

## LA TERAPIA CHE NON AGISCE SULLA IOP

Luca **ROSSETTI**

Oculistica - Azienda Ospedaliera San Paolo - Polo Universitario, Milano

Relazione presentata al "2<sup>nd</sup> Siena glaucoma summer school"

81

La terapia del glaucoma si avvale pressoché esclusivamente della riduzione della pressione oculare (IOP); esistono però, almeno potenzialmente, altre forme di trattamento cioè quella diretta alla protezione delle cellule ganglionari (ossia la neuro protezione) e quella che serve ad aumentare il flusso ematico alla testa del nervo ottico. Entrambe queste terapie, pur avendo un razionale basato su risultati di studi sperimentali, non hanno ancora avuto una dimostrazione di efficacia sul paziente glaucomatoso. Si parla di neuro protezione del glaucoma fondamentalmente per 2 motivi. Da una parte le rinnovate conoscenze sull'eziopatogenesi del glaucoma hanno di fatto messo in evidenza una serie di analogie tra questa malattia ed altre patologie neurodegenerative come ad esempio la malattia di Alzheimer, il Parkinson o la sclerosi laterale amiotrofica; una seconda ragione nasce dall'insoddisfazione rispetto alle terapie disponibili, soprattutto per alcuni pazienti. Vedendo il problema dalla parte del clinico, pur riconoscendo con estremo interesse tutte le teorie su cui si basano queste forme "alternative " di terapia, devo ribadire che quando trattiamo un

paziente dobbiamo applicare quelle che sono le regole della medicina basata sull'evidenza e sottoporre i pazienti a trattamenti solo e soltanto dopo che delle sperimentazioni controllate adeguatamente condotte ne abbiano inconfutabilmente dimostrato l'efficacia in quella data condizione.

Se andiamo a cercare che cosa si trova in letteratura sulla neuro protezione troviamo una quantità enorme di lavori, ma quando invece cerchiamo le sperimentazioni cliniche controllate sulla neuro protezione nel glaucoma abbiamo soltanto 4 citazioni. Il fallimento del trial sulla memantina, nonostante un ingentissimo investimento di risorse, ha ribadito la difficoltà dell'esecuzione di studi clinici in questo campo e certamente non incoraggerà altre sperimentazioni a cuor leggero. Però il campo rimane ancora di massimo interesse perché trattare una malattia neurodegenerativa con delle sostanze che vanno a proteggere le cellule che vanno incontro a degenerazione è sicuramente da tenere in ampia considerazione ed è giusto, come propone il Prof Osborne in un suo recente editoriale, non abbandonare questa strada.

fig. 1

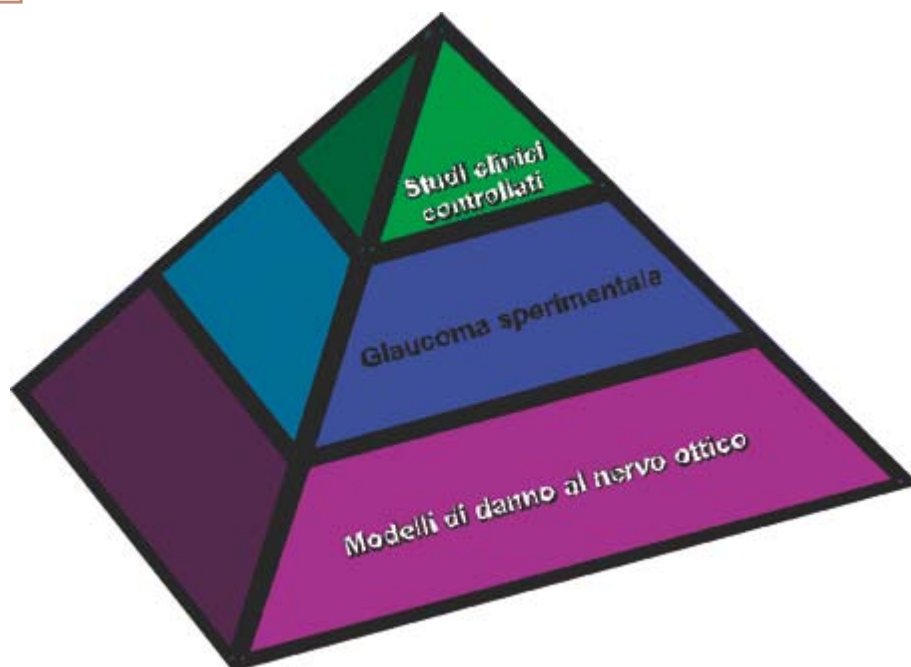


fig. 1  
Livelli di  
evidenza per la  
neuroprotezione.

