

# Farmaci biologici ed edema maculare diabetico

Prof. Giovanni Calabria  
Università di Genova

# Edema maculare diabetico

- L'edema maculare diabetico si osserva in entrambe le forme di diabete (tipo I e II) e costituisce **la causa più comune di perdita della funzione visiva nei pazienti diabetici.** L'edema maculare diabetico viene solitamente classificato in due sottotipi: **focale e diffuso.** Recentemente è stata proposta la suddivisione in due tipi a diversa patogenesi e prognosi: **vasogenico e trazionale**

# Edema maculare diabetico: prevalenza

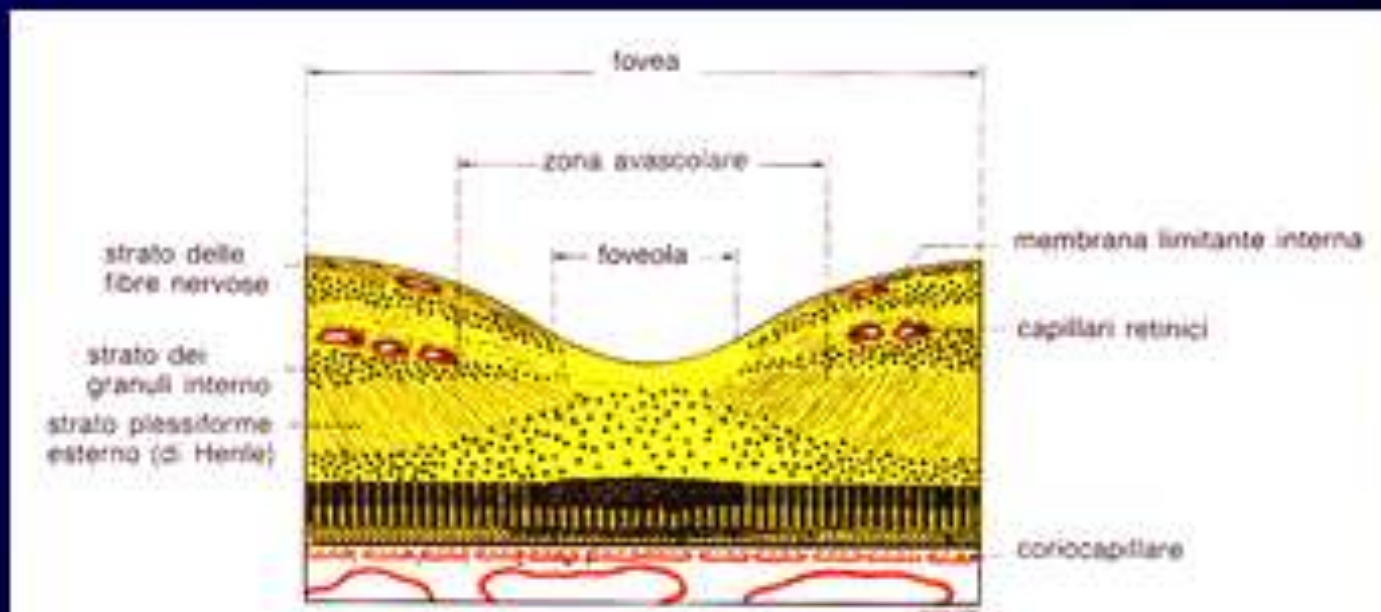
- La percentuale di occhi con edema maculare è del 3% nei casi con retinopatia non proliferante di grado lieve, del **38% nei casi con retinopatia non proliferante** di grado moderato-severo, del **71% nei casi con retinopatia proliferante**. L'edema maculare insorge più precocemente nei pazienti con diabete di tipo II. Tra i pazienti con diabete di tipo I è inusuale l'insorgenza di edema maculare prima degli 8 anni di durata del diabete.

# Edema maculare diabetico: predisposizione anatomica

- La predilezione della regione maculare all'edema è la conseguenza dei deboli legami della fibre di connessione interna nello strato di Henle, che consente l'accumulo del fluido che fuoriesce dai capillari retinici perifoveali. Contribuisce inoltre il fatto che in corrispondenza della fovea non sono presenti le cellule del Muller. Si possono formare spazi cistoidi a disposizione radiale intorno al centro maculare, in genere apprezzabili all'esame biomicroscopico del fondo oculare.

## Retina: anatomia topografica

- Fovea: depressione della superficie retinica interna al centro della macula, diametro di 1.5 mm
- FAZ: 250-600  $\mu\text{m}$
- Foveola: zona più sottile della retina priva di cellule gangliari e costituita esclusivamente da coni



# Epidemiologia

## Retinopatia Diabetica

---

- Prevalenza trascurabile nei giovani con durata del diabete <5 anni e in età prepubere

Diagnosi di diabete dopo i 30 anni

- 20% dopo 5 anni
- 40-50% dopo 10 anni
- 90% dopo 20 anni

The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 102, 520-526, 1984 and Arch Ophthalmol 102, 527-533, 1984.

# Epidemiologia

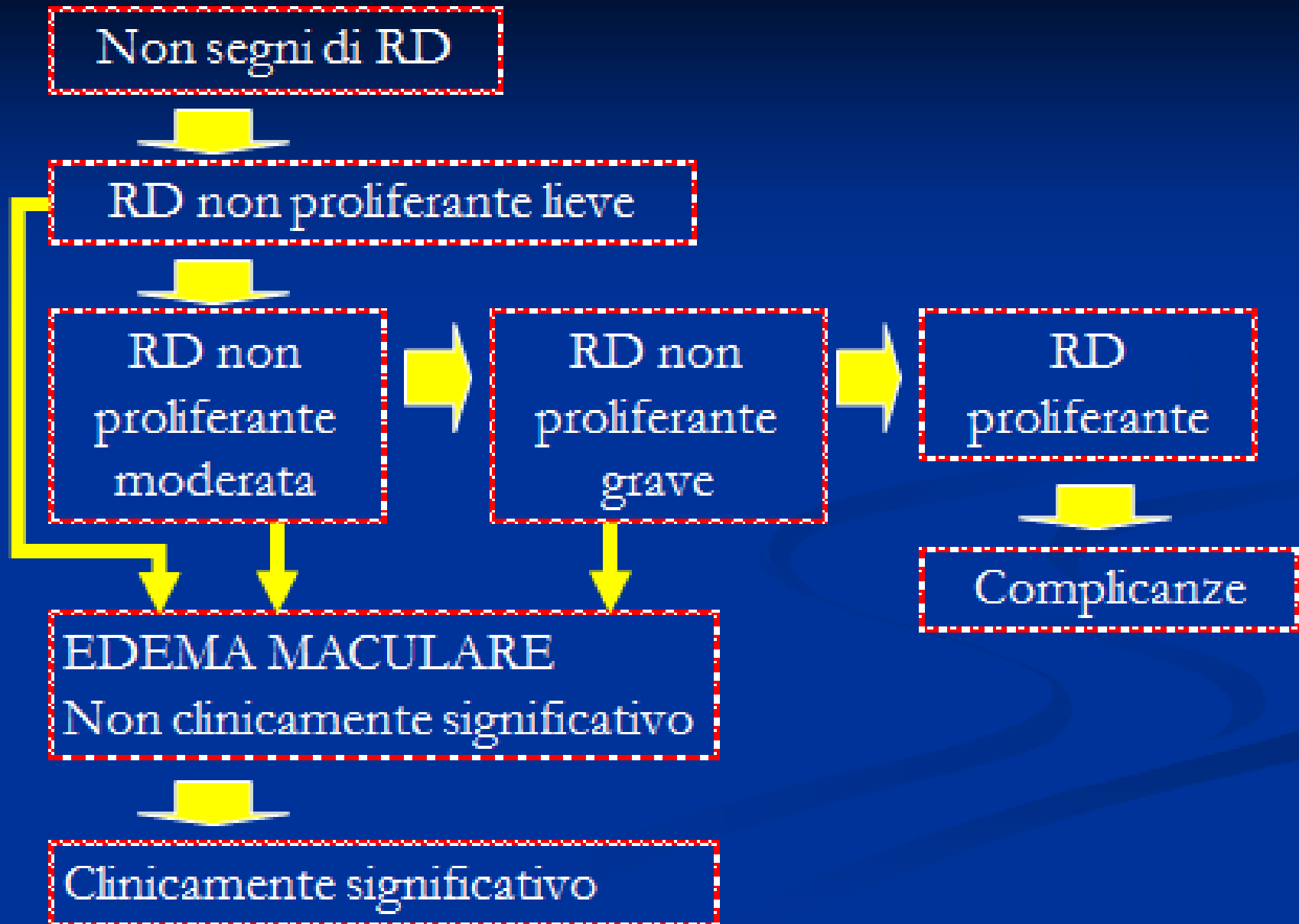
## Retinopatia Diabetica

---

- Prevalenza complessiva della RD 34,6%
- Prevalenza della RD proliferante 6,96%
- Prevalenza edema maculare diabetico 6,81%

Yau J et al on behalf of the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care. 35, 556-564, 2012.

