

**ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ**

ΣΥΜΕΩΝ ΛΑΚΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ

24ο Ετήσιο Συνέδριο ΔΕΒΕ

ΟΡΙΣΜΟΣ

- Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι μια διαταραχή των αγγείων του αμφιβληστροειδούς που αναπτύσσεται τελικά σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με μακροχρόνιο σακχαρώδη διαβήτη
- Χαρακτηρίζεται κυρίως από μικροανευρύσματα, αιμορραγίες, απόφραξη τριχοειδών, οίδημα αμφιβληστροειδούς και νεοαγγείωση

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (1)

- 90-95% των διαβητικών είναι τύπου 2, γι' αυτό οι περισσότεροι που έχουν απώλεια όρασης ανήκουν στην ομάδα αυτή
- Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 πάσχουν συχνότερα και από σοβαρότερες οφθαλμικές επιπλοκές
- Η αυξημένη συχνότητα παιδικής παχυσαρκίας οδηγεί στην αυξημένη επίπτωση του ΣΔ τύπου 2 στην παιδική ηλικία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (2)

- Το 1930 μόνο το 1% των τυφλώσεων οφειλόταν στον σακχαρώδη διαβήτη

Το 1960 το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 15%

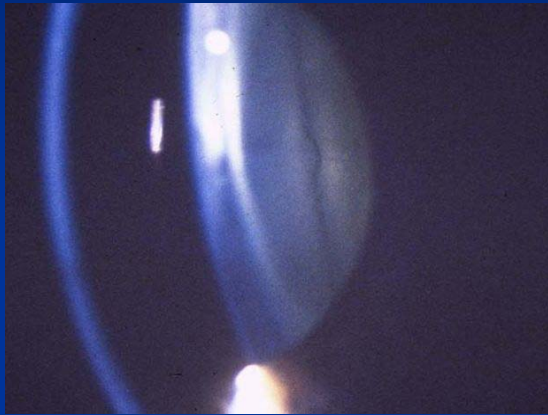
Σήμερα, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελεί πλέον την πρώτη αιτία μη αναστρέψιμης τύφλωσης στις ηλικίες μεταξύ 20-74 ετών στις ανεπτυγμένες χώρες

- Η τύφλωση είναι 25 φορές συχνότερη στους διαβητικούς ασθενείς

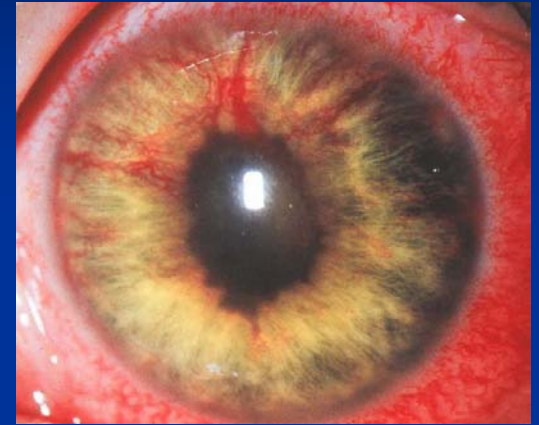
ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

- Πάρεση οφθαλμοκινητικών μυών
- Πτώση βλεφάρων
- Οπτική νευρίτις
- Καταρράκτης
- Διαθλαστικές μεταβολές
- Νεοαγγειακό γλαύκωμα
- **ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ**

ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ



Καταράκτης



Νεοαγγειακό γλαύκωμα



Διαβητική αμφ/πάθεια

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (1)

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

- Ασθενείς με ΣΔ τύπου 1
 - μετά από 5 χρόνια 25% των ασθενών έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια
 - μετά από 10 χρόνια πάσχει το 60%
 - μετά από 15 χρόνια πάσχει το 80%
 - παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υπάρχει στο 25% των ασθενών μετά από 15 χρόνια

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (2)

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

- Ασθενείς με ΣΔ τύπου 2
 - σε νόσο < 5 ετών, 40% των ινσουλινοεξαρτώμενων και 24% των μη έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια
 - σε νόσο < 19 ετών τα ποσοστά είναι 84 και 53% αντίστοιχα
 - παραγωγική ΔΑ υπάρχει στο 2% σε διάρκεια < 5 έτη και στο 25% σε διάρκεια > 25 έτη

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (3)

- Βαρύτητα της υπεργλυκαιμίας (μετά την εμφάνιση της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι ο κύριος παράγοντας για εξέλιξη σε απώτερα στάδια της νόσου)
- Αρτηριακή υπέρταση
- Ηλικία
- Τύπος διαβήτη
- Παράγοντες πήξης
- Υπερλιπιδαιμία
- Νεφρική νόσος
- Κύηση

ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΑΓΓΕΙΩΝ (1)

1. Πάχυνση βασικής μεμβράνης τριχοειδών (σχετίζεται με το χρόνο προσβολής και τη ρύθμιση του σακχάρου)
2. Υαλίνη εκφύλιση αρτηριολίων και προτριχοειδών
3. Στένωση του αυλού των αγγείων–καθυστέρηση της ροής του αίματος–επίταση της υποξίας

ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΑΓΓΕΙΩΝ (2)

1. Απόφραξη πρώτα αρτηριακής μικροκυκλοφορίας που προκαλεί ατροφία του τριχοειδικού δικτύου και απώλεια των περικυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων
2. Όπως προχωρεί η νόσος, μικροανευρύσματα και νεοαγγεία σχηματίζονται στη φλεβική πλευρά του τριχοειδικού δικτύου

