

Edema Maculare

Diabetico: L'Intrattabile ?



Fabrizio Camesasca
Paolo Vinciguerra

UOC Oculistica

IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Responsabile: Dott. P. Vinciguerra

Rozzano - Milano



CMO CONGRESSI
MEDICI
OCULISTI

SOT Società Oftalmologica Italiana

Società Oftalmologica Italiana
11° CONGRESSO INTERNAZIONALE
Milano, 15-18 maggio 2013 - MiCo

...dove si incontrano i protagonisti dell'oftalmologia

*Non ho interessi economici
pertinenti la relazione*

Edema Maculare Diabetico

- Definizione – DME (DME) DMSME
- Epidemiologia
- Trattamento
 - Laser
 - Anti VEGF: Trial Clinici
 - Triamcinolone
 - Farmacotecnologia
 - Vitrectomia
- Conclusioni

DME: Definizione

■ ETDRS:

- **Ispessimento** della retina ai/entro 500 μm dal centro della macula
- **Essudati** duri ai/entro 500 μm dal centro della macula se associato a ispessimento della retina adiacente (CSME)
- Zona/e di ispessimento retinico di 1 DD o più, con una parte entro 1 DD dal centro della macula
- Compare nelle zone che presentano **microaneurismi** (MA)

■ OCT: spessore della fovea in μm

- Può diagnosticare gliosi iniziale, cisti maculari, edema a livello dello strato di Henle

■ FAG: essenziale per estensione, allargamento FAZ

DME: Epidemiologia

- 439 milioni di diabetici nel 2013 (WHO)
- DME: la causa più frequente di perdita del visus in pazienti con NPDR
- Circa 50.000 persone negli U.S.A.
- In circa il 20% dei diabetici di tipo I e tipo II
- Connesso alla durata del diabete
- Non trattato: >50% pz perde più di due linee VA entro due anni

DME: Fisiopatologia

- Il leakage è la conseguenza della aumentata permeabilità vascolare attorno ai MA
 - Rottura della BER secondaria a perdita di periciti ed anomalità della membrana basale causate da:
 - Iperglicemia cronica
 - Rilascio di fattori come **VEGF**, conseguenza dell'ischemia maculare

DME – Trattamento

- **ETDRS:** è ancora lo studio di riferimento
- DME clinicamente significativo (CSME) ha alta probabilità di generare un calo visivo, e quindi va trattato indipendentemente dal visus

ETDRS Report no.1, Arch Ophthalmol 1985
ETDRS Report no.2, Ophthalmology 1987

DME – Terapia Laser

- **ETDRS:**
- La prima linea di trattamento è il **laser** focale/a griglia nelle aree dei MA e di leakage
- Trattamento focale dei singoli microaneurismi associati con leakage alla FAG
- Trattamento a griglia nelle aree di leakage diffuso
- Spot molto leggeri che inducono un cambiamento di colore appena percettibile (50 μ , restando a 500 μ dalla fovea)

DME – Terapia Laser

- **ETDRS:**
- Trattamento laser focale/a griglia riduce il rischio di calo moderato del visus (>3 linee VA o 15 lettere) del **50%**
- Ai 3 aa il rischio di calo moderato del visus in pazienti con edema foveale o perifoveale è del 24% nel gruppo di controllo e del 12% nel gruppo trattato con griglia laser
- Solo il **2%** dei trattati mostrava **miglioramento** del visus di 3 o più linee di acuità visiva

DME – Trial Clinici

- L'esame dei risultati dei trial clinici fornisce risposte affidabili, anche se a volte contraddittorie, sull'efficacia dei vari trattamenti, singoli o combinati

DME – Terapia Intravitreale

Inibitori del VEGF

- Bevacizumab (Avastin)
- Ranimizumab (Lucentis)
- VEGF è tra i principali agenti di DME – promuove leakage
- Obiettivo: ridurre la permeabilità vascolare

Restore

- Studio randomizzato di fase 3, 12 mesi
- Ranimizumab vs. Ranimizumab/Laser, 345 pts.
- Tre iniezioni consecutive di ranimizumab, poi PRN
- Risultati: rapido miglioramento iniziale sia con Ranimizumab singolo o in combinazione con laser
- Terapia con ranimizumab superiore al laser

DRCR.net

- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
- Valutare efficacia e sicurezza di:
 1. Sham + laser per il trattamento di DME confrontato con
 2. 0.5 mg ranimizumab + laser immediato (7 gg)
 3. 0.5 mg ranimizumab + laser tardivo (24 sett)
 4. 4 mg triamcinolone + laser immediato (7 gg)

