni dalla iniezione intravitreale, mentre nel gruppo placebo, diminuiva progressivamente ad ogni controllo mensile. Al controllo annuale, l’incremento medio d’acuità visiva era di 6.5 lettere nel gruppo 0.3 mg e di 7.2 lettere nel gruppo 0.5 mg, mentre il gruppo placebo, faceva registrare una diminuzione di 10.4 lettere. Il beneficio, in termini d’acuità visiva, venne mantenuto nel corso dei 24 mesi, con un guadagno effettivo, rispetto al placebo, di 17 lettere a 12 mesi e di 20-21 a 24 mesi. A 24 mesi, nei pazienti trattati con Ranibizumab, il 34.5% del gruppo 0.3 mg ed il 42.1% del gruppo 0.5 mg, conservava almeno i 20/40, mentre nel gruppo placebo, la proporzione crollava al 5.9%.

Le percentuali di pazienti con acuità visiva di 20/200 o minore, erano simili tra i tre gruppi, all'inizio dello studio; a 12 e 24 mesi, le percentuali dei gruppi trattati con Ranibizumab rimanevano sostanzialmente invariate, mentre quelle del gruppo placebo, si triplicarono. Dall'analisi dei risultati di questo studio, può essere agevolmente dimostrata, non solo la prevenzione di perdita del visus, ma anche un miglioramento importante, rilevato nel corso del primo anno di trattamento e mantenuto anche nel successivo, con arresto della neovascolarizzazione coroideale.

Lo studio **ANCHOR**, ha valutato l'efficacia del Ranibizumab nel trattamento della neovascolarizzazione coroideale prevalentemente classica. In questo caso il gruppo di controllo è stato sottoposto a terapia fotodinamica.

I risultati ottenuti, hanno chiaramente dimostrato un vantaggio nell'utilizzo del Ranibizumab in confronto alla Terapia Fotodinamica con Verteporfina.

In media, l'acuità visiva dei pazienti trattati con Ranibizumab, aumentava di 5.9 lettere nel gruppo 0.3 mg e 8.4 lettere in quello da 0.5 mg, ad un mese dal primo trattamento, con guadagno di 8.5 lettere nel gruppo 0.3 mg e 11.3 lettere in quello 0.5 mg, durante i 12 mesi.

Successivamente, vennero condotti ulteriori studi, atti a valutare l'efficacia della sola Terapia Fotodinamica e dell'eventuale associazione Ranibizumab+PDT.

Il protocollo, nell'associazione Ranibizumab+PDT, prevedeva una PDT il giorno 0; tutti i pazienti, a partire dal settimo giorno, venivano trattati mensilmente con Ranibizumab o placebo a seconda del gruppo, per un periodo di 24 mesi (il motivo dell'intervallo di 7 giorni tra PDT e iniezione intravitreale di Ranibizumab, consisteva nel fatto che tale sostanza, negli studi in vitro, si dimostrava instabile, quando associata a concentrazioni elevate di Verteporfina ed esposta a laser, sebbene la sostanza fosse stabile alla sola esposizione laser.

Eventuali ulteriori PDT erano consentite solo qualora la FAG evidenziasse fenomeni di leakage persistenti o ricorrenti da parte della CNV, basandosi sul giudizio degli esaminatori nel corso delle visite di controllo programmate a 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21 mesi.

Il protocollo originale di studio, prevedeva che queste visite di valutazione fossero effettuate 7 giorni prima del successivo trattamento. Tuttavia, la frequenza di serie infiammazioni intraoculari, verificatesi nel gruppo di pazienti trattati con Ranibizumab dopo PDT, risultò essere più elevata di quanto ci si sarebbe potuto aspettare sulla base degli studi precedenti, portando i ricercatori alla decisione di prolungare l'intervallo tra la PDT e la somministrazione di Ranibizumab; il protocollo modificato, prevedeva una PDT antecedente di almeno 28 giorni prima dell'iniezione intravitreale di Ranibizumab e non prima di 21 giorni dopo l'iniezione.