# Classificazione della Retinopatia diabetica RD



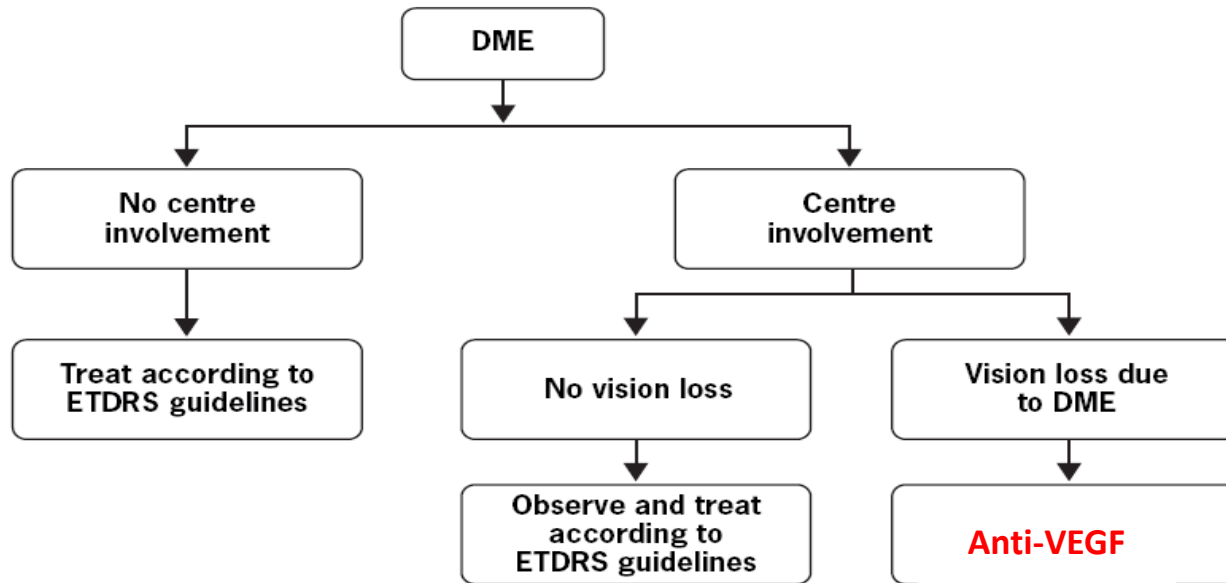


# DME Subtypes

|                       | Vasogenic                                 | Non-Vasogenic                                 | Mixed                               | Tractional                                  |
|-----------------------|---|---|-------------------------------------|---|
| Frequency             | 63%<br>(116/184)                          | 24%<br>(44/184)                               | 7%<br>(13/184)                      | 6%<br>(11/184)                              |
| Mean BCVA<br>(LogMAR) | 0.43                                      | 0.47  | 0.46                                | 0.64  |
| Mean CRT              | 458                                       | 467   | 454                                 | 483   |
| % < 300µm             | 22% of whole<br>Vasogenic DME<br>(26/116) | 7% of whole Non-<br>Vasogenic DME<br>(3/44)   | 0%                                  | 9% of whole Non-<br>Vasogenic DME<br>(1/11) |
| % 300 to 400µm        | 22% of whole<br>Vasogenic DME<br>(25/116) | 25% of whole Non-<br>Vasogenic DME<br>(11/44) | 30% of whole<br>Mixed DME<br>(4/13) | 0%  |
| % within 400 µm       | 44% of whole<br>Vasogenic DME<br>(51/116) | 32% of whole Non-<br>Vasogenic DME<br>(14/44) | 30% of whole<br>Mixed DME<br>(4/13) | 9% of whole Non-<br>Vasogenic DME<br>(1/11) |

DME subtypes frequency from 184 consecutive pts requiring examination in a tertiary centre

# Treatment Algorithm for DME According to Centre Involvement



## Summary of ETDRS guidelines

- 1) Focal photocoagulation** treatment of individual microaneurysms that fill with fluorescein and/or leak, as well as other points of leakage such as intraretinal microvascular abnormalities or short capillary segments.  
*Optional:* Treatment of microaneurysms (or punctate haemorrhages) <125 µm in longest diameter that did not fill with fluorescein; leaks within haemorrhages; treatment of microaneurysms or other focal points of leakage in the retina further than 2 DD from the centre of the macula.  
*Avoid:* Treatment of nerve fibre layer retinal haemorrhage (flame or splinter haemorrhage) and blot haemorrhage >125 µm in size.
- 2) Grid laser** treatment of areas of thickened retina showing diffuse fluorescein leakage and/or capillary dropout.

# Current Treatment Options for DME

- Laser Treatment
  - Conventional Grid/Focal Laser
  - Light Laser
  - Sub-threshold Laser Treatment
  - Pascal/NAVILAS Photocoagulation
- Steroids
- Anti-VEGF
- Combined Therapies

# Therapy with anti-vascularendothelial growth factor (anti-VEGF)

- Diabetic macular oedema (DMO) is a common complication of diabetic retinopathy.
- The retina at the macula thickens and this can cause gradual loss of central vision.
- Although grid or focal laser photocoagulation has been shown to reduce the risk of visual loss in DMO or clinically significant macular oedema (CSMO), visions rarely improved.
- Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) modalities has been proposed for improving vision in people with DMO.
- Anti-VEGF drugs are delivered by an injection in the vitreous cavity of the eye.

# Anti-VEGF Drugs

- Ranibizumab
- Bevacizumab
- Pegaptanib
- VEGF-Trap

# IL VEGF fattore di crescita endoteliale

- Il fattore di crescita endoteliale (VEGF) è prodotto dalle cellule endoteliali vascolari, dai periciti, dall'epitelio pigmentato retinico come conseguenza dell'ipossia. Il VEGF aumenta la permeabilità vascolare attraverso specifici legami con recettori sulle cellule endoteliali vascolari. Il leakage di fluido proveniente dai vasi è la conseguenza della lassità delle giunzioni strette endoteliali

# Lucentis Ranibizumab

## **Ranibizumab (Lucentis, Genentech, Novartis)**

Il ranibizumab è un frammento anticorpale umanizzato monoclonale anti-VEGF e viene somministrato per via intravitreale

E' il più studiato e il più «approvato»

# Avastin Bevacizumab

Il bevacizumab in commercio con il nome Avastin, della Genentech/Roche è un farmaco che blocca la crescita di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi). È usato per il trattamento di varie forme tumorali, tra cui quelli del colon-retto, del polmone e del rene, e in alcune malattie degli occhi.

**E' il più economico**



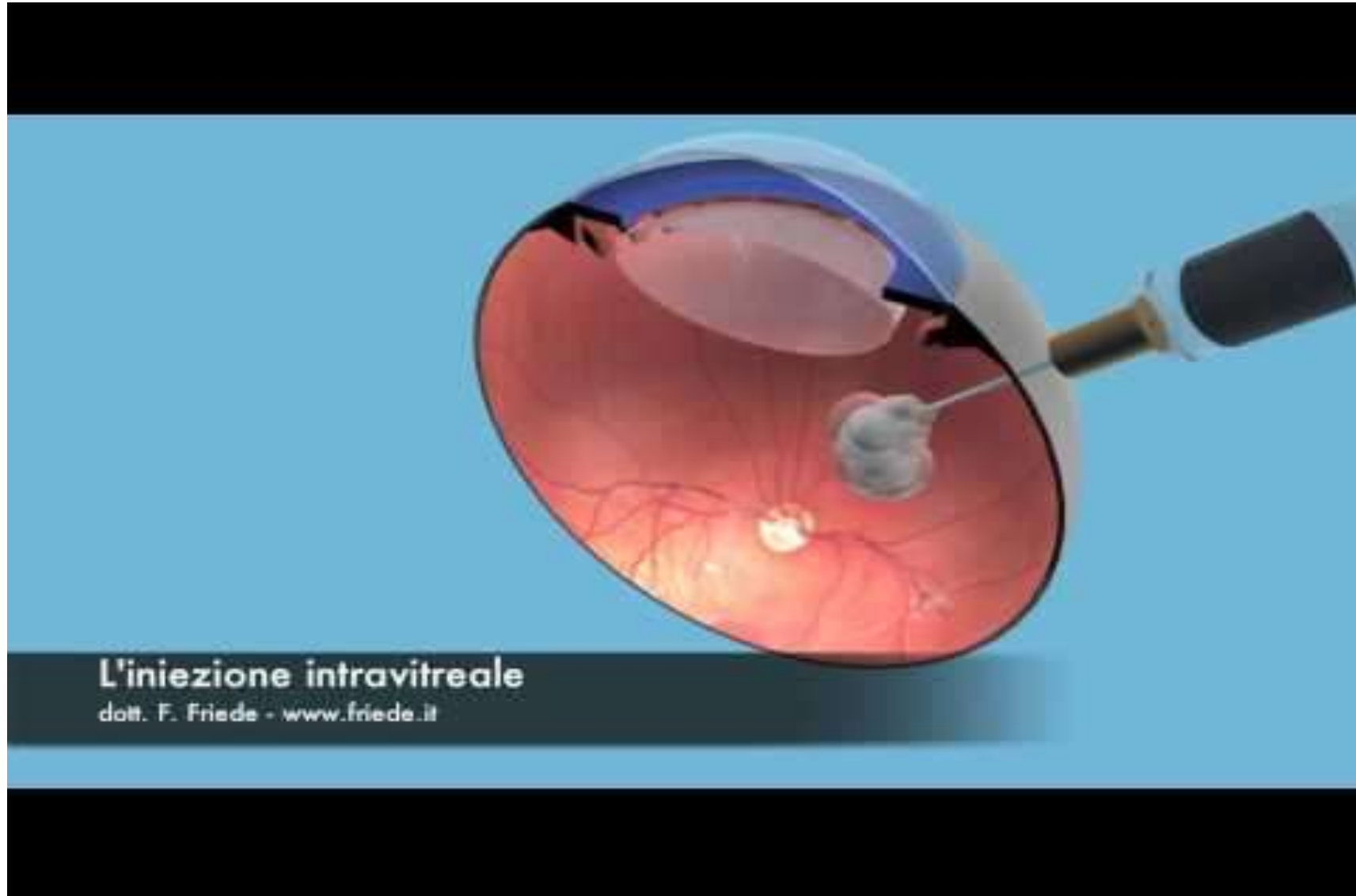
# Eylea Aflibercept

Aflibercept è una **proteina chimerica** sviluppata dalla società Regeneron Pharmaceuticals, sperimentata nel trattamento di diversi tumori solidi quindi approvata negli Stati Uniti dalla FDA per il trattamento della degenerazione maculare umida e del carcinoma del colon-retto metastatico. In Italia al luglio 2013 il farmaco è prescrivibile in Fascia Cnn. Si tratta di un ***inibitore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare***.

