

MACULOPATIA

La speranza di vederci più chiaro

Salute Sono oltre 63 mila gli anziani che in Italia, ogni anno, soffrono di una perdita progressiva della visione centrale. Ma adesso dalla ricerca farmacologica arrivano notizie confortanti: in molti casi è possibile bloccare il progresso della malattia. O addirittura migliorare la vista. I massimi esperti del settore spiegano in che modo.

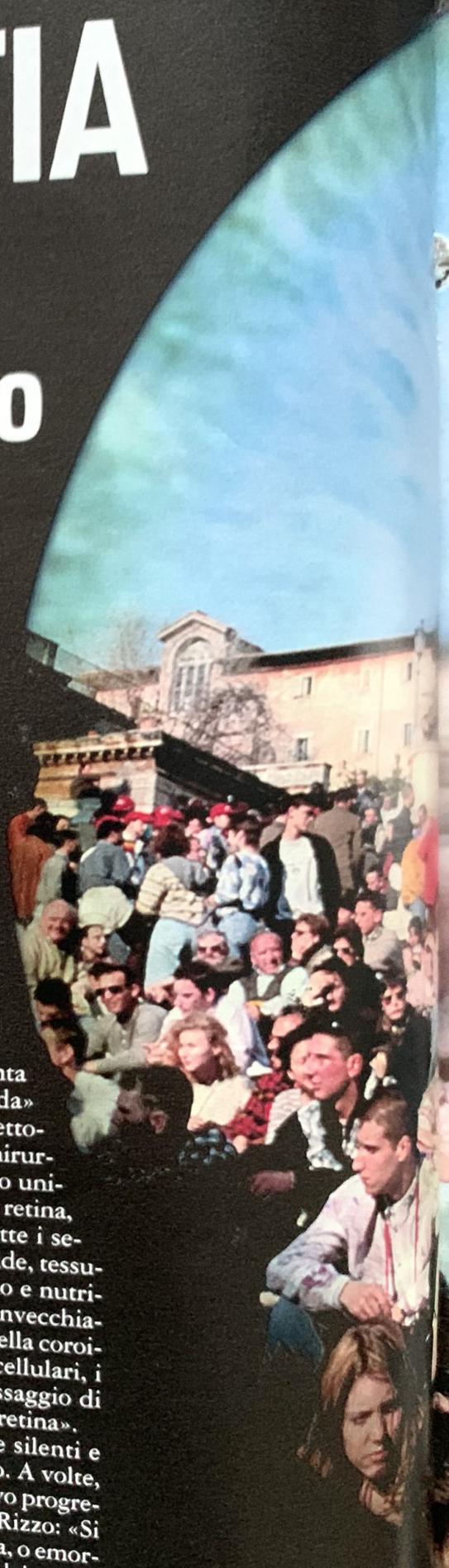
di LUCA SCIORTINO

Ogni anno tra 63 mila e 91 mila italiani si ammalano di degenerazione maculare senile. Succede dopo i 55 anni, quando ci si accorge del calo della vista nella zona centrale del campo visivo di uno o di entrambi gli occhi. Nel suo decorso la malattia può compromettere la capacità di vedere e leggere, anche se la visione periferica viene conservata. A essere colpita è la macula, parte centrale della retina per la visione dei dettagli più fini.

Oggi sono in arrivo terapie farmacologiche che fanno ben sperare. *Panorama* ha chiesto ad alcuni fra i massimi esperti in questo campo quali sono le opportunità terapeutiche attuali e future.

«La maculopatia si presenta in due forme, secca e umida» spiega Stanislao Rizzo, direttore dell'Unità operativa di chirurgia dell'Azienda ospedaliero universitaria di Pisa. «Dietro la retina, che riceve la luce e trasmette i segnali al cervello, c'è la coroide, tessuto vascolare che dà ossigeno e nutrimento agli strati interni. L'invecchiamento, la sclerosi dei vasi della coroide e l'accumulo di detriti cellulari, i "drusen", ostacolano il passaggio di nutrienti dalla coroide alla retina».