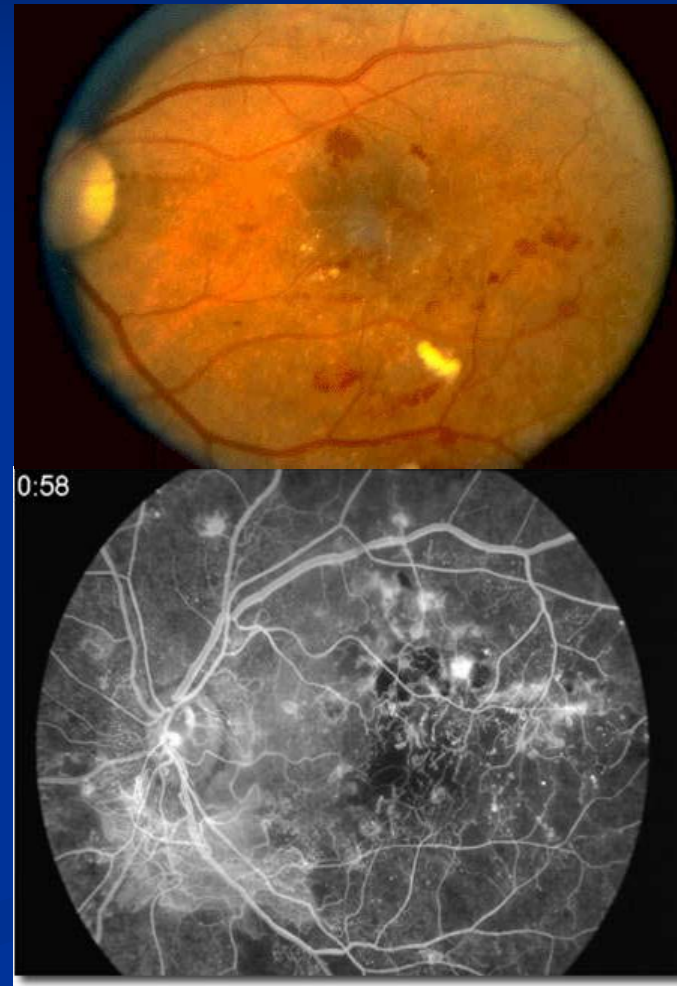
Ο ρόλος του VEGF στη ΔΑ

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε ασθενείς με DR

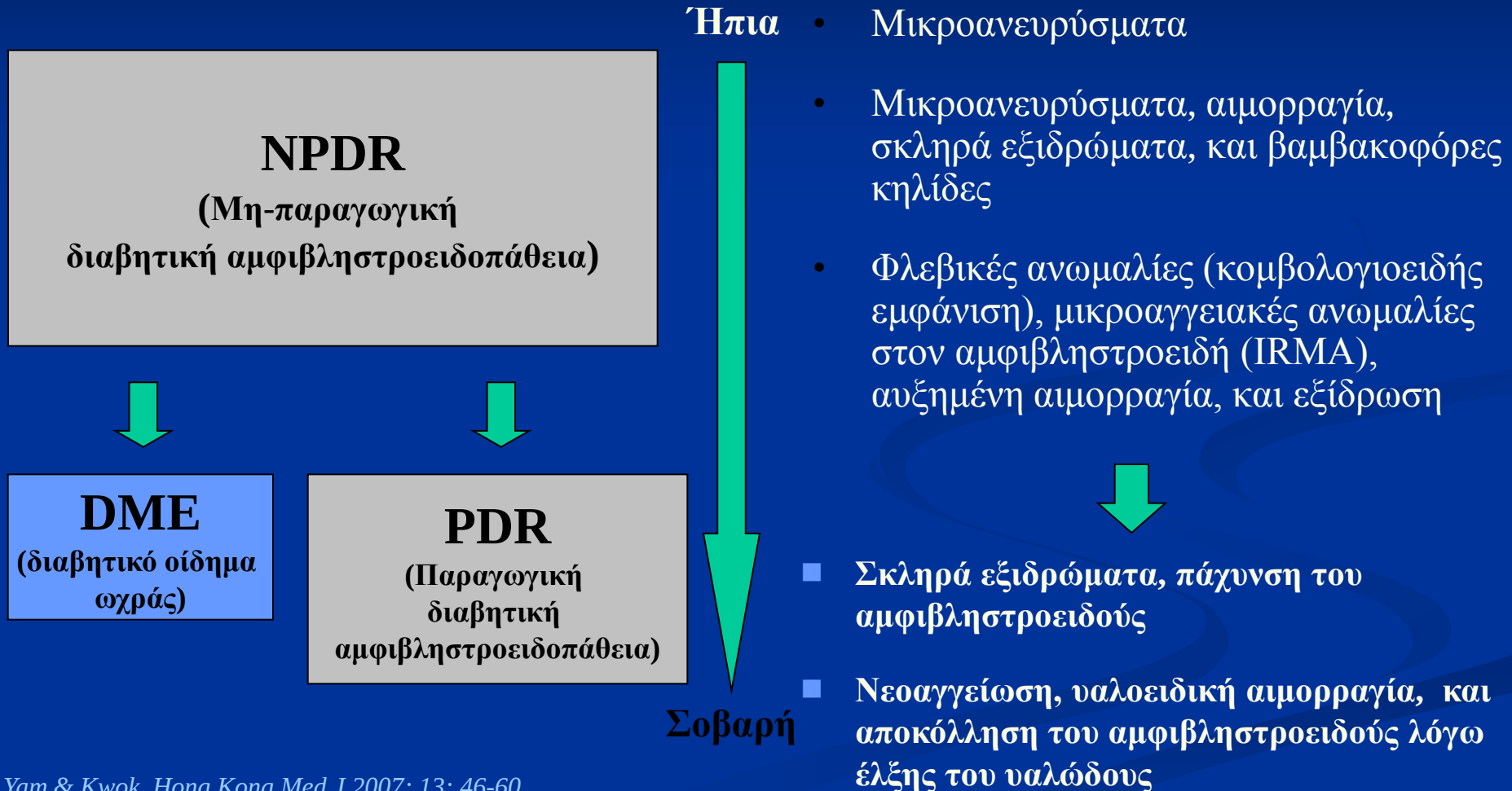
Επάγει την ενδοφθάλμια νεοαγγείωση και την κατάρρευση του αίματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού

VEGF στη ΔΑ

- Τα επίπεδα του VEGF στον αμφιβληστροειδή είναι αυξημένα σε πειραματικά μοντέλα διαβήτη
- Αυξημένα επίπεδα VEGF βρίσκονται στο υαλοειδές σώμα των οφθαλμών με παραγωγική ΔΑ
- Οι ασθενείς με ΔΑ παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα VEGF στο υαλοειδές



Ταξινόμηση της ΔΑ



Yam & Kwok. Hong Kong Med J 2007; 13: 46-60

Adapted from: Royal College of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy Guidelines 2005.

<http://www.rcophth.ac.uk/docs/publications/publishedguidelines/DiabeticRetinopathyGuidelines2005.pdf>.

Accessed February 2009

ΔΟΩ: κύρια αίτια απώλειας κεντρικής όρασης στη ΔΑ

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, το ΔΟΩ έδειξε να επηρεάζει περίπου το 10% του διαβητικού πληθυσμού

Η επικράτηση του ΔΟΩ μετά από 15 χρόνια σε ασθενείς με διαβήτη, ήταν:

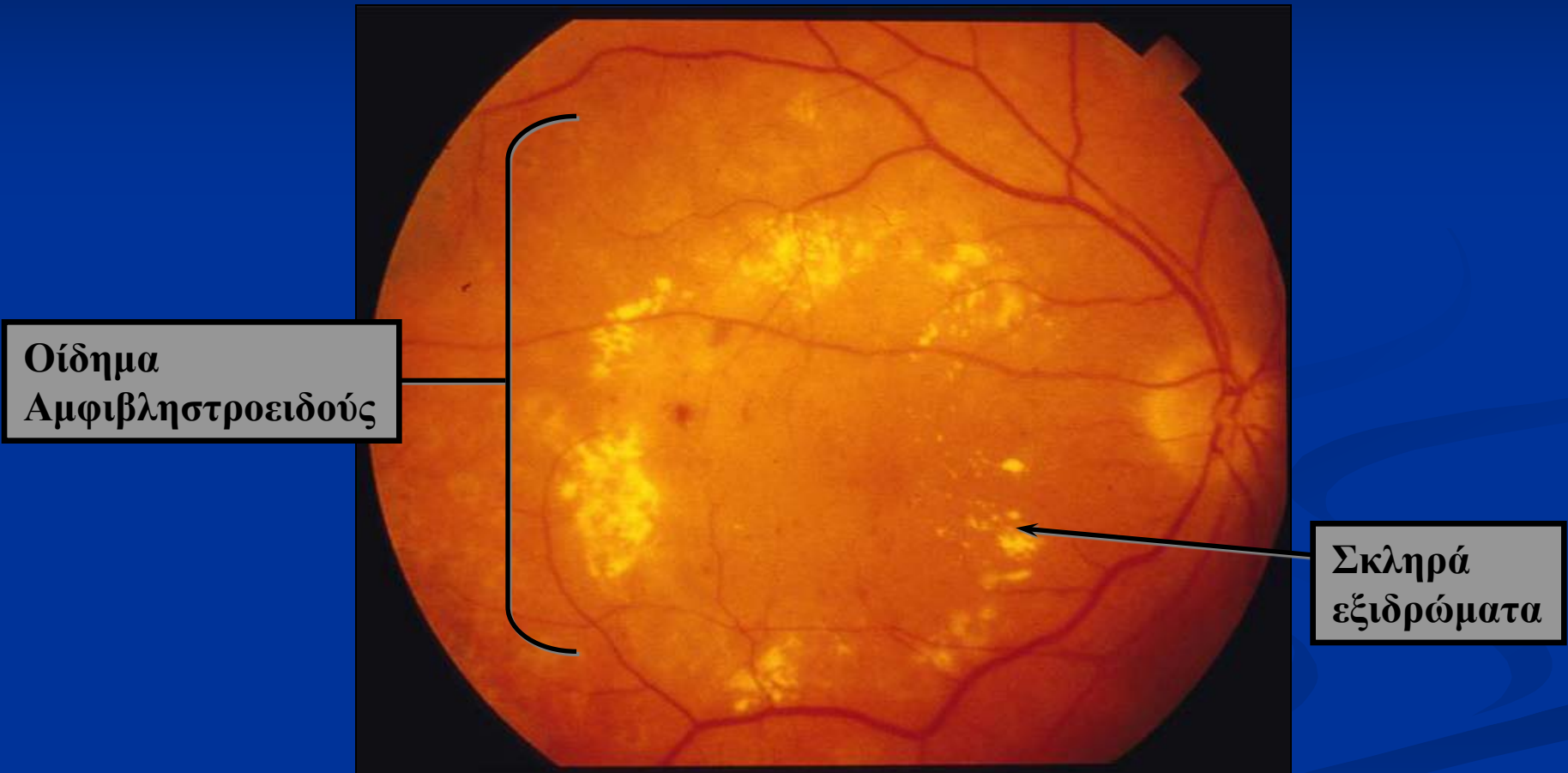
- ❖ 20% σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1
- ❖ 25% σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, που λαμβάνουν ινσουλίνη
- ❖ 15% σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη

Ορισμός του ΔΟΩ

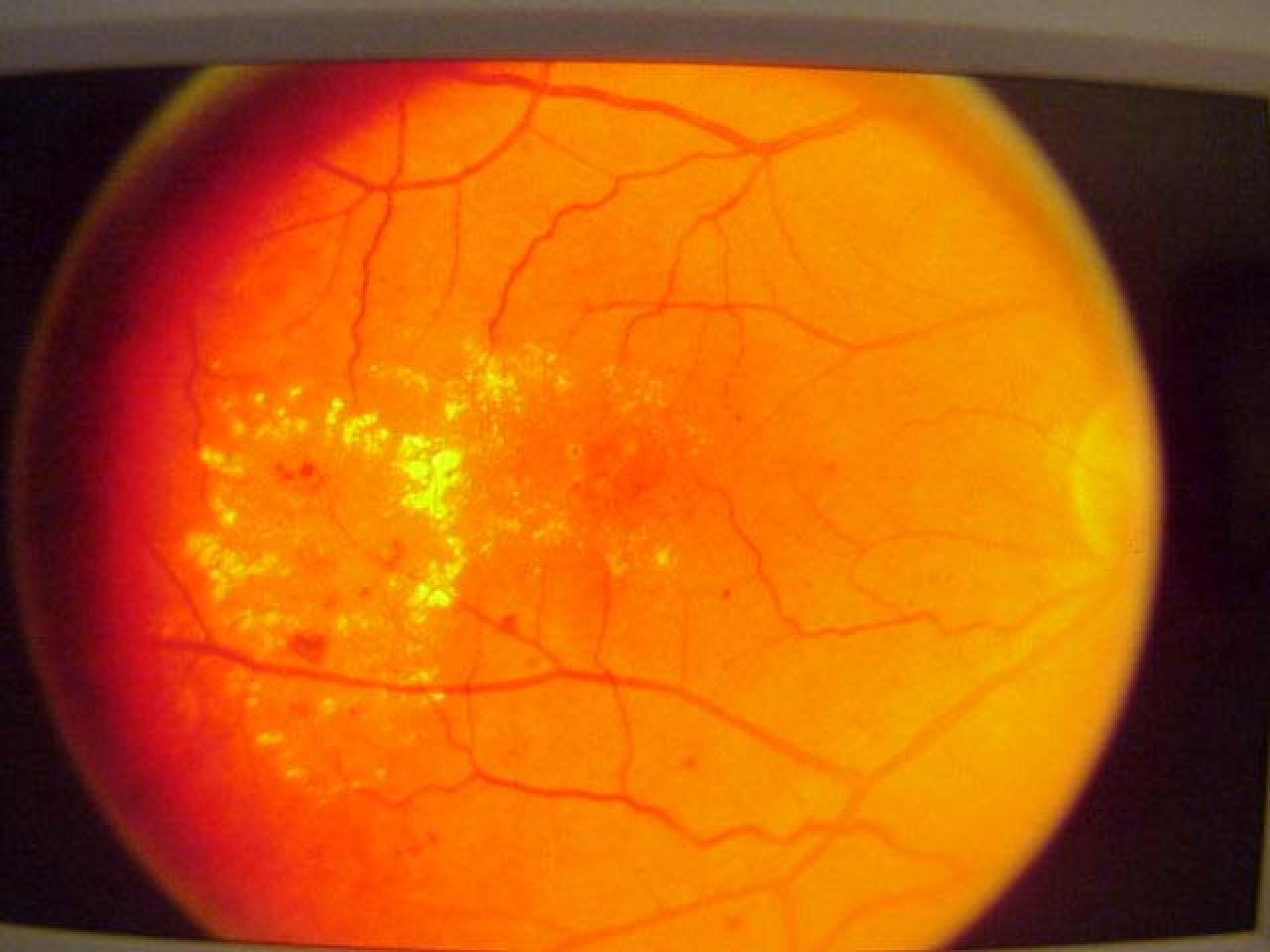
Οίδημα του αμφιβληστροειδούς εξαιτίας της διαρροής υγρού από αγγεία που βρίσκονται στο εσωτερικό της ωχράς κηλίδας, σε ασθενείς με διαβήτη

Πάχυνση της βασικής μεμβράνης και μείωση του αριθμού των περικυττάρων πιστεύεται ότι οδηγούν σε αύξηση της διαπερατότητας και διαρροή των συστατικών του πλάσματος στον περιβάλλοντα αμφιβληστροειδή, με αποτέλεσμα τη δημιουργία οιδήματος στον αμφιβληστροειδή