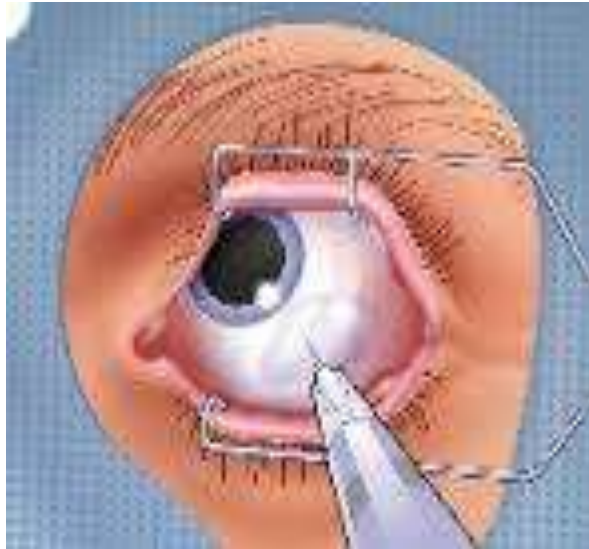
In Italia è venduto dalla società Sanofi-Aventis con il nome commerciale di Zaltrap nella forma farmaceutica di soluzione per infusione endovenosa in flaconi di 4 ml alla concentrazione di 25 mg/ml, e dalla società Bayer Pharma con il nome commerciale di Eylea in flaconcini da 1 ml di soluzione iniettabile contenenti 40 mg di principio attivo.

**E' il più nuovo e, forse, quello che richiede meno iniezioni**

# Iniezione intravitreale: difficile da accettare , ma una buona sicurezza



# L'iniezione intraoculare: 3,5-4,0 mm dal limbus

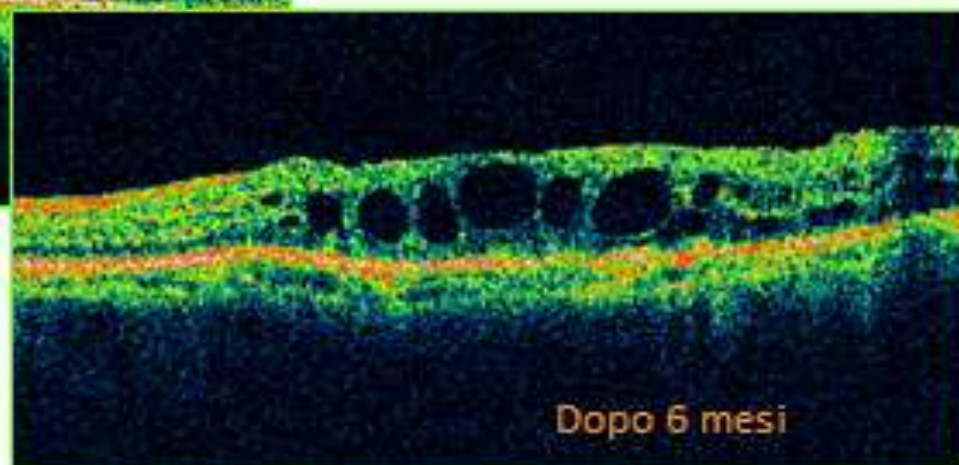
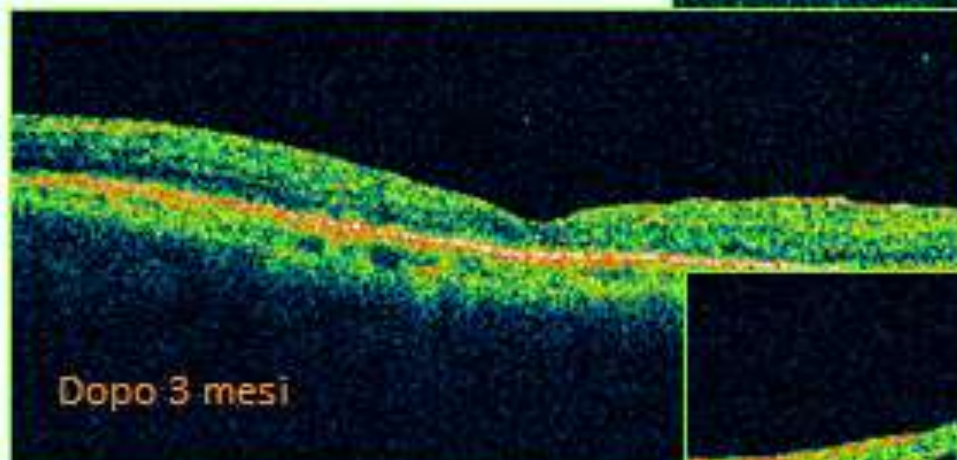
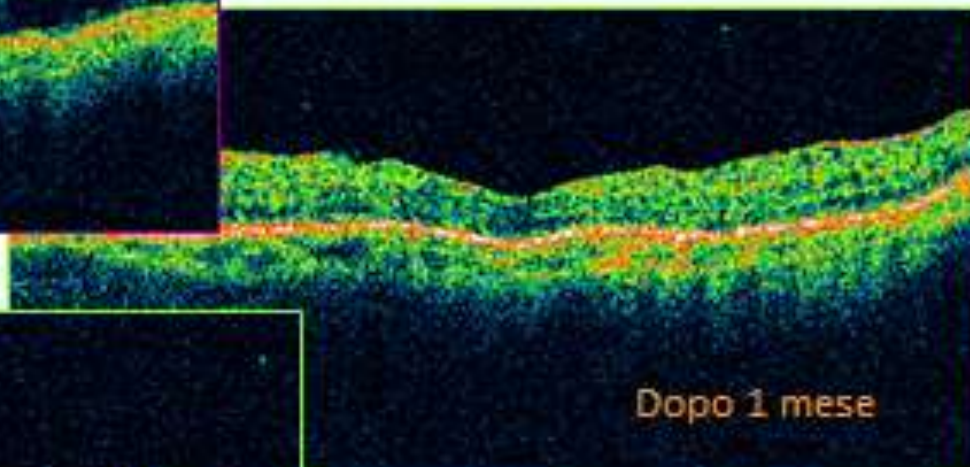
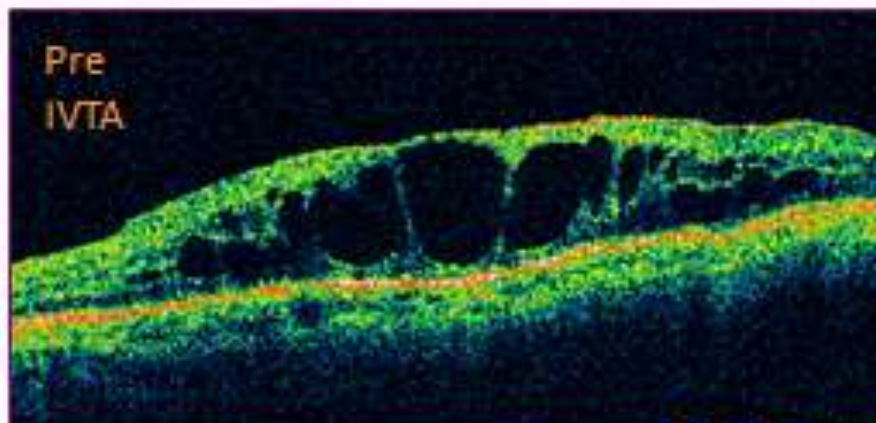


L'intervento viene effettuato in posizione supina, in un ambiente chirurgico sterile (sala operatoria) e con il microscopio. E' un atto chirurgico che si realizza in diverse fasi:

- disinfezione della cute perioculare e del sacco congiuntivale
- iniezione intravitreale a 3.5/4.0 mm dal limbus per via transcongiuntivale o transclerale (dopo aver aperto la congiuntiva)
- controllo intraoperatorio del tono oculare ed eventuale paracentesi evacuativa dalla camera anteriore

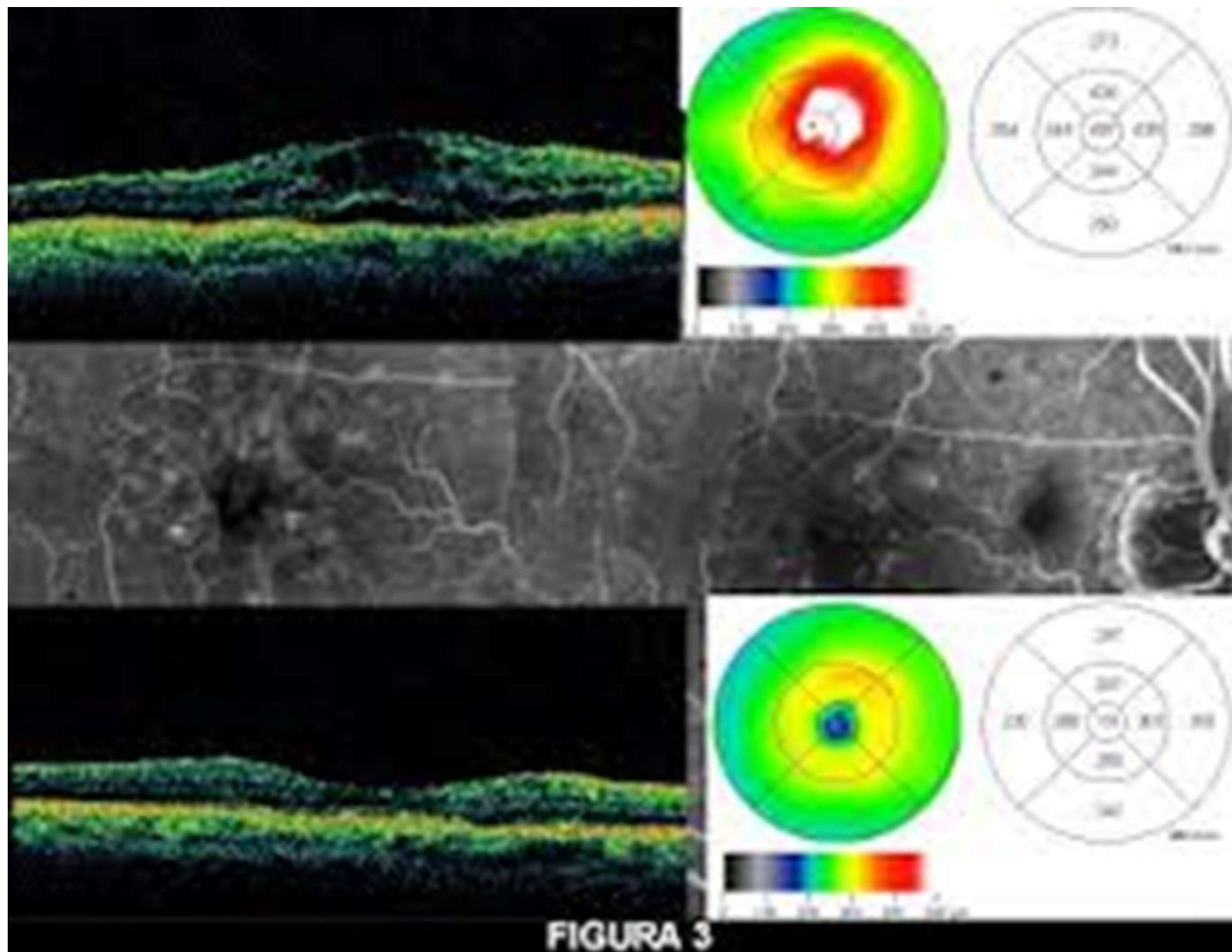
# Tomografia ottica computerizzata (OCT)





