

## La nuova frontiera: una terapia efficace per l'atrofia geografica

Felice Cardillo Piccolino  
Fondazione per la Macula, Genova  
felice.cardillopiccolino@gmail.com



Che anni formidabili sono stati per la retina e per la macula gli ultimi dieci anni! Innovazioni rilevanti nella semeiotica di imaging (OCT 3, OCT Spectral, autofluorescenza) hanno coinciso con cambiamenti rivoluzionari nel versante terapeutico sia medico che chirurgico. Progressi importanti sono stati fatti nella chirurgia con l'adozione della tecnologia small-gauge che ha semplificato e reso meno invasive le procedure di vitrectomia. Ma questi anni sono stati soprattutto segnati dall'introduzione delle nuove terapie farmacologiche per la degenerazione maculare neovascolare, da cui hanno tratto vantaggio anche altre maculopatie essudative. Dopo la parentesi della terapia fotodinamica, che ha rappresentato una importante svolta terapeutica, almeno concettuale, per averci fatto abbandonare l'approccio distruttivo e mutilante proprio della fotocoagulazione laser, sono arrivati ad esaltarci i farmaci per iniezione intravitreale. Con Avastin e Lucentis abbiamo finalmente potuto offrire ai nostri pazienti una terapia realmente efficace, cioè in grado di migliorare la funzione visiva o almeno di stabilizzarla nella grande maggioranza dei casi.

Ma siamo solo all'inizio della rivoluzione. Visitando il sito [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov) del U.S. National Institutes of Health troviamo una lista di ben 127 trial in corso solo per la degenerazione maculare legata all'età. Questo vuol dire che anni emozionanti ancora ci attendono. I prossimi anni ci porteranno probabilmente farmaci anti-VEGF più efficaci, agenti antiinfiammatori, antifibrotici, fibrinolitici o neuroprotettivi per trattamenti combinati, nuove veicolazioni dei farmaci per una più lenta erogazione intravitreale.

### La nuova sfida

Ma la sfida più ardua e stimolante è sicuramente quella volta alla ricerca di agenti terapeutici per la degenerazione maculare secca che evolve in atrofia geografica. I pazienti affetti da questa patologia sono ormai ben informati sui progressi fatti nella cura della forma umida della malattia e sono coscienti dell'assenza invece di terapie efficaci nel loro caso. Questi pazienti e i loro familiari ci fanno sentire sempre più forte la loro insoddisfazione e frustrazione. I tempi sembrano però maturi perchè anche per l'atrofia

geografica ci sia un farmaco di riconosciuta efficacia. OCT spectral e autofluorescenza ci permettono oggi di studiare e monitorare come mai prima le condizioni vitali dei fotorecettori e dell'epitelio pigmentato retinico, strutture cellulari primariamente attaccate dal processo degenerativo. Disponiamo perciò di mezzi adeguati per poter valutare gli effetti di possibili trattamenti farmacologici. Diversi farmaci sono già in studio in una serie di trial clinici completati o in corso, e da alcuni di questi arrivano già segnali molto positivi. Abbiamo perciò motivi validi per trasmettere ottimismo ai nostri pazienti.

La degenerazione maculare secca è un processo patologico molto complesso a cui concorrono fattori diversi quali l'infiammazione cronica, il danno ossidativo, l'accumulo di tossine derivanti dalla normale funzione visiva. Si cerca di attaccare la malattia su ognuno di questi fronti. Qui di seguito riporto in sintesi le informazioni disponibili sui farmaci più interessanti oggi in corso di valutazione per il trattamento dell'atrofia geografica.