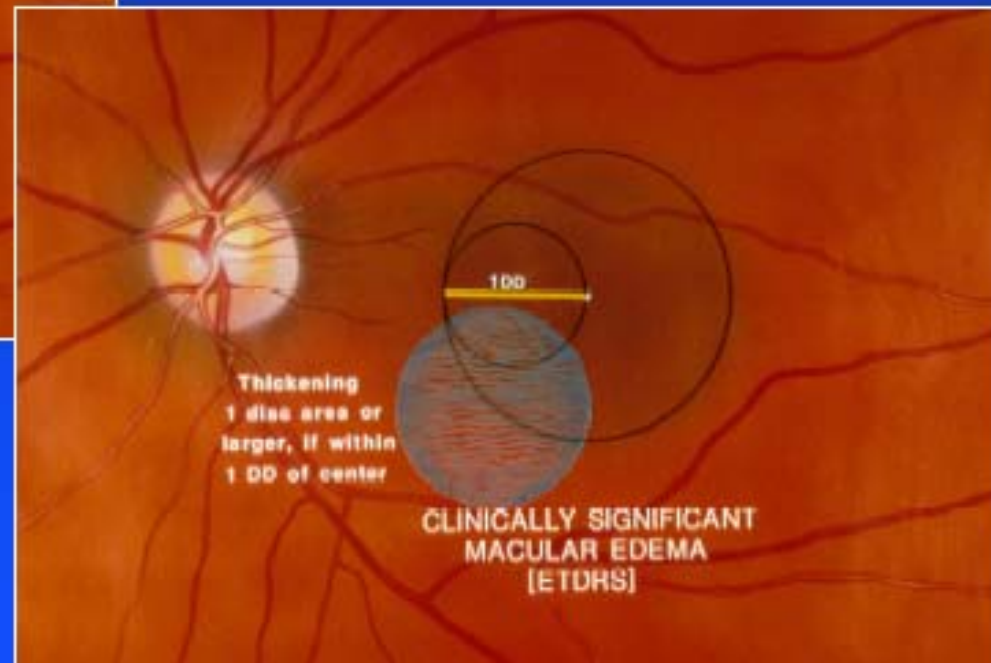
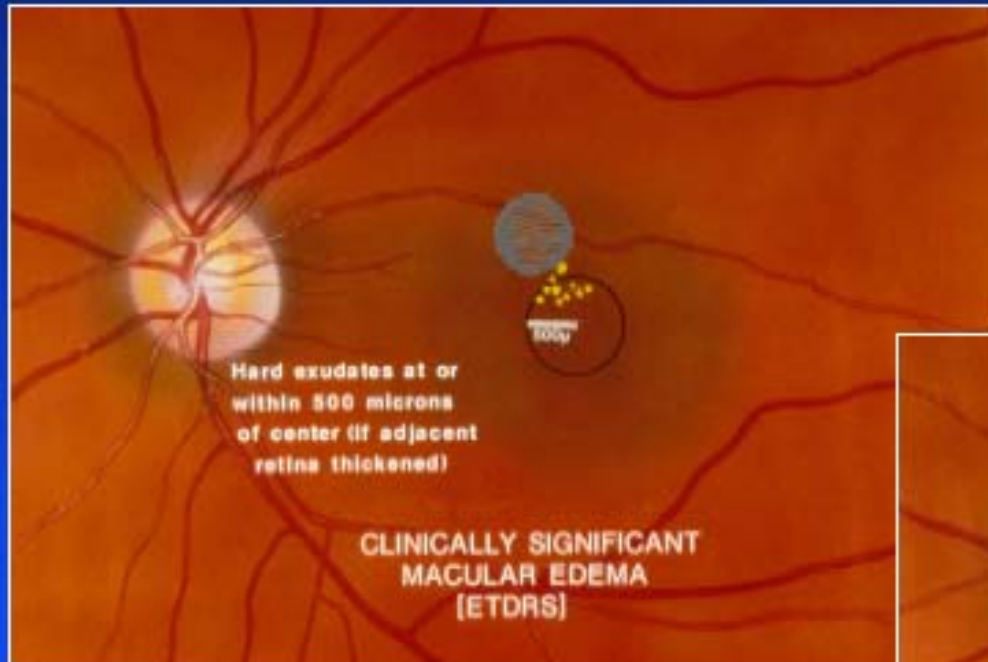
ΔΟΩ: παθολογία αμφιβληστροειδούς



Έγχρωμη φωτογραφία βυθού με DME



Κλινικά σημαντικό οίδημα ωχράς

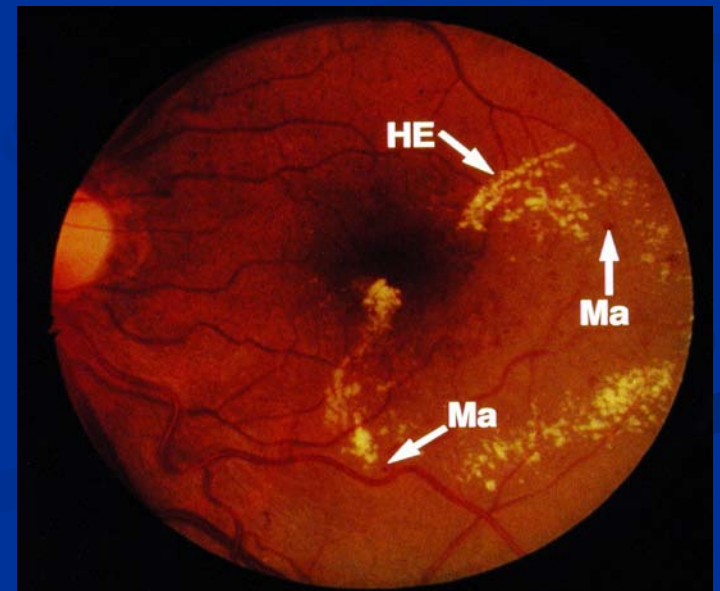
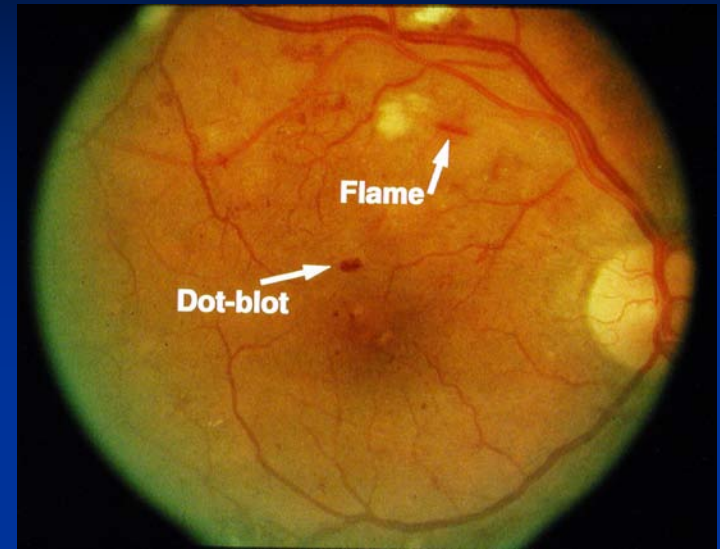