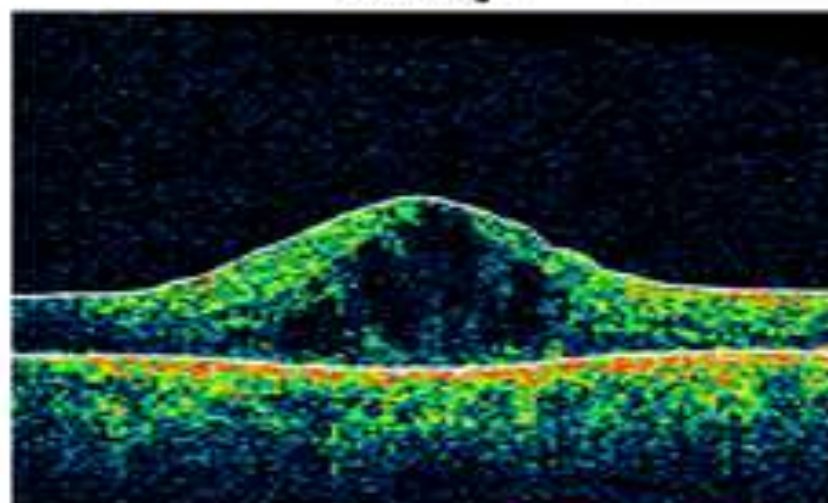
C.M., anni 61, m.



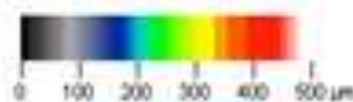
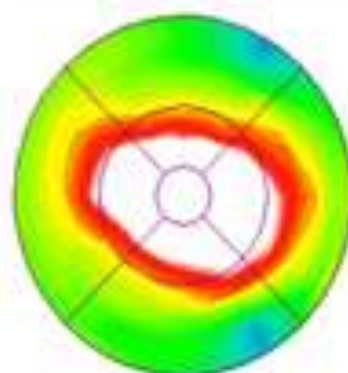
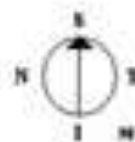


**FIGURA 3**

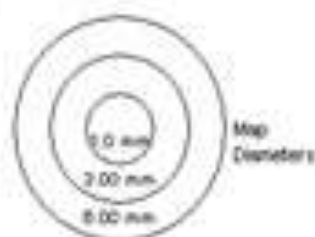
OC T image



Funous image



3.45 mm  
6 mm

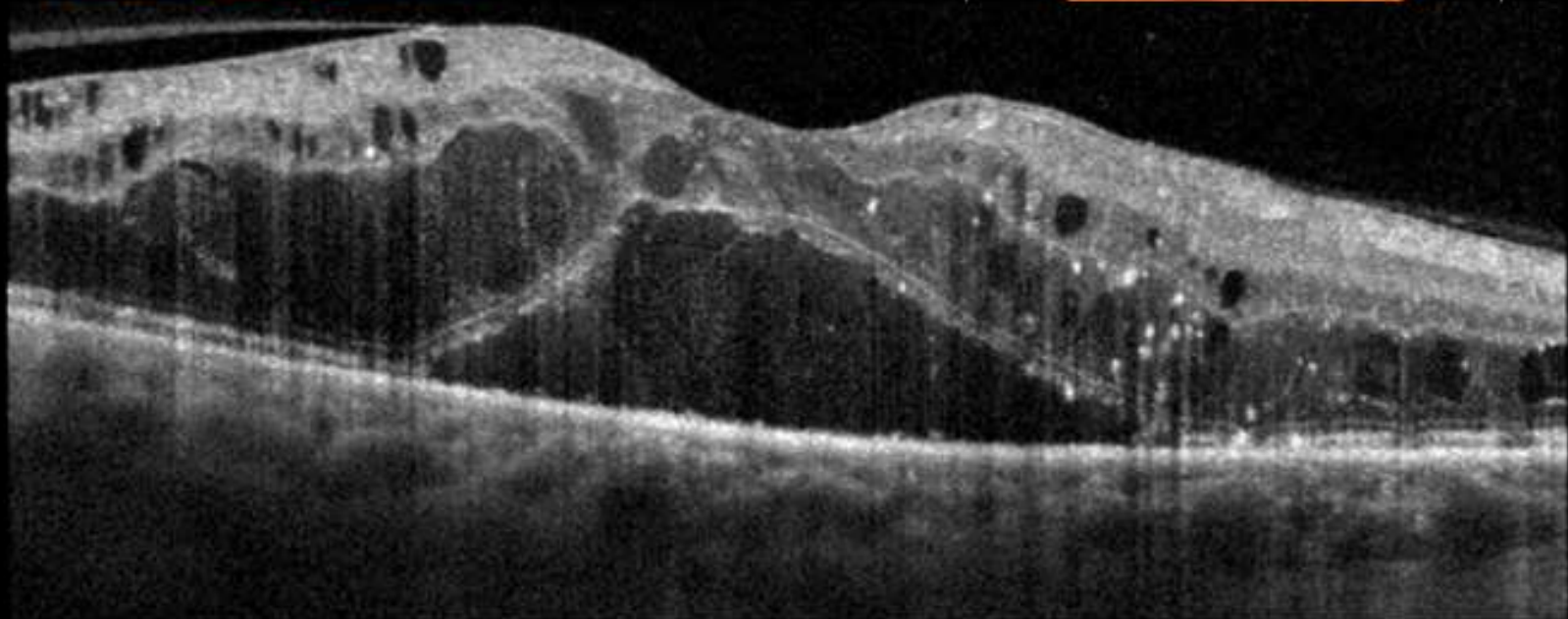
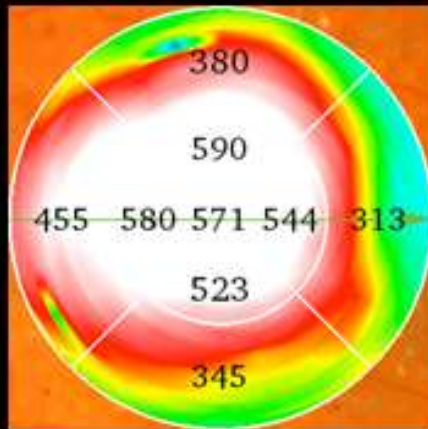


Patient/Scan Information

|                                       |                                |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| Patient/Scan Information              |                                |
| Cepit<br>Marco                        |                                |
| DOB: 36/1/88, ID: 990, Gender unknown |                                |
| Scan Type                             | Fast Macular Thickness Map: OG |
| Scan Date                             | 4/21/2005                      |
| Scan Length                           | 6.0 mm                         |

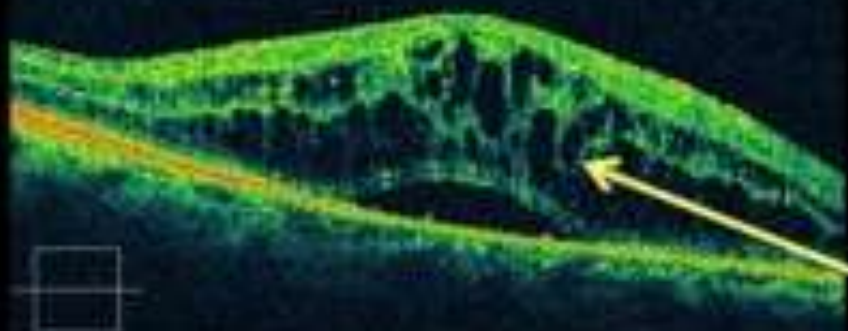
|              |                      |
|--------------|----------------------|
| Center       | 704 $\pm$ 14 microns |
| Total Volume | 9.68 mm <sup>3</sup> |