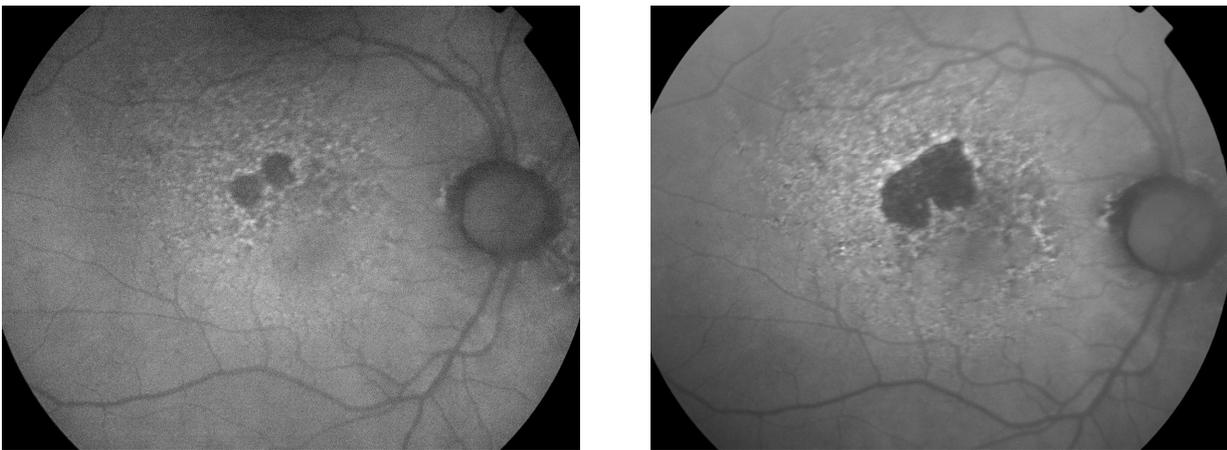


Figura 1. Progressione dell'atrofia geografica in 18 mesi evidenziata con l'autofluorescenza in un paziente con degenerazione maculare secca.

### **I farmaci per l'atrofia geografica**

Nel processo fisiologico della visione si forma un detrito cellulare tossico nell'epitelio pigmentato retinico, la lipofuscina, che normalmente viene eliminato e non causa problemi. Nella degenerazione maculare secca che si complica con atrofia geografica la lipofuscina si accumula e porta ad atrofia delle cellule dell'epitelio pigmentato e dei fotorecettori retinici. Il principale componente tossico della lipofuscina è l'A2E. Alcuni farmaci possono modulare il ciclo visivo, rallentare in particolare la funzione dei bastoncelli, e in tal modo ridurre l'accumulo dei detriti tossici nella retina. Il **fenretinide** è un retinoide sintetico che blocca il processo che porta alla formazione di lipofuscina e A2E nell'epitelio pigmentato retinico modificando il ciclo visivo. E' stato già sperimentato in oncologia mostrando come

effetto collaterale una lieve depressione della funzione dei bastoncelli e dell'adattamento al buio. L'utilità di questo farmaco nella degenerazione maculare secca con atrofia geografica è in corso di valutazione in uno studio di fase 2 randomizzato, sponsorizzato dalla Sirion Therapeutics<sup>1,2</sup>. Sono stati inclusi in questo studio 246 pazienti. I dati a un anno hanno dimostrato che il fenretinide in dose di 300 mg al giorno per via orale riduce l'accrescimento dell'atrofia geografica del 45%. Lo studio sarà completato nella primavera del 2010. Uno studio di fase 3 potrebbe iniziare a metà di quest'anno. Il fenretinide ha una potenziale utilità anche per la malattia di Stargardt, caratterizzata anch'essa da accumulo di lipofuscina nella macula e progressiva atrofia dell'epitelio pigmentato e dei fotorecettori<sup>3</sup>. L'**ACU-4429** è un farmaco della Acucela che inibisce un enzima nel sistema dei bastoncelli riducendo l'accumulo di A2E e lipofuscina nell'epitelio pigmentato retinico. Studi preclinici su animali hanno dimostrato che l'ACU-4429 riduce l'accumulo di A2E e di lipofuscina. In uno studio clinico di fase 1 una singola dose di ACU-4429 al giorno per via orale è risultata ben tollerata e esente da complicanze. E' in corso uno studio di fase 2 che valuterà l'efficacia di dosi crescenti di farmaco nell'atrofia geografica. Si vuole determinare una dose che sia efficace nel salvaguardare la retina ma che non comporti una riduzione significativa dell'adattamento al buio<sup>1,4</sup>.