· Απώλεια Περινυττάρων

α) Έξοδος υγρού στον αμφ/δή
ΟΙΔΗΜΑ

β) Έξοδος λιποπρωτεϊνών
ΣΚΛΗΡΑ ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΑ

γ) Έξοδος Ερυθρών
αιμοσφαιρίων
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ



Δ.Ο.Ω Θεραπεία

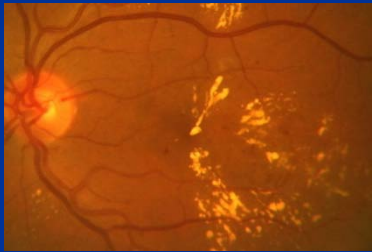
- Συστηματική Θεραπεία
 - Έλεγχος σακχάρου
 - Έλεγχος υπέρτασης
 - Έλεγχος υπερλιπιδαιμίας
 - Πολυπαραγοντικές μεταβολικές επεμβάσεις
- Θεραπεία οφθαλμού
 - laser θεραπεία
 - υαλοειδεκτομή
 - Φαρμακολογική θεραπεία

AAO Guidelines. Diabetic Retinopathy. <http://www.aao.org/ppp>. Accessed February 2009

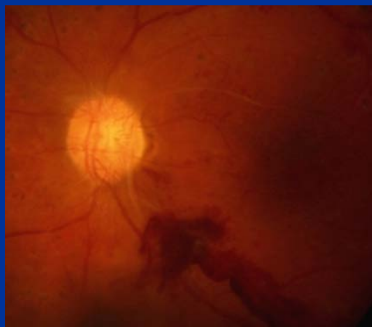
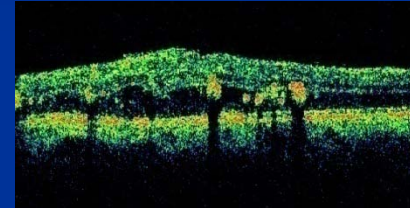
Royal College of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy Guidelines 2005.

<http://www.rcophth.ac.uk/docs/publications/publishedguidelines/DiabeticRetinopathyGuidelines2005.pdf>. Accessed February 2009