# Edema Maculare Diabetico

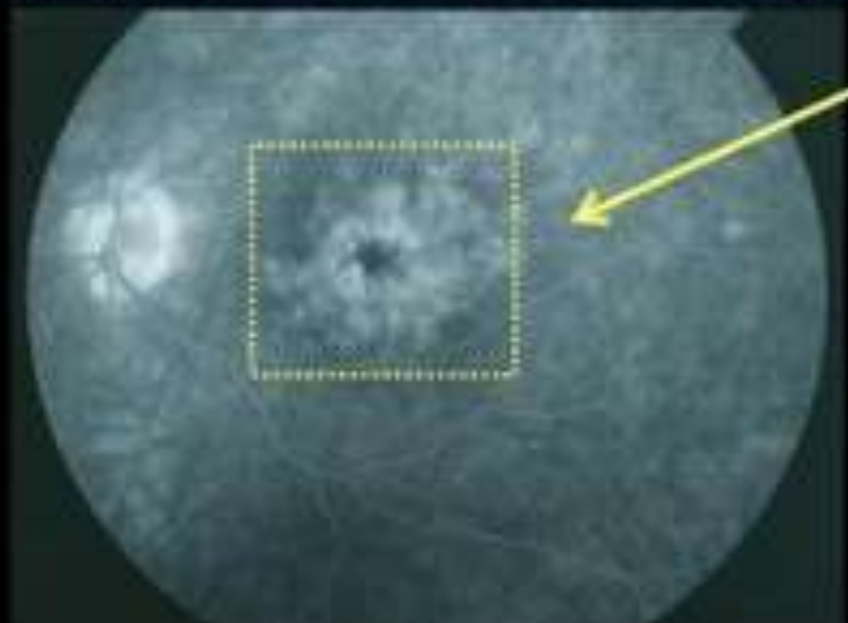




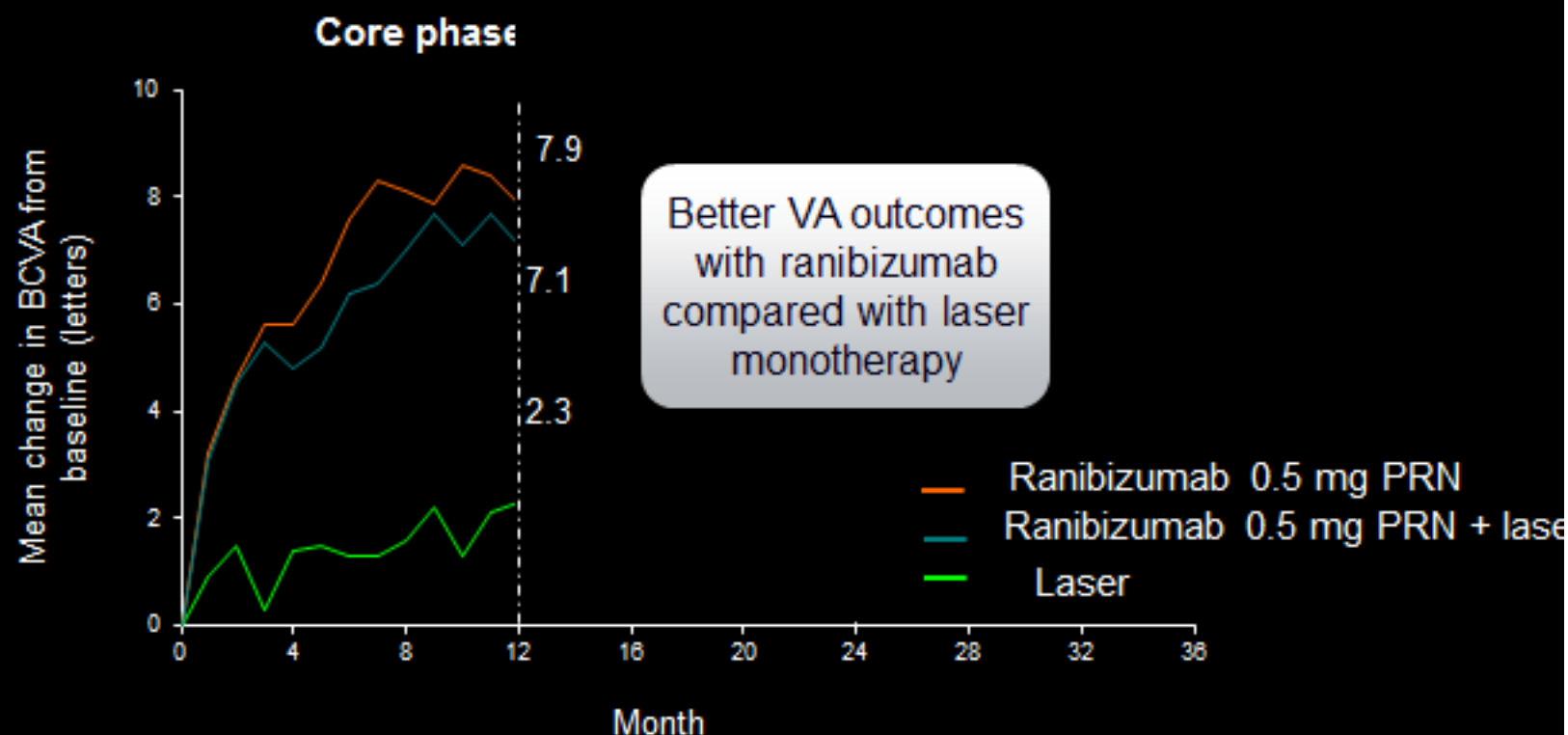
# Macular Edema



Cystic pockets  
of fluid in the  
central part of  
the retina



# STUDIO RESTORE: il trattamento precoce con ranibizumab fornisce un guadagno di AV rapido, sostenuto e mantenuto nel lungo periodo di trattamento



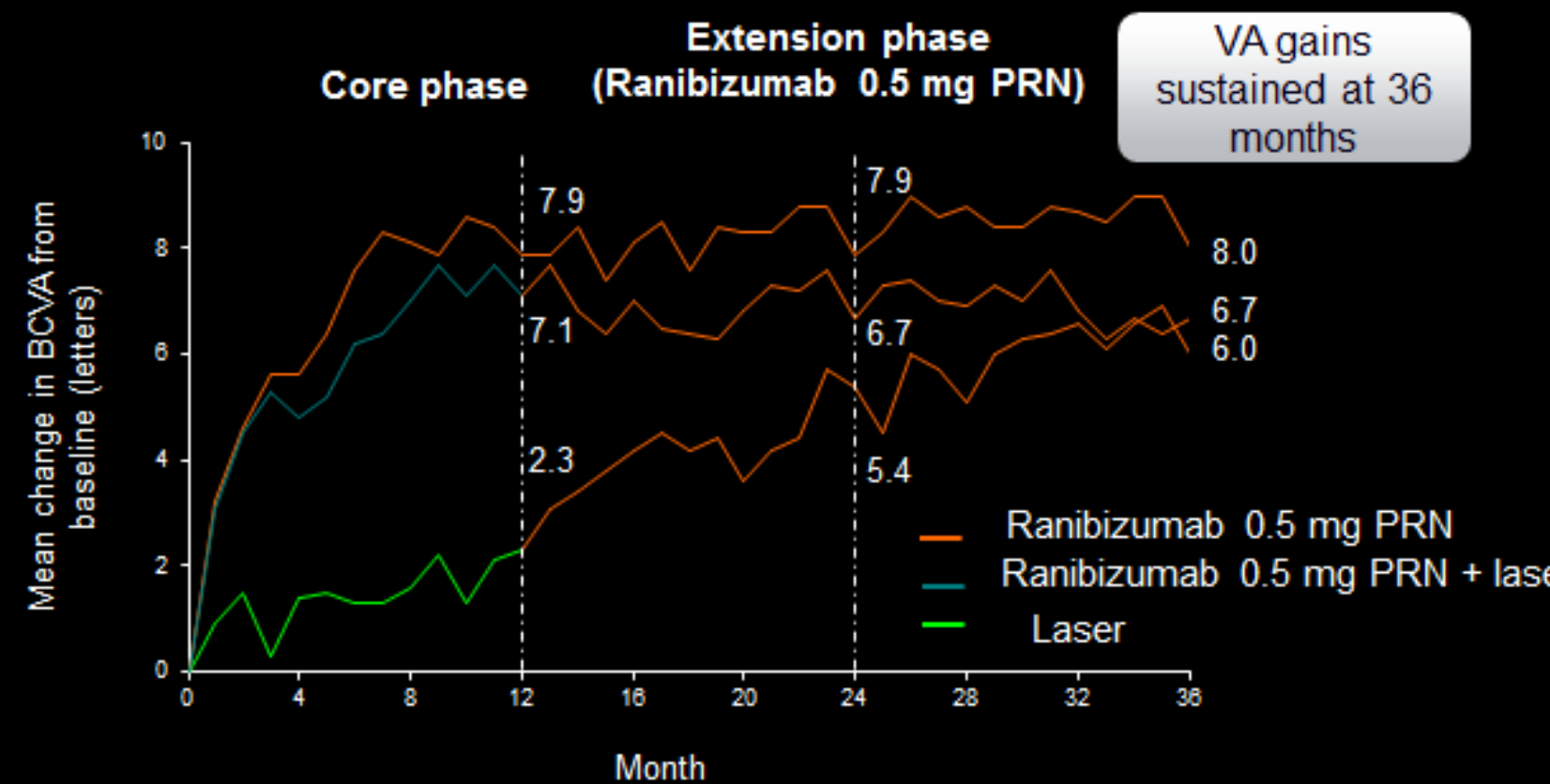
Mean injection frequency in ranibizumab 0.5 mg

Year 1  
**7.4**

PRN arm

Reprinted from Ophthalmology, 121, Schmidt-Erfurth U et al, 'Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study', 1045-53, Copyright 2014, with permission from

# STUDIO RESTORE: il trattamento precoce con ranibizumab fornisce un guadagno di AV rapido, sostenuto e mantenuto nel lungo periodo di trattamento