I drusen possono restare silenti e non provocare danno visivo. A volte, però, il processo degenerativo progredisce e segue due percorsi. Rizzo: «Si può entrare nella fase umida, o emorragica: la crescita anormale dei vasi >





Si stanno
« preparando
microcapsule
che, iniettate nel
bulbo, rilasciano
il farmaco
lentamente.

Ecco come vede il mondo
un malato di maculopatia
in uno stadio avanzato.

> sanguigni della coroide gonfia la retina e procura una visione distorta delle linee; se lasciati a se stessi, i vasi si rompono e riversano sangue e siero sulla parte centrale della retina, dove uccidono i coni, cellule deputate alla formazione della visione. La vista centrale è compromessa».

La fase secca ha invece un'evoluzione lenta e non prevedibile, con atrofia del tessuto retinico.

Per questa sua duplice faccia, la maculopatia richiede due strategie: una per la forma secca e una per la umida. Poniamo che un paziente abbia i primi sintomi della secca. «Innanzitutto deve assumere integratori alimentari con alte dosi di antiossidanti (vitamina C, E, beta-carotene e zinco). Di recente è stato dimostrato l'effetto benefico di altri antiossidanti, zeaxantina, astaxantina, luteina. Tutte queste sostanze possono rallentare l'evoluzione della malattia» dice Rizzo.

Secondo Ugo Introini, responsabile del Servizio maculopatie al San Raffaele di Milano, sono allo studio farmaci per bloccare la forma atrofica: «Contrastano in modo selettivo la formazione di lipofuscina, derivato tossico del metabolismo dei fotorecettori e fonte di danno ossidativo per la retina. Altre sostanze modulano l'infiammazione locale. Si può sperare che entro pochi anni entrino in commercio».

Nel frattempo, a chi

ha i segni iniziali della malattia, Introini raccomanda antiossidanti, controllo con il test della griglia di Amsler (vedere il disegno in basso) e niente fumo.

La forma umida evolve velocemente ed è molto più temibile. Se non curata, può fare perdere la visione centrale in meno di un anno. La terapia, fino al 2000 basata sul laser, da un paio d'anni conta su terapie farmacologiche con iniezioni nel bulbo oculare. Si può ottenere la stabilizzazione della visione nel 94 per cento dei pazienti, e il 30 per cento mostra un miglioramento della vista.

Tre i medicinali usati: Macugen (principio attivo Pegaptanib sodico); Lucentis (Ranibizumab) e Avastin (Bevacizumab). Tutti si basano su un'idea di Judah Folkman, scienziato dell'Harvard medical school morto l'anno scorso. «L'idea è colpire i Vegf, acronimo per vascular endothelial growth factor: una sorta di segnale tra le cellule che causa la crescita anomala dei vasi sanguigni e il versamento di sangue e siero» spiega Rizzo. «Il Macugen agisce su un tipo di Vegf, l'isoforma 165. Comunque con la comparsa del Lucentis e dell'Avastin il suo uso è diminuito».

Il caso degli altri due farmaci è differente: «Il Lucentis ha un'alta percentuale di efficacia basata su trial clinici, ed è stato approvato da Fda e Aifa, l'agenzia italiana per il farmaco. Anche l'Avastin dà buoni risultati, ma è off label,

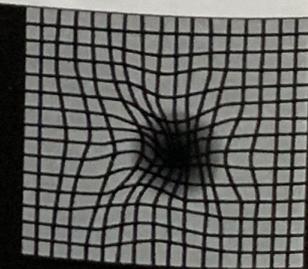
Come capire di essere ammalati

cioè prescritto per un fine che non rientra negli scopi per cui è stato autorizzato. La sua efficacia è provata dalla pratica medica, non ancora da studi di settore» puntualizza Introini. Da qui il dilemma dei malati: quale funziona di più? La risposta la darà forse uno studio in corso negli Usa.