DRCR.net, Arch Ophthalmol 2009

DRCR.net - Ophthalmology 2010

fabrizio@comesasca.com

DRCR.net - Risultati

- A due anni ranimizumab + laser immediato o tardivo ha portato a miglior risultati all'OCT e VA rispetto a laser singolarmente,
- Triamcinolone non si è dimostrato superiore al solo laser

DRCR.net, Arch Ophthalmol 2009

DRCR.net - Ophthalmology 2010

fabrizio@comesasca.com

DRCR.net - Risultati

- Il trattamento con ranimizumab/laser va ripetuto ogni mese sinchè l'edema migliora o sino al recupero di un normale spessore retinico
- Il trattamento va ripreso in caso di peggioramento
- Rigorosa aderenza al protocollo di ritrattamento difficile nella pratica clinica
- Pz con visus $\leq 5/10$
- Pseudofachia: ininfluyente

DRCR.net, Arch Ophthalmol 2009

DRCR.net - Ophthalmology 2010

DME – Ranimizumab - Altri Studi

- **RIDE, RISE**
- Due studi randomizzati paralleli di fase 3, 24 mesi
- Ranimizumab 0.3 mg, 0.5 mg, sham
- Risultati: il trattamento ha sempre migliorato il visus in pz con DME, ridotto l'edema
- Non identificati rischi significativi
- **READ 3**
- Ranimizumab 0.5 mg, 2.0 mg (dose elevata)
- 12 mesi: 2.0 mg necessitano meno iniezioni (trend), risultato comparabile

DME – Bevacizumab

- BOLT
- Pan-American Collaborative Retina Study Group
- Retrospektivo
- 1.25 mg o 2.5 mg bevacizumab (IVB) + grid laser (GLP) oppure
- 1.25 mg o 2.5 mg bevacizumab
- GLP
- Risultati: a due anni IVB 1.25 mg o 2.5 mg +/- GLP portano a miglioramento della BCVA

DME – Terapia Intravitreale

Steroidi

- **Triamcinolone acetato.**
 - Riduce la rottura della BER
 - Riduce infiammazione, leucostasi, soppressione produzione VEGF
 - Utilizzato per il trattamento del DME refrattario al trattamento laser
 - Costo contenuto
 - DRCR.net confronta anche:
 - Trattamento laser ETDRS standard focale/a griglia
 - Triamcinolone acetato intravitreale (1 e 4 mg)
 - 2 aa FUP: laser più efficace e con meno effetti collaterali

DRCR.net, Arch Ophthalmol 2009

fabrizio@comesasca.com

DME – Terapia Intravitreale Steroidi

- Studio **FAME**
- Iluvien (impianto di fluocinolone) 0.23 µg/die
- Durata del farmaco: 36 mesi
- Randomizzato, 36 mesi
- Iluvien a bassa dose comporta un miglioramento della BCVA dopo 3 settimane
- 62% non hanno richiesto farmaci antiglaucoma
- 80% dei pazienti senza cataratta hanno sviluppato cataratta, con 74.9% sottoposti ad intervento

DME – Farmacotecnologia

- Impianti biodegradabili.
 - Ozurdex
- Impianti nonerodibili.
 - Medidur
 - Retisert (fluorocinolone acetone)
 - Durata 36 mesi
 - Progettato per le uveiti posteriori

DME – Svantaggi

- **Laser:**
 - Scotomi permanenti
- **Anti VEGF:**
 - Impegno del medico e del paziente
 - Costo elevato
- **Steroidi:**
 - Effetti collaterali

DME – Vitrectomia

- Vitrectomia + ERM peeling + ILM peeling
- Dopo intervento lo spessore foveale diminuisce ed il visus aumenta
- Elimina una ILM alterata, sempre più spessa, che può generare trazione nel tempo
- Elimina i fattori infiammatori e VEGF (vitreoschisi), migliora ossigenazione retinica