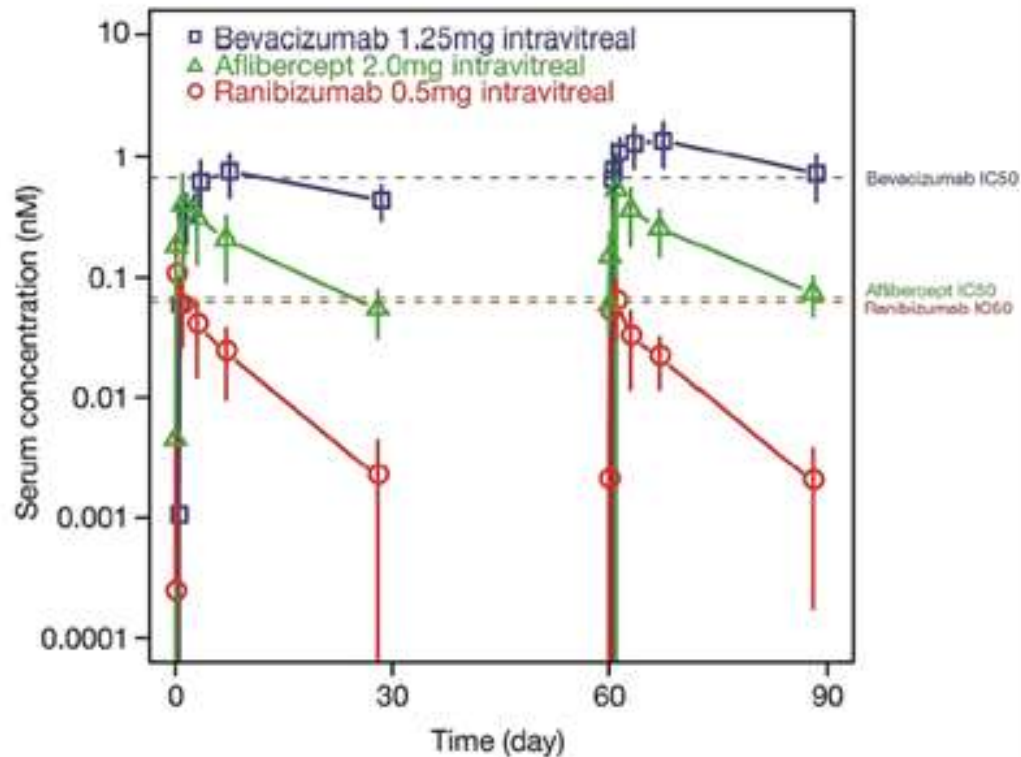


| Mean injection frequency in ranibizumab 0.5 mg PRN arm | Year 1 | Year 2 | Year 3 |
|--|--------|--------|--------|
|  | 7.4    | 3.9    | 2.9    |

Reprinted from Ophthalmology, 121, Schmidt-Erfurth U et al, 'Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study', 1045-53, Copyright 2014, with permission from

# Differenze nelle molecole anti-vegf

*Ranibizumab Bevacizumab Aflibercept: PK*

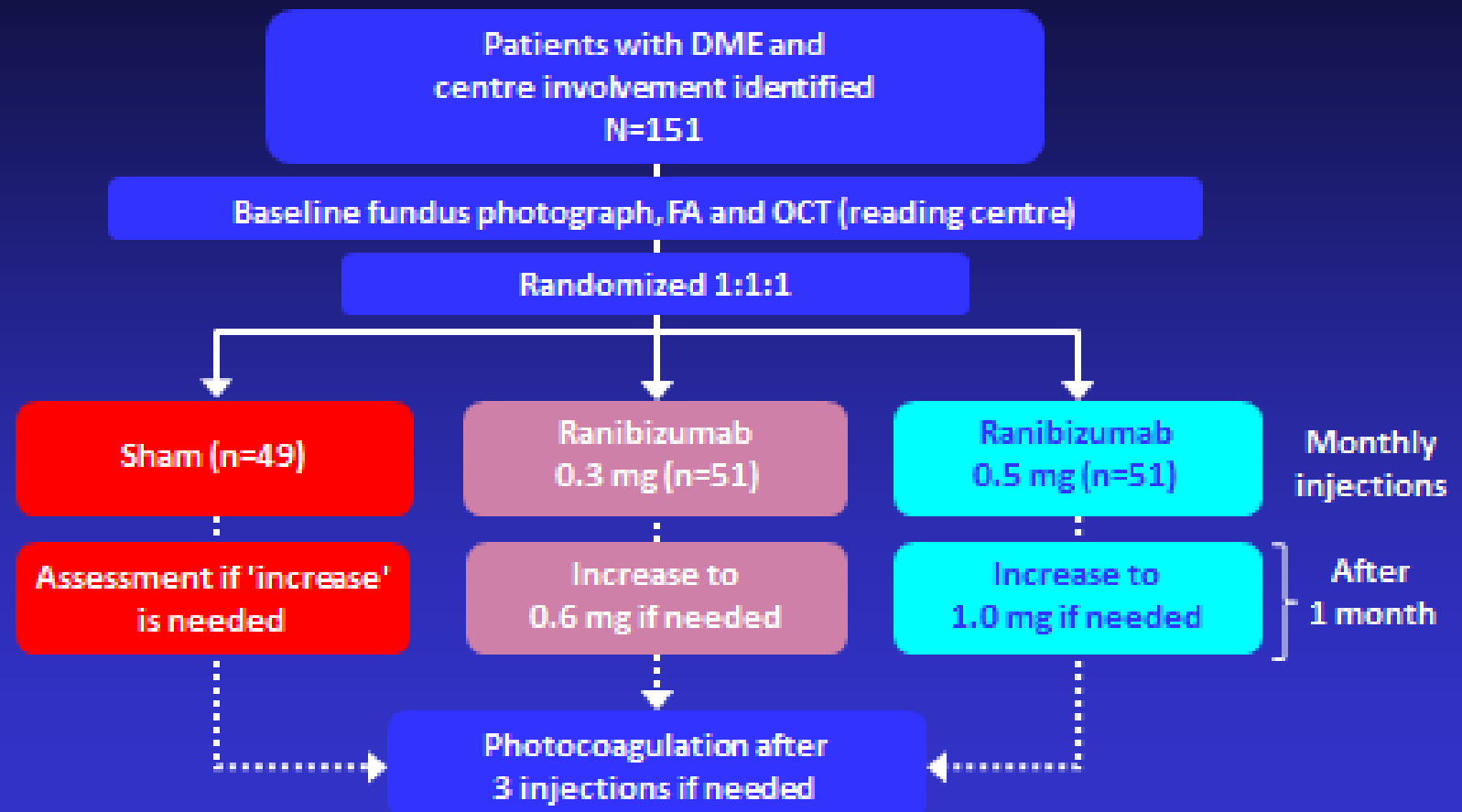


**Figure 1** Serum concentration–time curves for ranibizumab, bevacizumab, or aflibercept following intravitreal injection in patients with age-related macular degeneration.

Superamento IC<sub>50</sub>:

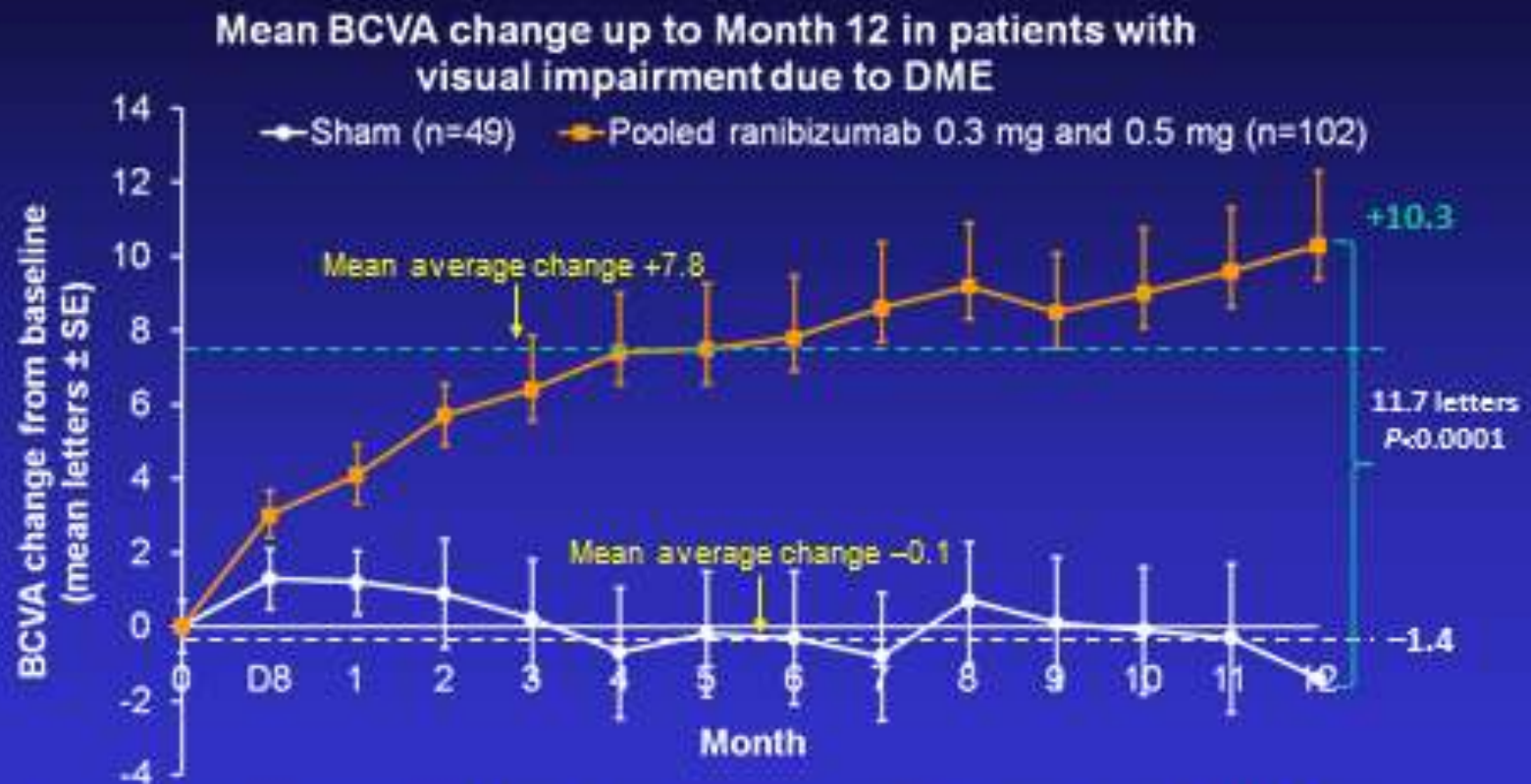
- BVZ: day 3gg – 7gg – Sempre nel 2° ciclo
- AFL: 3h, >7gg
- RBZ: 1-2gg
- Tra la prima e la terza inj effetto «accumulo» con Beva e Afl ma non di Ranibizumab