E' ben noto che i processi ossidativi e l'infiammazione giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'atrofia geografica. Othera Pharmaceuticals ha in corso uno studio multicentrico di fase 2 (OMEGA) della durata di due anni per valutare l'efficacia dell'**OT-551** (farmaco ad azione fortemente antiossidante, antiinfiammatoria e antiangiogenica) nel ridurre la progressione dell'atrofia geografica<sup>1,5</sup>. Il farmaco è somministrato in collirio ed è formulato per penetrare facilmente le membrane cellulari in modo da raggiungere il fondo oculare. E' già stata fatta una analisi preliminare dei risultati a un anno nei 198 pazienti reclutati. Nei pazienti trattati con OT-551 si è osservato un trend di riduzione della perdita della visione rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il grado di efficacia del farmaco sembra dipendere dalle caratteristiche della atrofia geografica e dall'acutezza visiva all'inizio del trattamento. La terapia è ben tollerata e senza effetti collaterali. Si tratta di risultati incoraggianti ma la reale efficacia di questo trattamento potrà essere giudicata al completamento dello studio. L'**AL-8309B** della Alcon Laboratories protegge la retina e l'epitelio pigmentato retinico dallo stress ossidativo. In studi preclinici, in ratti esposti a luce blu per molte ore proteggeva dal danno cellulare retinico preservando l'ampiezza delle onde a e b dell'ERG. Il farmaco è in corso di sperimentazione in uno studio multicentrico

randomizzato di fase 2/3 ( GATE) che è iniziato nell'aprile 2009 ed ha reclutato 550 pazienti con atrofia geografica<sup>1</sup>. Viene valutata l'efficacia dell'AL-8309B come trattamento topico oculare (gocce due volte al giorno) per l'atrofia geografica secondaria a degenerazione maculare legata all'età. I pazienti sono divisi in tre gruppi di cui due sono trattati con il farmaco in due dosaggi e il terzo con placebo. Nei tre gruppi verranno valutati l'accrescimento per anno dell'atrofia con l'autofluorescenza e le variazioni dell'acutezza visiva. Lo studio sarà completato nel febbraio 2012.

Il **sirolimus** (Perceiva) ha un ampio spettro di attività (immunosoppressiva, antiinfiammatoria, antifibrosi, antiproliferativa, antiangiogenesi) per le quali viene già utilizzato in diverse condizioni, come in alcuni tumori, nella prevenzione del rigetto dei trapianti d'organo, nella prevenzione della risteno coronarica dopo angioplastica<sup>6</sup>. In due studi di fase 1 l'iniezione sottocongiuntivale di sirolimus è risultata ben tollerata ed ha mostrato effetti positivi e protratti nell'edema maculare diabetico e nella degenerazione maculare neovascolare. Sono perciò iniziati studi di fase 2 per queste patologie. Per la potenziale attività inibitrice della produzione e dell'attività di molti fattori infiammatori rilevanti per l'atrofia geografica il sirolimus può trovare applicazione anche nel trattamento della degenerazione maculare secca. Uno studio sponsorizzato dal National Eye Institute americano è in corso per valutare se questo farmaco, iniettato per via sottocongiuntivale ogni tre mesi, può aiutare a preservare la visione in pazienti con atrofia geografica<sup>1,6</sup>. Quindici pazienti con atrofia geografica bilaterale saranno trattati in un solo occhio e seguiti per almeno 2 anni. Questo studio di fase 1/2 non ha ancora completato il reclutamento dei pazienti e viene eseguito presso il National Eye Institute Clinical Center in Maryland.

L'attivazione del complemento ha un ruolo chiave in molti processi infiammatori cronici come quelli coinvolti nello sviluppo della degenerazione maculare legata all'età e nell'angiogenesi.

Il **POT-4** è un peptide prodotto da Potentia Pharmaceuticals capace di legarsi al fattore C3 del complemento, producendo una potente inibizione della cascata di attivazione del complemento. Il farmaco potrebbe trovare utilità sia nella forma umida che nella forma secca di degenerazione maculare. E' stato sperimentato con risultati positivi in uno studio di fase 1 su 27 pazienti con neovascolarizzazione coroideale avanzata<sup>1,5</sup>. Una sola iniezione intravitreale di POT-4 sembra poter assicurare un effetto terapeutico per diversi

mesi. Sta per iniziare uno studio di fase 2 che riguarda pazienti con degenerazione maculare secca ed atrofia geografica.