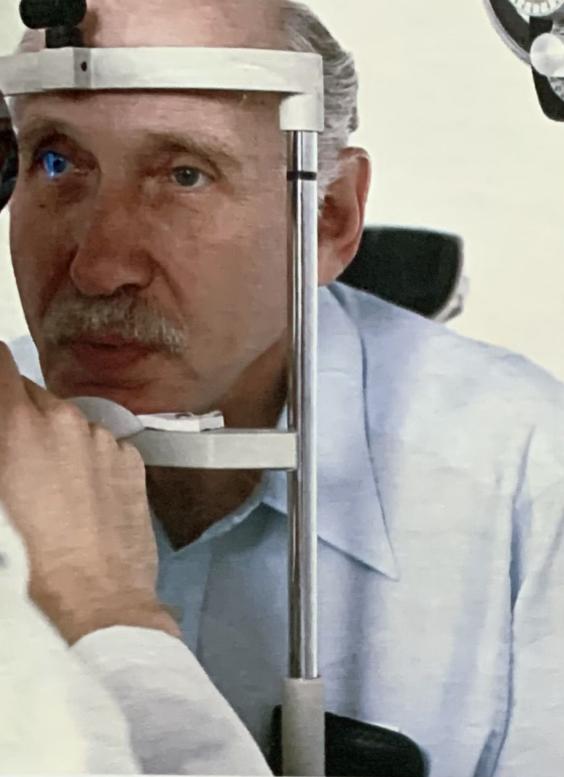
La storia dell'Avastin è singolare. Nato per le metastasi del colon retto, per caso si è rivelato efficace nella maculopatia. Uno dei suoi creatori, Philip Rosenberg, si accorse che pazienti trattati con Ava-

UN SEMPLICE TEST Il diagramma di Amsler rivela l'insorgere della maculopatia in fase iniziale.

Il disegno mostra il bulbo oculare, la cui parete interna è costituita dalla retina. Nel tondo a destra si vede la gemmazione dalla coroide (sotto la retina) di nuovi vasi deboli e a rapido sviluppo. Questi si rompono facilmente comportando la perdita di siero e sangue che distruggono la macula e riducono la visione centrale.



Uno dei primi sintomi della maculopatia umida è la distorsione delle linee dritte. Gli oculisti incoraggiano gli anziani a controllare la vista usando il diagramma di Amsler (sopra): occorre osservarlo attentamente, una volta per ciascun occhio, controllando che le linee non appaiano distorte.



Il 30 per cento
 << dei pazienti
 trattati
 con terapia
 farmacologica
 mostra un
 miglioramento
 della vista.

stin per il cancro, e che erano anche malati di maculopatia, dopo la cura vedevano meglio. Rosenberg lo inoculò per primo in un occhio umano; poi, visti gli ottimi risultati, si iniziò a usarlo in oftalmologia, anche se rischi e benefici non erano del tutto noti. Nel frattempo uno studio dimostrò che, per endovena, procurava solo un lieve aumento della pressione; un altro che, iniettato nell'occhio, non dava effetti collaterali paragonabili a quelli osservati in malati di cancro. La Genentech, l'azienda produttrice, aveva intanto creato un farmaco specifico per la maculopatia, il Lucentis, derivandolo dalla molecola dell'Avastin. Così senza volerlo si trovò con due farmaci in concorrenza, e nel 2006 il *New York Times* titolò: «Genentech contro Genentech».

Su quale puntare, gli esperti hanno pareri diversi. Rizzo e Introini preferiscono il Lucentis: una serie di studi lo rende per loro più sicuro. Ancora più deciso è Paolo Arpa, primario di oculistica al San Gerardo di Monza: «Cattura più facilmente i Vegf, e senza effetti collaterali preoccupanti. È rimborsato sebbene il costo di una dose superi i 1.200 euro».