# RESOLVE Trial



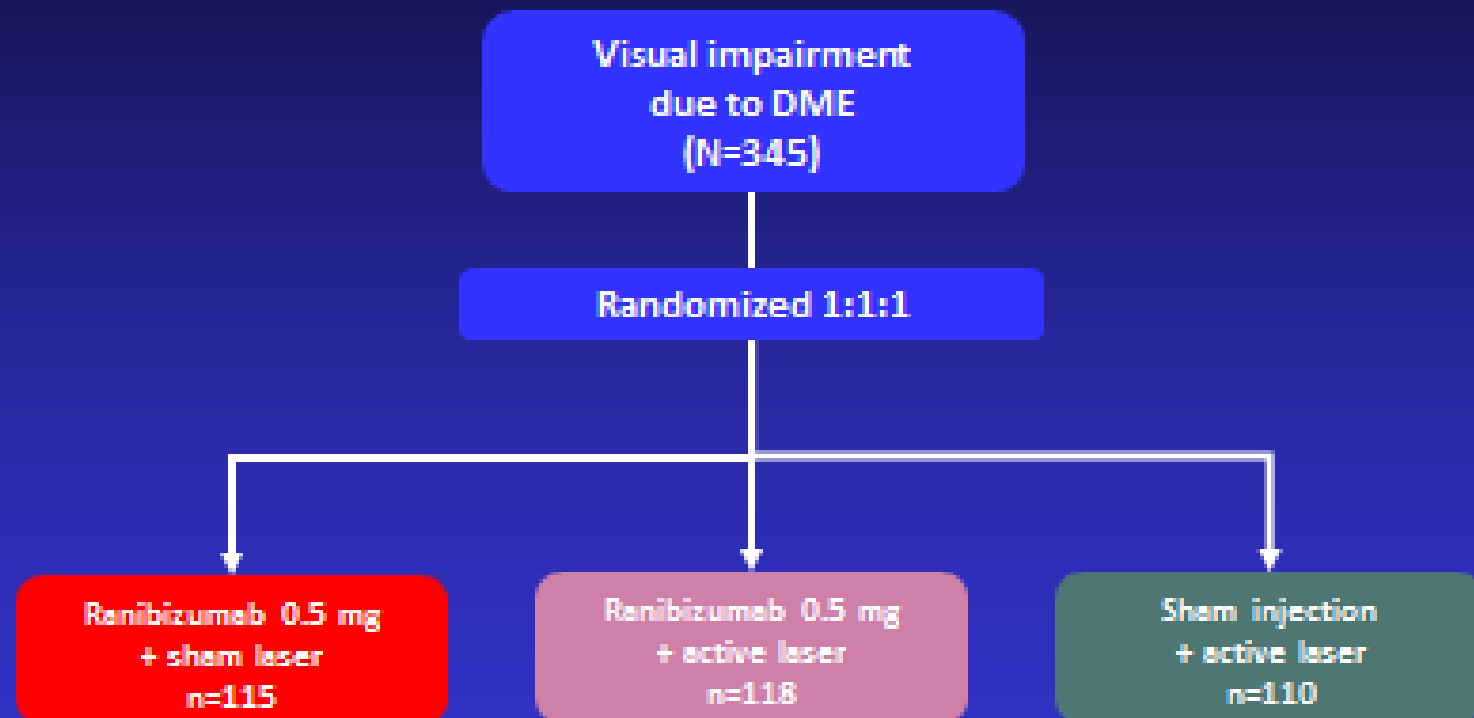


# RESOLVE Mean BCVA Changes



A significant improvement in BCVA was observed with ranibizumab (0.3 mg and 0.5 mg) compared with sham injections

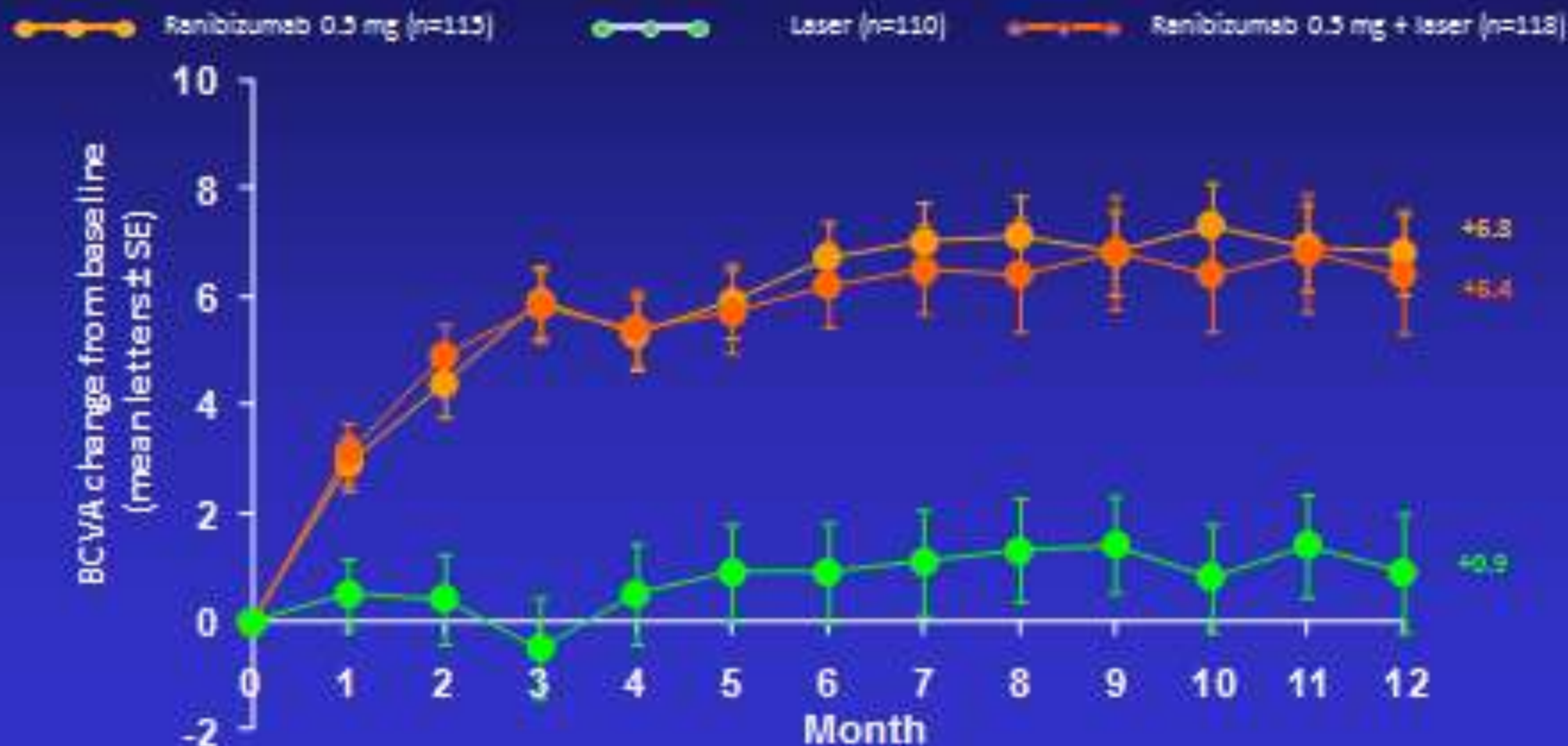
# RESTORE: Phase III Trial



Active/sham laser treatment was administered before sham/intravitreal injection on the same day (minimum interval between the 2 treatments was 30 minutes)

# RESTORE Mean BCVA Changes

- Average 7 injections; 5 in 1<sup>st</sup> 6 months; 2 in 2<sup>nd</sup> 6 months