Qui brevemente vi riassumo tutti i meccanismi che sono stati proposti come possibili meccanismi nella patogenesi del glaucoma e quindi che diventano automaticamente dei bersagli per una possibile terapia neuro protettiva, e li vediamo molto rapidamente uno per uno. Cominciamo con il modello dell'eccitotossicità. Quello su cui si basava l'introduzione della memantina, ossia a partire da un insulto ischemico o meccanico (per esempio il baro trauma), si determinava la liberazione di glutammato; il glutammato in eccesso attivava un determinato recettore che causava l'ingresso di calcio all'interno della cellula, la quale moriva e a sua volta liberava altro glutammato riattivando il ciclo. Questa teoria dava il via allo sviluppo di molecole come la memantina che sono sostanze che vanno a bloccare il recettore coinvolto (NMDA). Quando è stimolato in eccesso, e soltanto quando è

stimolato in eccesso, la memantina è in grado di bloccarlo impedendo l'ingresso di calcio all'interno della cellula che quindi non va incontro ad apoptosi. C'è tutta una serie di evidenze sperimentali che indicano che la memantina potenzialmente funziona. Uno degli studi che mi piace citare è quello fatto dal gruppo di Weinreb a San Diego: in un modello animale che utilizzava dei primati, veniva indotto un glaucoma: la memantina proteggeva le scimmie sia da un punto di vista morfologico (evidenziato a livello dello strato delle fibre nervose e del corpo genicolato laterale) sia funzionale (sui PEV). Quindi c'erano sicuramente delle grosse aspettative su questo farmaco grazie ad una serie di lavori sperimentali molto promettenti. La disfunzione mitocondriale. Lavori sperimentali sul glaucoma indotto hanno dimostrato che un danno ai mitocondri poteva essere alla base dell'attivazione dell'apoptosi, quindi

**Tabella 1** Validazione di un farmaco neuroprotettore

<input checked="" type="checkbox"/>	Si lega ai recettori della retina
<input checked="" type="checkbox"/>	I recettori mediano la sopravvivenza
<input checked="" type="checkbox"/>	Raggiungono concentrazioni utili a livello retinico
<input checked="" type="checkbox"/>	È efficace negli studi clinici controllati

anche da qui una nuova prospettiva per il trattamento.

Un'altra teoria riguarda l'aggregazione e deposizione di materiale proteico, come la beta-amiloide: dei modelli sperimentali di glaucoma avevano infatti trovato che c'era deposito a livello delle cellule ganglionari di materiale beta-amiloide. Una cosa analoga a quello che succede per esempio nella malattia di Alzheimer, e questo suggeriva, anche qui, tutta una serie di possibilità terapeutiche che andavano dall'inibizione dell'enzima  $\beta$ -secretasi, a terapie con anticorpi anti-beta-amiloide, e Congo red. Nessuna di queste sostanze mi risulta sia stata fin'ora utilizzata in un clinical trial.

Lo stress ossidativo. A questo proposito abbiamo una ricca produzione scientifica su modelli animali. Esiste anche uno studio clinico che utilizza la ginkgo biloba, potente antiossidante, che ha dato risultati potenzialmente incoraggianti. C'era in qualche modo anche una conferma clinica del potenziale effetto di questa sostanza.

Abbiamo già visto poi il ruolo del copaxone e penso che tutti noi abbiamo in mente il lavoro sperimentale svolto dal gruppo della Schwartz in Israele. Però fin'ora, come ci ha detto molto bene il Prof. Gandolfi, gli studi controllati preliminari hanno riportato risultati abbastanza deludenti.

Infine i modelli di deprivazione di neurotrofine. Alcuni di questi

coinvolgevano farmaci come la brimonidina, e quindi recettori di tipo alfa adrenergico, e per questa sostanza c'è una grossa evidenza a livello sperimentale.

Perché è così difficile dimostrare l'efficacia della neuro protezione? Perché se da una parte ci sono tutta una serie di requisiti formali e sperimentali che sono più facilmente "soddisfabili", come quello che il farmaco deve legarsi ai recettori retinici oppure che se utilizzo un dosaggio clinico giusto questo deve raggiungere sufficienti concentrazioni... ma l'ultimo punto, che è quello che serve a noi che facciamo gli oculisti, manca: vedete, abbiamo messo una X qua perché nessuno studio fin'ora, concepito come uno studio per curare il glaucoma, è risultato positivo.