DME – Vitrectomia

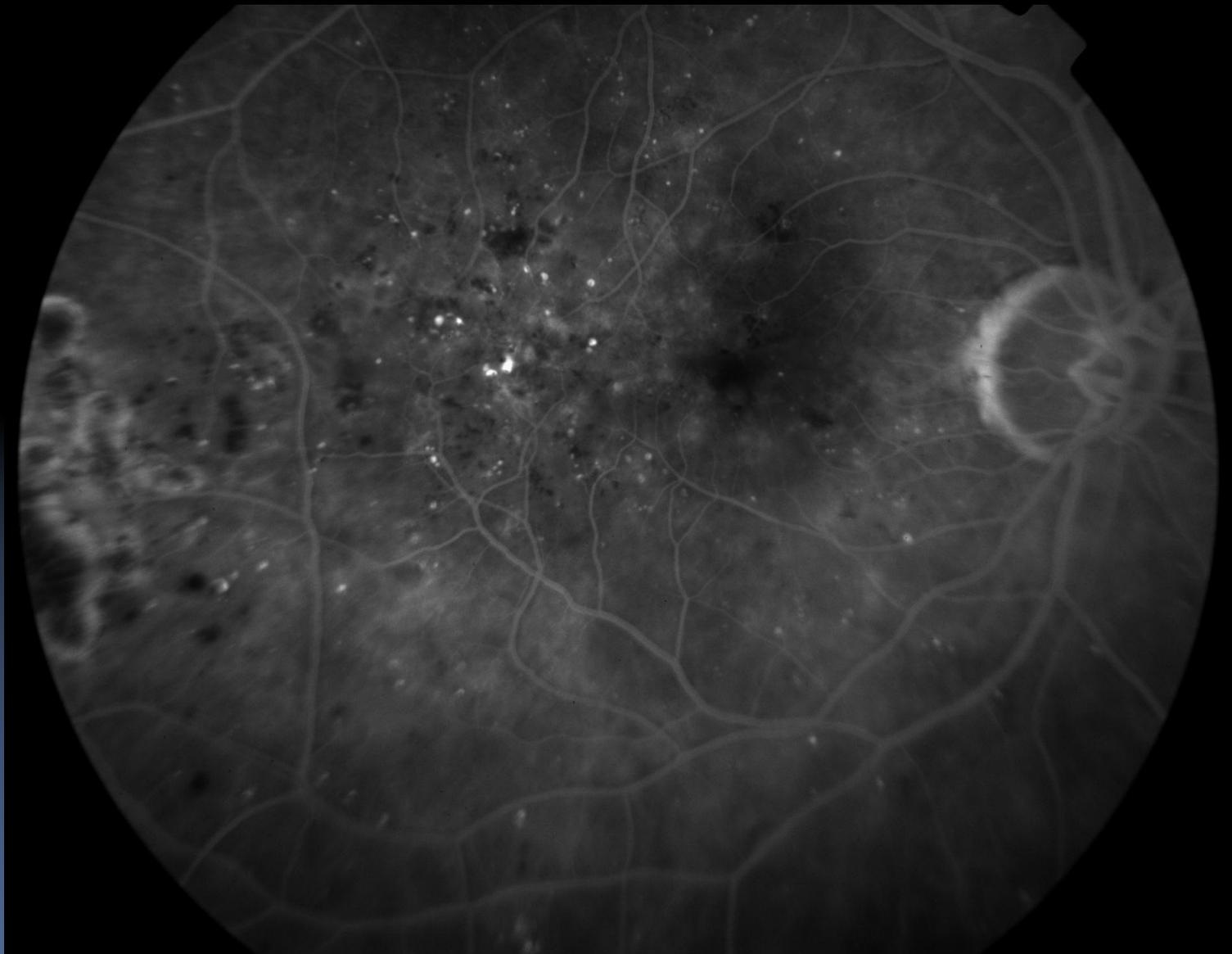
- Quali occhi hanno maggior probabilità di migliorare ?
 - DME da poco tempo
 - Ischemia maculare assente o ridotta
 - Laser scarso o assente
 - Non essudati duri
 - Trazione vitreale e/o trazione epiretinica (tangenziale, anteroposteriore) (no PVD)
 - Occhi con edema refrattario a terapia e senza trazione hanno meno probabilità di migliorare.

AAO Retina Subspecialty Day - 2012

DME – Conclusioni

- Trattamento laser focale/griglia: DME focale
- Anti-VEGF ranimizumab 0.3 mg (FDA)
- Iniezioni mensili...sino a quando ?
- Bevacizumab: efficace
- Trazione: vitrectomia
- Accurata osservazione IS/OS allo spectral domain OCT
- Steroide: pseudofachici, DME cronico

Adattare il trattamento al caso



Grazie per L'Attenzione !