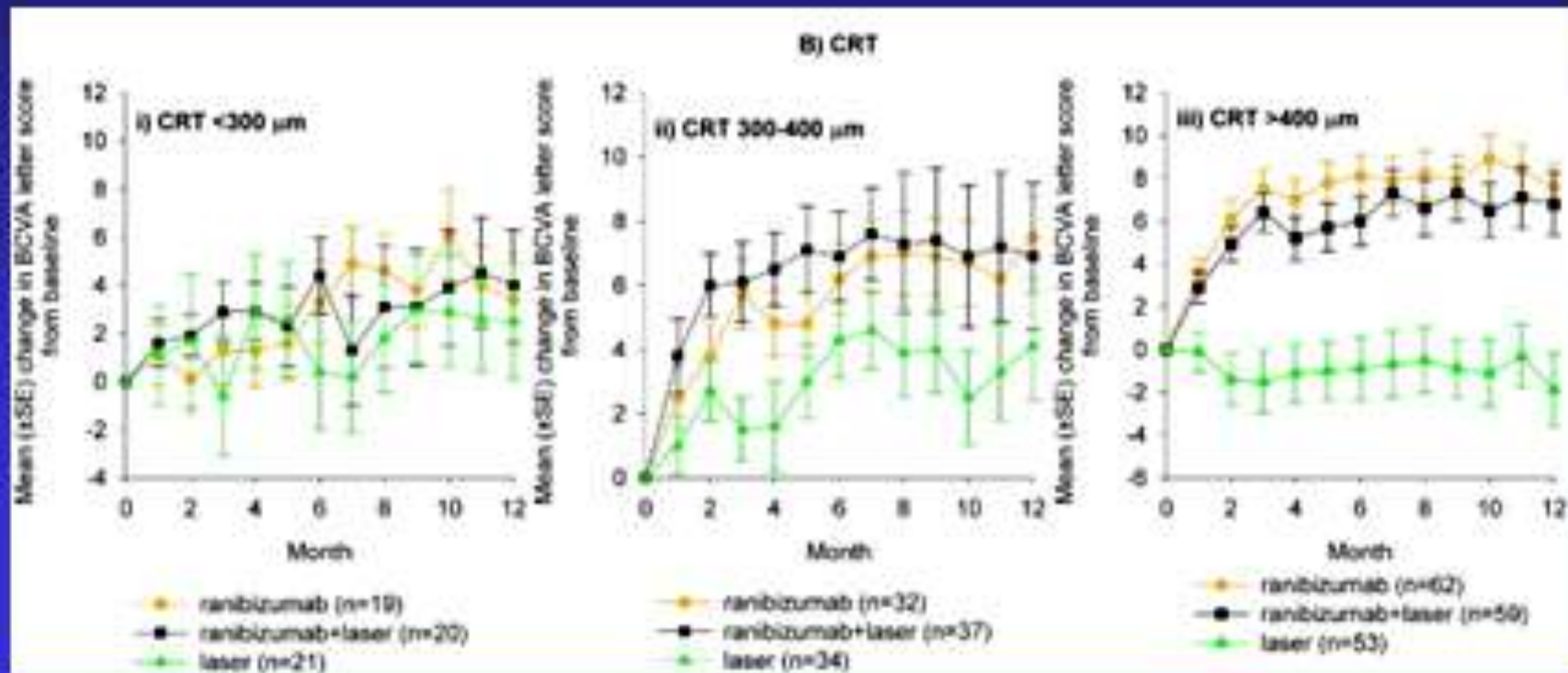




# Effect of Retinal Thickness in RESTORE Trial

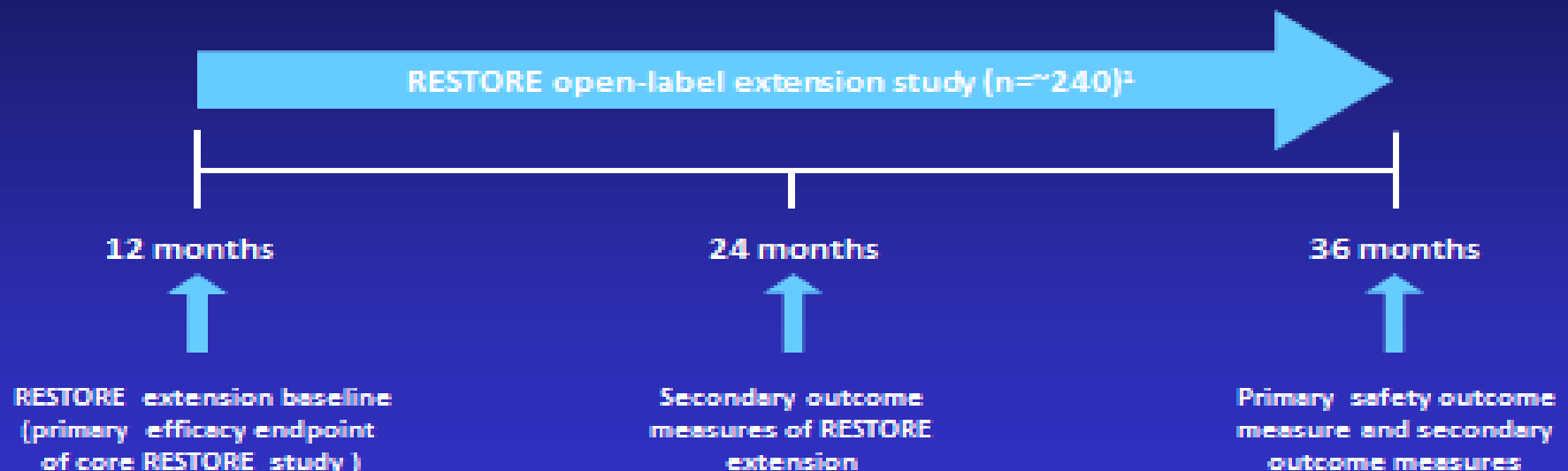
Difference in VA respons at 12-month:

- 2.2 letters if CRT < 400 micron
- 8.2 letters if CRT > 400 micron



# Incidence of adverse events

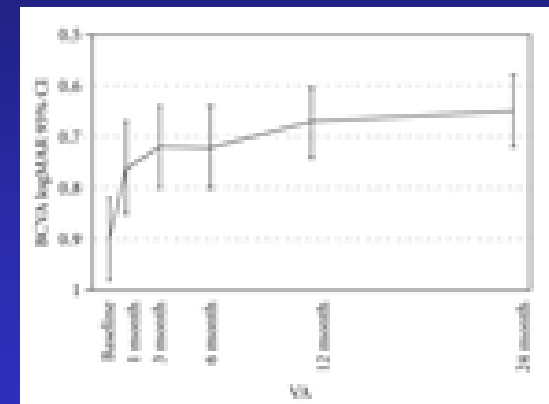
## Evidence for Long-Term Safety of Ranibizumab: Ongoing RESTORE Extension



The primary outcome measure is the incidence of AEs during the 24-month extension phase only

# Bevacizumab for Diffuse DME

- Retrospective, multicenter, case series
- 115 consecutive patients (139 eyes)
- At least 1 intravitreal bevacizumab 1.25 or 2.5 mg
- BCVA improved from 20/150 to 20/75 in 1.25mg subgroup
- BCVA improvement from 20/168 to 20/114 in 2.5mg subgroup
- No difference between IVB at doses of 1.25 or 2.5 mg
- 5.8 mean # IVB injections per eye (range: 1-15)



# Bevacizumab vs Laser for DME

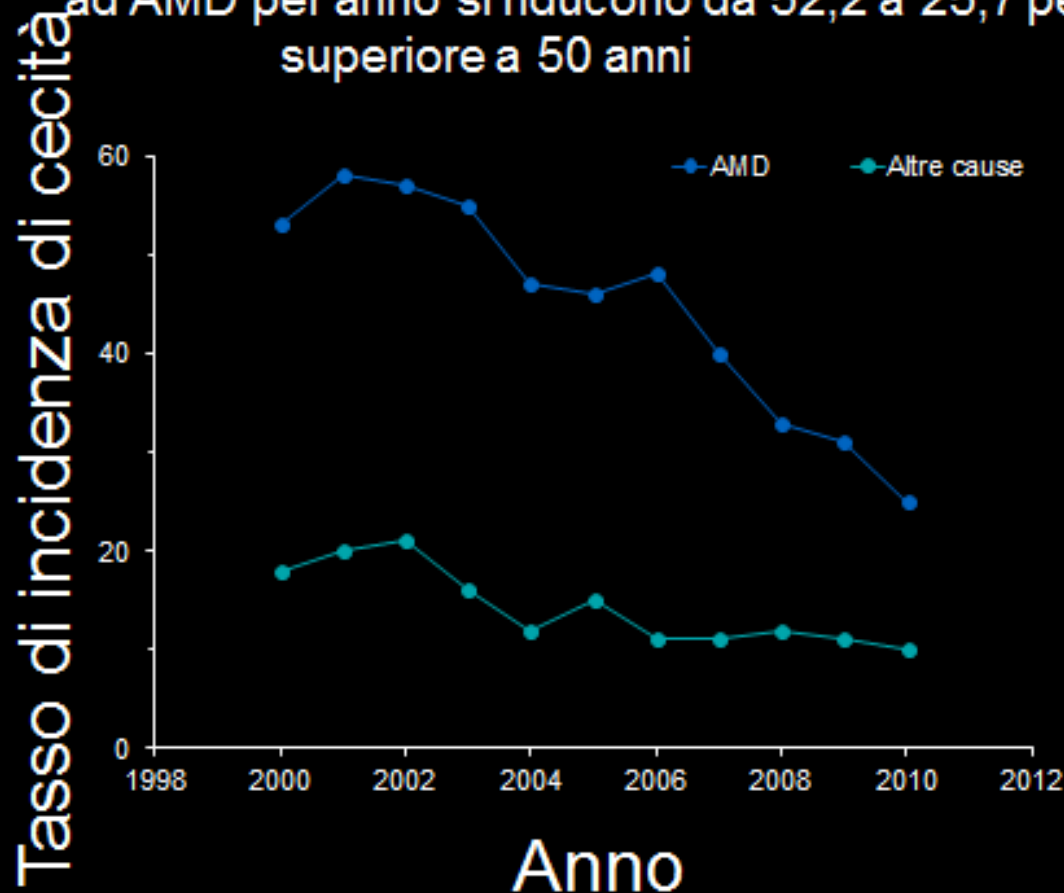
- RCT including 80 eyes presenting DME
- 24-mos follow-up
- Randomization to:
  - IVB (6 weekly)
  - Grid laser
- IVB group gained a mean of 9 letters
- Grid laser group gained a mean of 2.5 letters
- CMT decreased of 146 $\mu$ m in IVB group, and of 118 in grid laser group
- IVB superior to grid laser treatment

# Conclusions

- DME complex disease with variable clinical manifestations
- New approaches can remarkably improve DME management
- Comprehensive approach should match with any specific manifestation of DR
- Future investigations will define the long-term effects & safety issues

# Riduzione drammatica della cecità associata ad AMD in Danimarca

Dal 2000 al 2010, i casi di nuova grave ipovisione in Danimarca attribuibile ad AMD per anno si riducono da 52,2 a 25,7 per 100.000 persone di età superiore a 50 anni



Incidenza annua di grave ipovisione per 100.000 abitanti di età  $\geq 50$  anni in Danimarca, secondo quanto registrato dall'Associazione Danese dei Ciechi. Il grafico riporta la cecità legale attribuita alla degenerazione maculare legata all'età (curva superiore) e quella da altre cause (curva inferiore).

# Epidemiologia della cecità in Italia

---

Cause principali di deficit visivo su 15.725 membri della UIC:

- 11,78% miopia grave
- 11% DMS
- 8,92% cataratta
- 8,31% glaucoma
- 8,23% retinopatia diabetica
- 6,96% retinite pigmentosa