Qui secondo me c'è un punto fondamentale da chiarire, ovvero la distinzione fra studi di fase II e studi di fase III. Un conto è dimostrare che una sostanza ha un possibile ruolo sulle cellule ganglionari, e questo è piuttosto "facile" da fare (o almeno così sembra se si guarda la pletora di studi pubblicati), mentre un altro conto è realizzare un farmaco che effettivamente serva al clinico che cura il glaucoma. Capite bene che sono due cose completamente diverse, che richiedono investimenti estremamente diversi. Infatti da una parte abbiamo studi pilota che rispondono al primo quesito, abbiamo

studi che testano le ipotesi, senza un calcolo delle dimensioni del campione, e sono studi, da un punto di vista della concezione, piuttosto semplici, e molto spesso dimostrano degli effetti sorprendentemente grandi.

Lo studio sulla brimonidina che è stato presentato all'ARVO dal Prof. Stefano Gandolfi: il disegno è molto intelligente perché alla brimonidina è stato confrontato il laser, la trabeculoplastica, che non ha effetti se non sulla pressione dell'occhio.

La pressione andava meglio dopo il laser rispetto a dopo la brimonidina, ma se andiamo a vedere cosa succedeva alla progressione del campo visivo vediamo che la brimonidina aveva un effetto significativamente superiore rispetto alla trabeculoplastica. Giustamente gli autori concludevano dicendo che l'effetto della brimonidina non poteva essere spiegato soltanto con la riduzione della pressione, se no ovviamente l'avremmo visto anche dopo la trabeculoplastica.

Uno studio che ci mostra dei risultati così importanti deve giustamente essere anche confermato da uno studio più grande, e questo studio c'è, è il LoGTS, uno studio multicentrico americano, che confronta il Timololo con la brimonidina nel ridurre la progressione in pazienti con glaucoma a bassa pressione. I risultati di questo studio sono ancora in corso di pubblicazione.

Quali sono i problemi alla base della difficoltà della dimostrazione dell'efficacia della neuro protezione.

Un primo problema è comune a tutta la medicina "translazionale", e cioè

quando devo tradurre un modello animale sull'uomo, incontro grosse difficoltà legate, prima di tutto, alle tempistiche: il glaucoma sperimentale crea condizioni per l'occhio che sono diversissime rispetto a quelle che si verificano nel glaucoma umano, sono di fatto due malattie assolutamente non confrontabili. Poi ci sono i rapporti di scala: riuscire a tradurre le condizioni relative ad un topolino in scala umana è molto complicato. La scelta di un modello appropriato è fondamentale e modelli diversi di glaucoma hanno dimostrato risultati spesso molto diversi. Oltretutto c'è proprio un concetto di natura matematica che ci dice che i modelli tendono a comportarsi in maniera caotica.

Concludendo su questo argomento: esiste evidenza che alcune sostanze sono in grado di proteggere le cellule ganglionari. Però ad oggi mancano delle prove convincenti che queste sostanze possano essere utilizzate in maniera efficace nel glaucoma. Forse dovremmo disegnare gli studi sulla neuro protezione in maniera diversa, e forse un miglior disegno del trial sulla memantina avrebbe dato delle risposte completamente diverse. Però uno dice, giustamente, "forse" perché questo non è stato fatto e quindi non possiamo saperlo.

E attenzione ai rischi che si corrono utilizzando certe sostanze, perché se i farmaci hanno tutta una serie di controlli, cosa succede per le sostanze che non sono farmaci? Vitamine, antiossidanti... si dice: "male non fanno". Se nessuno ha fatto un trial non lo sappiamo se è così, allora attenzione all'adozione di sostanze

che non siano verificate e testate. E infatti questa meta-analisi pubblicata un paio di anni fa metteva in guardia medici e pazienti sulla pericolosità di usare delle sostanze cosiddette di medicina complementare o di medicina alternativa, che non sono sottoposte ai controlli e di tutto l'iter che vale per i farmaci convenzionali.

Concludo brevemente sulla questione aumento del flusso - protezione vascolare nel glaucoma. Il Prof. Luciano Quaranta prima e la Dott.ssa Teresa Rolle poi ci hanno fatto vedere come, sicuramente, nel glaucoma la componente vascolare sia importante. Questo è stato dimostrato da studi piccoli, grandi, epidemiologici, case report eccetera. Ma quando parliamo di trattamento efficace per il glaucoma, siamo nella stessa situazione della neuro protezione. Ci sono molti studi che dicono che un dato trattamento può migliorare, ad esempio, la velocità del flusso, ma che cosa voglia dire "velocità del flusso" su un paziente che ha il glaucoma, questo non è ancora noto e dovrebbe essere argomento di un altro studio.