Cinque studi clinici internazionali su questo farmaco hanno dato buoni risultati. Nel Marina study, su 716 pazienti trattati ogni mese, il 95 per cento ha avuto un miglioramento del visus o è rimasto stabile dopo un anno. Alfonso Giovannini, direttore della clinica oculistica degli

Ospedali riuniti di Ancona, e a capo di ricercatori che studiano l'Avastin su malattie della retina, valuta da caso a caso: «Quando i vasi hanno già riversato sangue e siero, una molecola più piccola come quella del Lucentis penetra meglio».

Luigi Pannarale, oftalmologo della Fondazione M.R. Pannarale, preferisce l'Avastin. «Anche in Usa, è l'anti-Vegf più adoperato. La casa produttrice finanzia studi solo sull'uso del Lucentis, commercializzato per uso oftalmico. Pertanto un ente governativo americano, l'Nih, ha finanziato un'analisi comparativa sull'uso oftalmico dell'Avastin e del Lucentis; i risultati non sono ancora noti».

Se per caso nessuno dei due farmaci dà l'effetto sperato, si usano trattamenti combinati. Giovannini abbina uno steroide, il Dexametazone, e cicli di fotodinamica laser di 40 secondi anziché 80. Pannarale anticipa che verrà messo in commercio un cortisone (triamcinolone) associabile agli anti Vegf. Inoltre è in corso uno studio su un farmaco con azione simile al cortisone ma meno effetti collaterali: «Il Sirolimus (o rapamicina) potrebbe essere efficace sia iniettato nel bulbo sia infiltrato intorno a esso».

Restano due ordini di problemi, avverte Arpa: «Fino a poco tempo fa l'Aifa rimborsava l'Avastin, anche se off label. Ora, con un farmaco specifico come il Lucentis, rimborsa solo quest'ultimo. Ma solo se il paziente ha un visus

superiore a 2 decimi. Un'assurdità: poter vedere un decimo è già tanto per questi pazienti». Il secondo problema è il tempo di attesa. Bisogna agire subito per evitare che la retina sia danneggiata. Invece le liste di attesa superano i 2 mesi. «L'Aifa ha reso la normativa poco snella, aumentando le indagini strumentali obbligatorie» commenta Arpa. Un danno per i malati.

Il futuro prossimo promette bene. Secondo Antonio Palumbo, oculista specialista all'Ospedale di Pinerolo, centro all'avanguardia nella maculopatia, il problema di questi farmaci è che occorrono iniezioni ripetute nel tempo. «Si stanno preparando microcapsule che, iniettate nel bulbo, rilasciano il farmaco lentamente, evitando iniezioni multiple».

Non solo, presto sarà pronta una cura basata su una sola iniezione di un anti Vegf, accoppiata a una radioterapia che elimina i vasi in eccesso. Speranze arrivano anche da un anti Vegf (il Vegf-Trap) che ha terminato la fase 2 dei trial clinici con ottimi risultati nel migliorare l'acuità visiva. Secondo il *British Journal of Ophthalmology*, funzionerebbe anche su pazienti diabetici con edema maculare.

La chirurgia non è per ora praticabile. Due mesi fa giornali inglesi hanno scritto che entro 7 anni sarà possibile impiantare staminali embrionali al posto di quelle danneggiate dalla maculopatia. Però al momento non è stata pubblicata alcuna ricerca su un giornale scientifico che ne abbia valutato metodi e risultati e gli esperti sono scettici. Graziella Pellegrini, biologa dell'Università di Modena, commenta: «Forse uno studio su animali apparirà in tempi brevi. Ma non si sa che cosa accadrebbe nell'uomo. Occorre una valutazione in tempi lunghi».

Attualmente la percentuale di pazienti che non risponde ai farmaci è del 15 per cento. Per loro vivere meglio è possibile. Esistono centri che li aiutano a potenziare la visione periferica: grandi calciatori, come Maradona, si esercitavano con macchine che emettevano segnali luminosi dai lati, e con il tempo sviluppavano la capacità di vedere di fianco per avere il senso del gioco. Allo stesso modo i malati di maculopatia imparano come guardare. Anche con l'aiuto di ausili ottici per vedere la tv od occhiali prismatici per la lettura. ●

<http://blog.panorama.it/hitechescienza>