

# 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) DCSME
- Epidemiologia
- Trattamento
  - Laser
  - Anti VEGF: Trial Clinici
  - Triamcinolone
  - Farmacotecnologia
  - Vitrectomia
- Conclusioni

# DME: Definizione

- **ETDRS:**
  - **Ispessimento** della retina ai/entro 500  $\mu\text{m}$  dal centro della macula
  - **Essudati** duri ai/entro 500  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$ 
  - 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 203 (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 $\mu$ , restando a 500  $\mu$  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](mailto: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](mailto: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](mailto: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

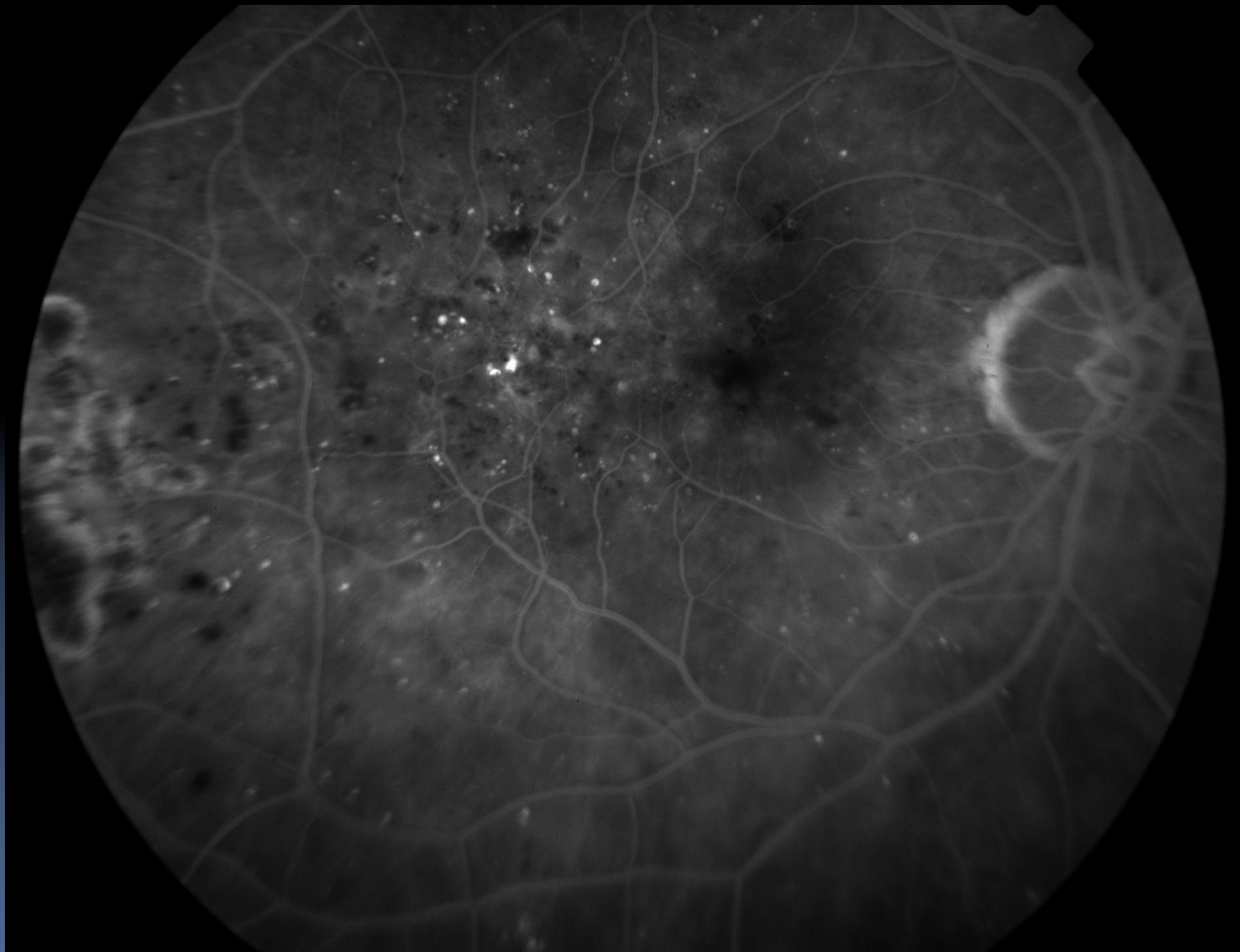
- Quali occhi hanno maggior probabilità di migliorare ?
  - DME da poco tempo
  - Ischemia maculare assente o ridotta
  - Laser scarso o assente
  - Non essudati duri
  - Trazione vitreale e/o trazione epiretinica (tangenziale, anteroposteriore) (no PVD)
  - Occhi con edema refrattario a terapia e senza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