Il fattore neurotrofico ciliare (CNTF), identificato nei neuroni del ganglio ciliare, viene studiato per il trattamento di malattie neurodegenerative come la sclerosi laterale amiotrofica. Ha già dimostrato efficacia nel rallentare la progressione della degenerazione dei fotorecettori in modelli animali di retinite pigmentosa. L'**NT-501** di Neurotech è un impianto intraoculare in cui cellule umane geneticamente modificate (Encapsulated Cell Technology) sono in grado di produrre CNTF e renderlo disponibile per la retina. Con questo prodotto Neurotech ha eseguito uno studio di fase 2 in pazienti con atrofia geografica<sup>1,7</sup>. I risultati a un anno hanno mostrato che l'NT-501 alle dosi più alte sperimentate è ben tollerato, produce un significativo aumento dello spessore retinico e del volume maculare totale, e rallenta la perdita visiva nei pazienti con atrofia geografica. Il 96,3% dei pazienti trattati contro il 75% dei pazienti non trattati aveva una situazione di stabilità funzionale (perdita visiva inferiore a tre linee). Non si sono osservati miglioramenti dell'acutezza visiva. L'esame di capsule espianate dopo 12-18 mesi ha mostrato la persistenza di cellule vitali in attiva produzione di livelli terapeutici di CNTF. In considerazione di questi risultati dovrebbero iniziare studi clinici più ampi di fase 3. Risultati positivi con l'NT-501 sono stati osservati anche nella retinite pigmentosa in due studi di fase 2/3<sup>8</sup>.

### **Intanto la prevenzione**

E' ben noto il ruolo protettivo di integratori alimentari antiossidanti nei confronti della degenerazione maculare secca. Lo studio AREDS promosso dal National Eye Institute americano e conclusosi nel 2001 ha dimostrato che alte dosi di alcuni antiossidanti e zinco sono in grado di ridurre del 25% il rischio di progressione della malattia in occhi con moderata o avanzata degenerazione maculare. Nello studio AREDS 2 attualmente in corso la formula di sostanze antiossidanti è stata modificata<sup>9</sup>. Non compare più il betacarotene, che è stato associato con il rischio di cancro polmonare nei fumatori. E' stato ridotto lo zinco, e sono stati soprattutto aggiunti gli acidi grassi **omega-3** e le xantofille **luteina e zeaxantina**. La luteina è una vitamina della famiglia dei carotenoidi che si trova in altissima concentrazione nella macula dove costituisce insieme alla zeaxantina il pigmento maculare fisiologico. Mentre la zeaxantina sembra avere il compito di schermare la retina dalla luce blu, la luteina sembra agire soprattutto come antiossidante.

Gli omega-3 sono acidi grassi poliinsaturi con proprietà antiinfiammatorie e forse antiangiogeniche. L'AREDS 2 ha come obiettivo primario stabilire se la progressione verso uno stadio avanzato di degenerazione maculare si riduce con l'assunzione di determinate dosi di luteina, zeaxantina e acidi grassi omega-3. Lo studio AREDS 2 ha concluso la fase di arruolamento nel giugno 2008 e seguirà i pazienti per 5-6 anni.

Si può prevedere che nei prossimi 5 anni, con il concludersi degli studi sopra elencati e con i risultati di ulteriori sperimentazioni cliniche di fase 3, terapie efficaci possano diventare finalmente disponibili anche per i pazienti con degenerazione maculare secca e atrofia geografica. Segnali particolarmente ottimistici si possono cogliere sul fronte della sperimentazione del fenretinide, in quanto la Sirion Therapeutics ha ottenuto per questo studio la "fast-track designation" dalla FDA. Questo vuol dire che le procedure di valutazione e approvazione di questa terapia da parte della stessa FDA saranno molto accelerate. Nel frattempo non sono da sottovalutare i benefici, in fatto di riduzione di rischio peggiorativo, oggi ottenibili con l'uso degli integratori antiossidanti, secondo le indicazioni del primo studio AREDS. Inoltre, se si considerano i dati già disponibili sull'effetto protettivo di luteina, zeaxantina e omega-3 sulla salute maculare, vi sono valide basi per l'uso di queste sostanze anche prima che arrivino le conferme dello studio AREDS 2.

### **Fonti**

1. ClinicalTrials.Gov
2. Fenretinide, risultati presentati ad ARVO 2009
3. Marmor M et al. Doc Ophthalmol, Vol 117(3);257-61.2008
4. ACU-4429, risultati presentati ad ARVO 2009
5. Miriam Karmel, EyeNet Magazine, September 2009
6. Pravin U. Dugel, Retina Today, October 2009
7. Neurotech, Press Release, March 2009
8. Neurotech, Press Release, May 2009
9. AREDS 2.org