Per questo motivo, nel caso in cui l'occhio osservato richiedeva una PDT, l'iniezione intravitreale di Ranibizumab o placebo, che doveva essere effettuata alla scadenza del mese, veniva sospesa, e nel frattempo effettuati i controlli programmati.

Più del 93% dei pazienti continuò lo studio fino alla fine dei 12 mesi e, l'88.7 % del gruppo Ranibizumab+PDT ed il 91.1 % del gruppo che riceveva solo Terapia Fotodinamica, continuarono lo studio per altri 12 mesi.

I risultati ottenuti evidenziarono che, la proporzione dei pazienti che a 12 mesi aveva perso meno di 15 lettere dal valore basale, era maggiore rispetto al solo trattamento Fotodinamico; nel gruppo Ranibizumab+PDT, infatti, il 90.5% dei pazienti otteneva questo risultato, raggiunto solo dal 67.9% di quelli trattati con la sola PDT.

Inoltre, il 23.8% di questi pazienti aveva guadagnato 15 lettere o più dal valore di base rispetto al 5.34% dei pazienti trattati con sola PDT.

Va anche sottolineato che, mentre sui valori di base, l'acuità visiva degli occhi trattati con Ranibizumab+PDT presentava un'acuità visiva di 20/200 o minore, nel 37.7 % rispetto al 26.8 % del gruppo trattato con sola PDT, tale risultato si ribaltava dopo 12 mesi ( 29.5 % contro 46.4 % ); il

20 % dei pazienti del gruppo Ranibizumab+PDT, presentava un' acuità visiva di 20/40 o più contro il 7.1 % del gruppo trattato con sola PDT.

Viceversa, la percentuale di pazienti che presentava una diminuzione d'acuità visiva severa ( 30 o più lettere ), era minore nel gruppo trattato con Ranibizumab+PDT rispetto a quello trattato con sola PDT ( 1 contro 8.9 % ).

Considerando il miglioramento medio nei riguardi dell'acuità visiva rispetto ai valori di base, il gruppo trattato con associazione Ranibizumab+PDT, lo presentava in maniera evidente a partire dal terzo mese di trattamento e con valori statisticamente significativi nei mesi successivi.

Al controllo dei 12 mesi, la differenza tra i due gruppi era di circa 13.1 lettere, ossia un guadagno medio rispetto ai valori di base di 4.9 lettere nel gruppo Ranibizumab+PDT in confronto ad una perdita media di 8.2 lettere nel gruppo trattato con sola PDT.

Queste differenze tra i due gruppi di trattamento, erano confermate anche dai controlli fluorangiografici; l'associazione tra Ranibizumab+PDT si dimostrava più efficace nell'arrestare la crescita della CNV, nel miglioramento dei fenomeni di leakage e staining dell'EPR e nella diminuzione dell'area di fluido sottoretinico.

L'associazione Ranibizumab+PDT ha anche consentito una riduzione del numero dei ritrattamenti fotodinamici; la maggior parte dei pazienti del gruppo Ranibizumab+PDT, richiese un solo ritrattamento, contro i quattro richiesti dal gruppo PDT in circa 1/3 dei pazienti.

In conclusione, si può affermare che, iniezioni intravitreali mensili di Ranibizumab, associate a PDT, dimostrano migliori risultati, rispetto al solo Trattamento Fotodinamico nei riguardi, dell'acuità visiva, delle caratteristiche delle lesioni e della necessità di ulteriori ritrattamenti; sebbene una reazione infiammatoria intraoculare sia stata registrata in circa 1/3 dei pazienti sottoposti al trattamento combinato, i seguenti quadri infiammatori, hanno presentato tuttavia outcomes favorevoli.

## **BIBLIOGRAFIA**

Brown David M. et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, N Engl J MED 2006; 355: 1432-44.

Heier Jeffrey S., Ranibizumab combined with Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Arch. Ophthalmol. 2006; 124: 1532-1542.

Michels S. , Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Ranibizumab/ Lucentis, Klin Monatsbl Augenheilkd 2005; 222: 480-484.

Rosenfeld Philip J. et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, N Engl J Med Oct 5 2006: 355; 14.