

**RANIBIZUMAB PER USO INTRAVITREALE ED EVENTI TROMBOEMBOLICI E STROKE**

Il Ranibizumab (Lucentis) è un frammento di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro tutte le isoforme del fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A). Il farmaco è indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD) e viene somministrato per via intravitreale.

Nella RNF sono presenti in totale 8 segnalazioni di reazioni avverse da ranibizumab, di cui 6 riguardanti eventi di tipo sistemico. Gli eventi sistemici, di cui nessuno con esito fatale, sono i seguenti: stroke ischemico (3 casi), infarto intestinale (1), infarto miocardico (1), crisi ipertensiva (1). Nei tre casi di stroke, uno dei quali presumibilmente preceduto da un episodio ipertensivo, i pazienti hanno manifestato l'evento da 1 a 3 mesi dopo l'inizio del trattamento con ranibizumab. Due pazienti avevano una storia di pregresso stroke. Nel caso dell'infarto intestinale, l'evento derivato da trombosi arteriosa mesenterica è comparso alla terza somministrazione del farmaco. L'infarto miocardico si è verificato in un uomo di 77 anni dopo sei mesi di terapia con ranibizumab.

Nel database dell'OMS, su 1085 report pervenuti per il ranibizumab, 123 riguardano incidenti cerebrovascolari, inclusi infarto cerebrale (30 casi), stroke emorragico (4) ed ischemia cerebrale (2). Sono stati inoltre segnalati casi di infarto miocardico (33), trombosi venosa profonda (19), trombosi (10) e svariati altri eventi tromboembolici (es. stenosi aortica, embolia periferica).

La sicurezza e l'efficacia clinica di Lucentis nel trattamento della AMD neovascolare erano state valutate nella fase pre-marketing in tre studi randomizzati, in doppio cieco, verso sham- o controllo attivo. In questi studi erano stati osservati con maggiore frequenza eventi tromboembolici arteriosi nel braccio di trattamento con ranibizumab, sebbene la differenza dai controlli non fosse statisticamente significativa [1-2]. La potenza di questi studi non era comunque adeguata per individuare piccole differenze di rischio.

I dati successivi dello studio SAILOR indicano che esiste una incidenza più elevata di stroke nel gruppo dei trattati con ranibizumab alla dose di 0,5 mg rispetto al gruppo in terapia con il dosaggio di 0,3 mg. Tale differenza non statisticamente significativa aumenta nei pazienti con storia di stroke o pregresse aritmie [3]. Alcune evidenze suggeriscono che l'AMD di per sé rappresenti un fattore di rischio per patologie

cardiovascolari o stroke [4]. Ciò rinforza la necessità di porre molta cautela nell'uso a lungo termine di farmaci anti-VEGF.

La scheda tecnica del farmaco descrive un rischio esclusivamente teorico di eventi tromboembolici arteriosi, affermando inoltre che le concentrazioni sieriche di ranibizumab dopo uso intravitreale sono generalmente basse e non sufficienti ad inibire il VEGF circolante.

L'inibizione cronica del VEGF danneggia alcune funzioni essenziali del fattore di crescita, come la formazione di circoli collaterali nel miocardio ed in altri tessuti. È stato ipotizzato che l'inibizione del VEGF-A alteri l'espressione regolata di geni pro-infiammatori promotori di un processo degenerativo arteriovascolare risultante in trombosi [5].

L'assorbimento sistemico degli inibitori del VEGF usati per via intravitreale dovrebbe essere limitato. Esiste però la possibilità che tali farmaci nel lungo termine possano saturare il VEGF circolante causando stroke o eventi cardiovascolari.

I medici dovrebbero essere consapevoli che la AMD neovascolare potrebbe favorire l'insorgenza di eventi cardiovascolari. Sarebbe importante determinare se le terapie anti-VEGF rappresentino un rischio aggiuntivo per la comparsa di tali eventi. Dai dati attuali, sembrerebbe che il rischio associato a ranibizumab si evidenzi per alti dosaggi del farmaco e nei pazienti con storia di stroke o aritmie [5]. Dati aggiuntivi sono attualmente necessari per stabilire l'eventuale associazione tra ranibizumab ed eventi tromboembolici o stroke.

#### *Bibliografia*

1. Csaky K, Do DV. Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol* 2009;148:647-56
2. Gillies MC, Wong TY. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007; 356:748–9.
3. David S. Boyer et al. A Phase IIIb Study to Evaluate the Safety of Ranibizumab in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1731–9.
4. Wong TY. Age-Related Macular Degeneration. Why Should Stroke Physicians Care? *Stroke*. 2010;41:575-6.
5. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280:C1358-66.