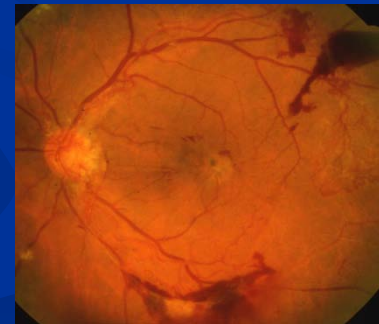
ΔΟΩ: σκοπός της θεραπείας



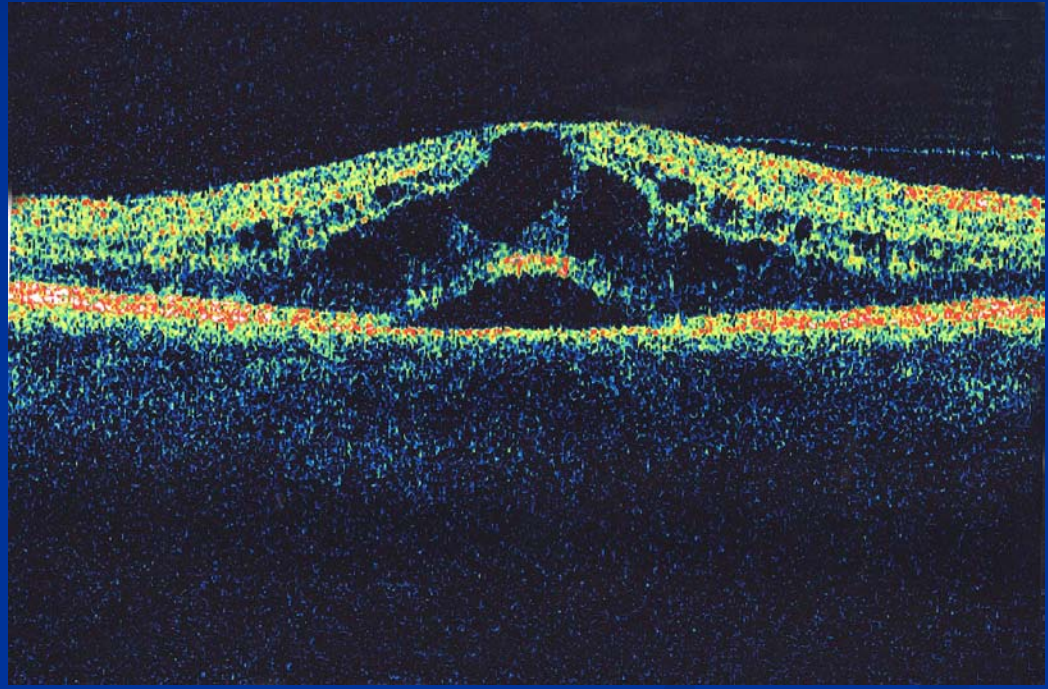
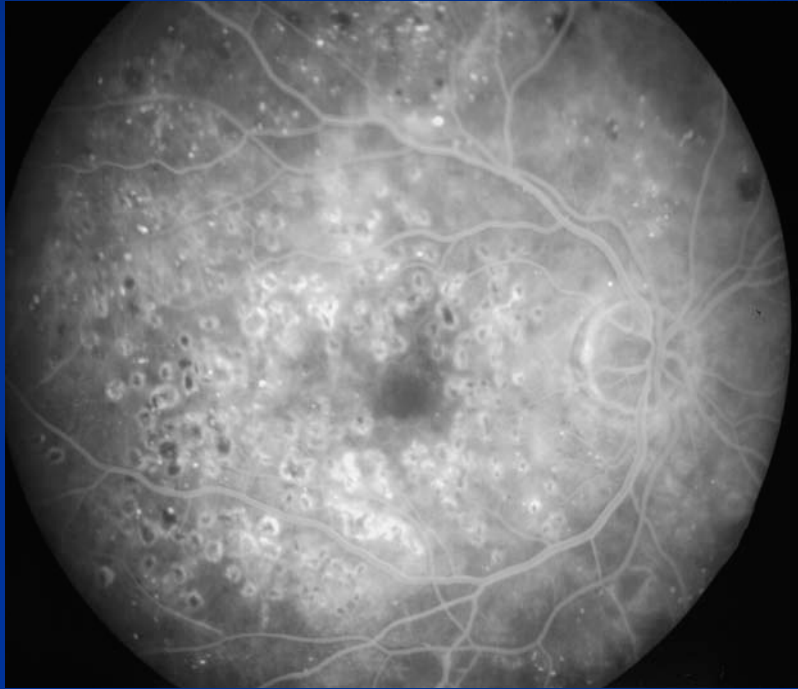
Μείωση της διαπερατότητας και της διαρροής των αγγείων με αποτέλεσμα τη μείωση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας



- Θεραπεία της νεοαγγείωσης όταν συνυπάρχει παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια



Διάγνωση

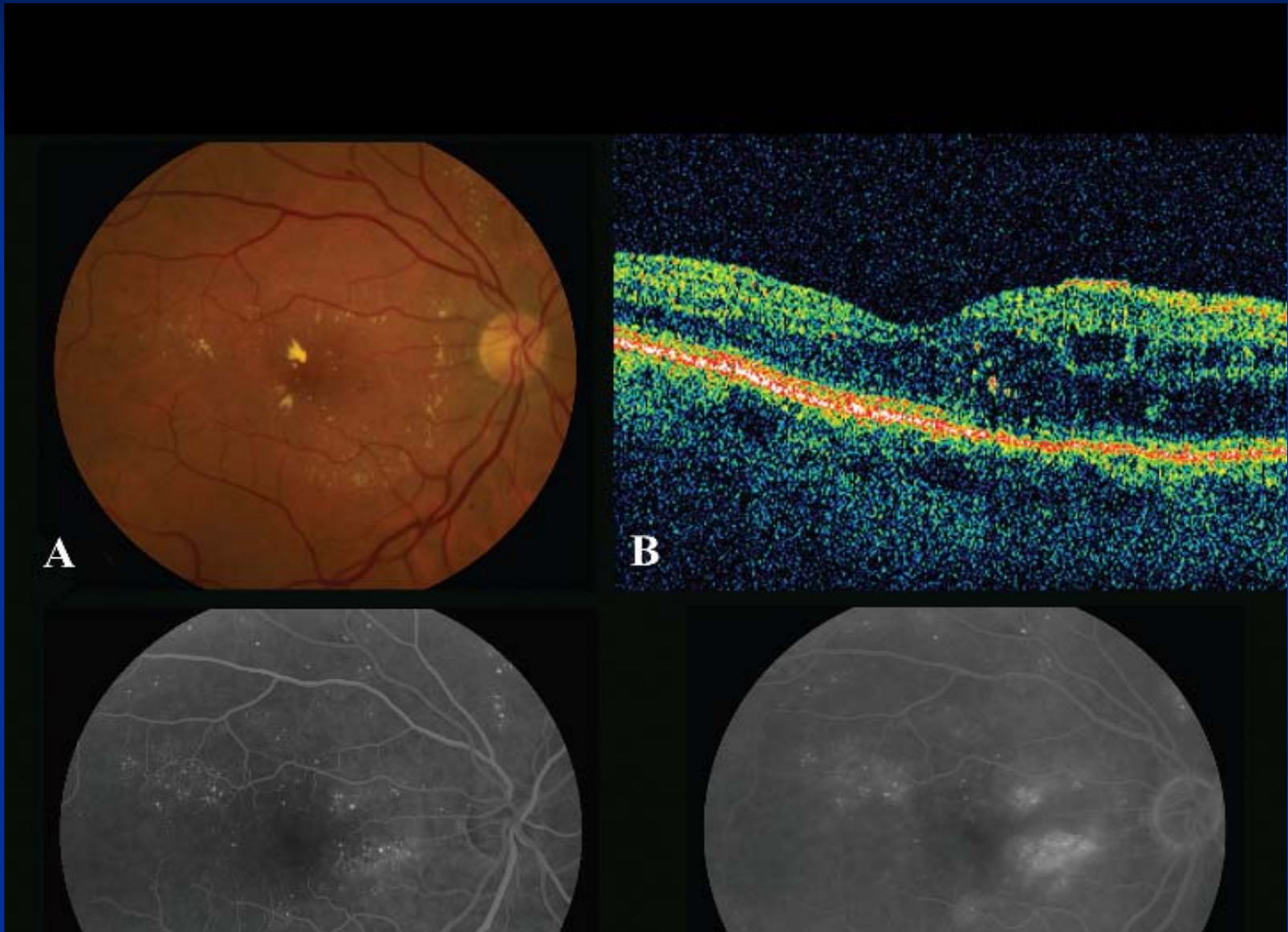


ΔΙΕΘΝΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ

Όταν υπάρχει οίδημα της ωχράς, αυτό διακρίνεται σε:

- Ήπιο διαβητικό οίδημα της ωχράς: ύπαρξη πάχυνσης ή σκληρών εξιδρωμάτων, μακριά όμως από το κέντρο της ωχράς
- Μέτριο διαβητικό οίδημα της ωχράς: πάχυνση ή σκληρά εξιδρώματα που πλησιάζουν αλλά δεν εμπλέκουν το κέντρο της ωχράς
- Σοβαρό διαβητικό οίδημα της ωχράς: πάχυνση ή σκληρά εξιδρώματα που εμπλέκουν και το κέντρο της ωχράς

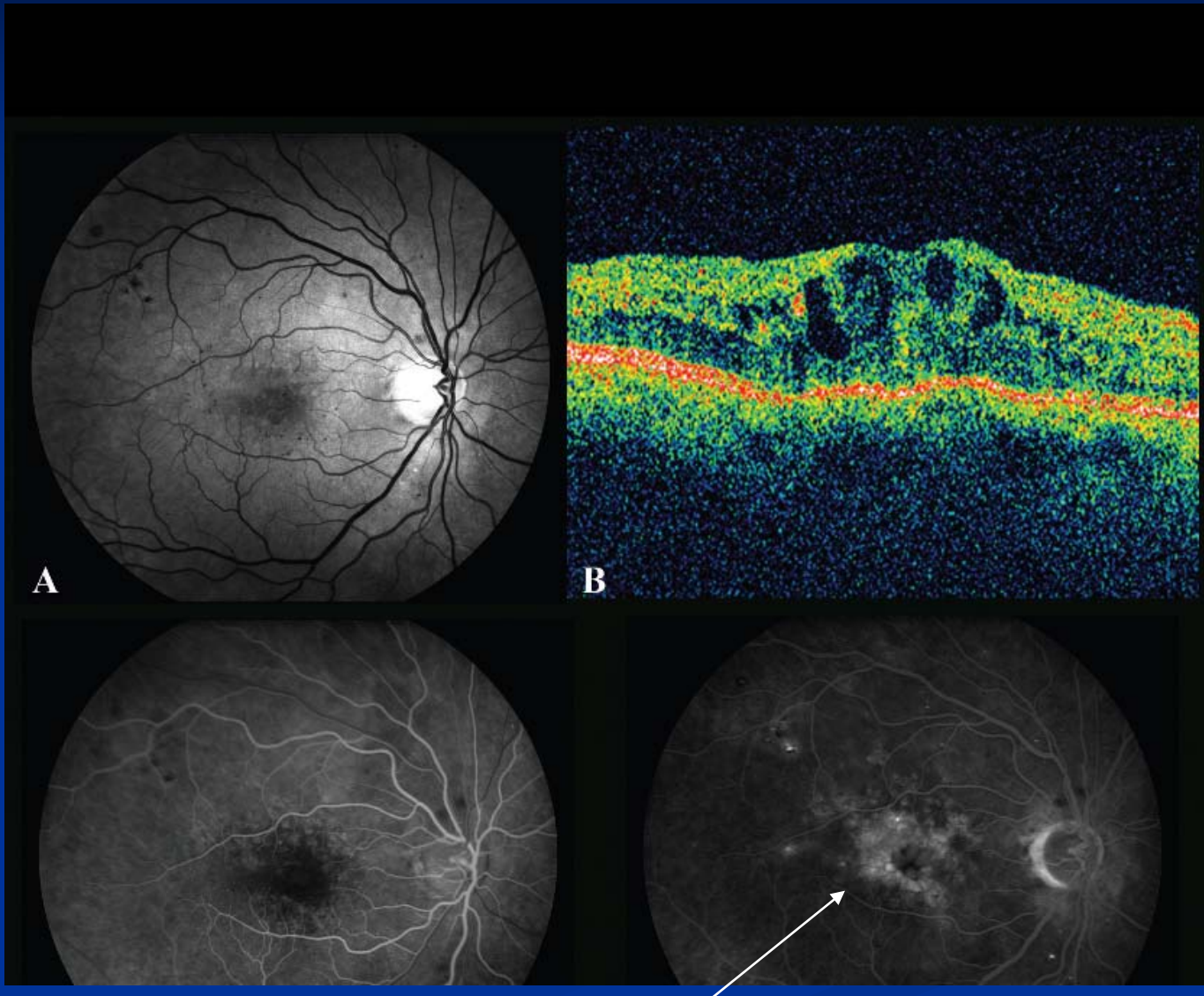
ΗΠΙΟ ΟΙΔΗΜΑ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ



ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ



ΧΡΟΝΙΟ ΣΟΒΑΡΟ ΟΙΔΗΜΑ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ



Όψη πετάλων άνθους στη φλουοροαγγειογραφία

Θεραπεία ΔΑ

- Laser φωτοπηξία
- Ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις
 - Τριαμκινολόνη
 - Αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες
- Υαλοειδεκτομή

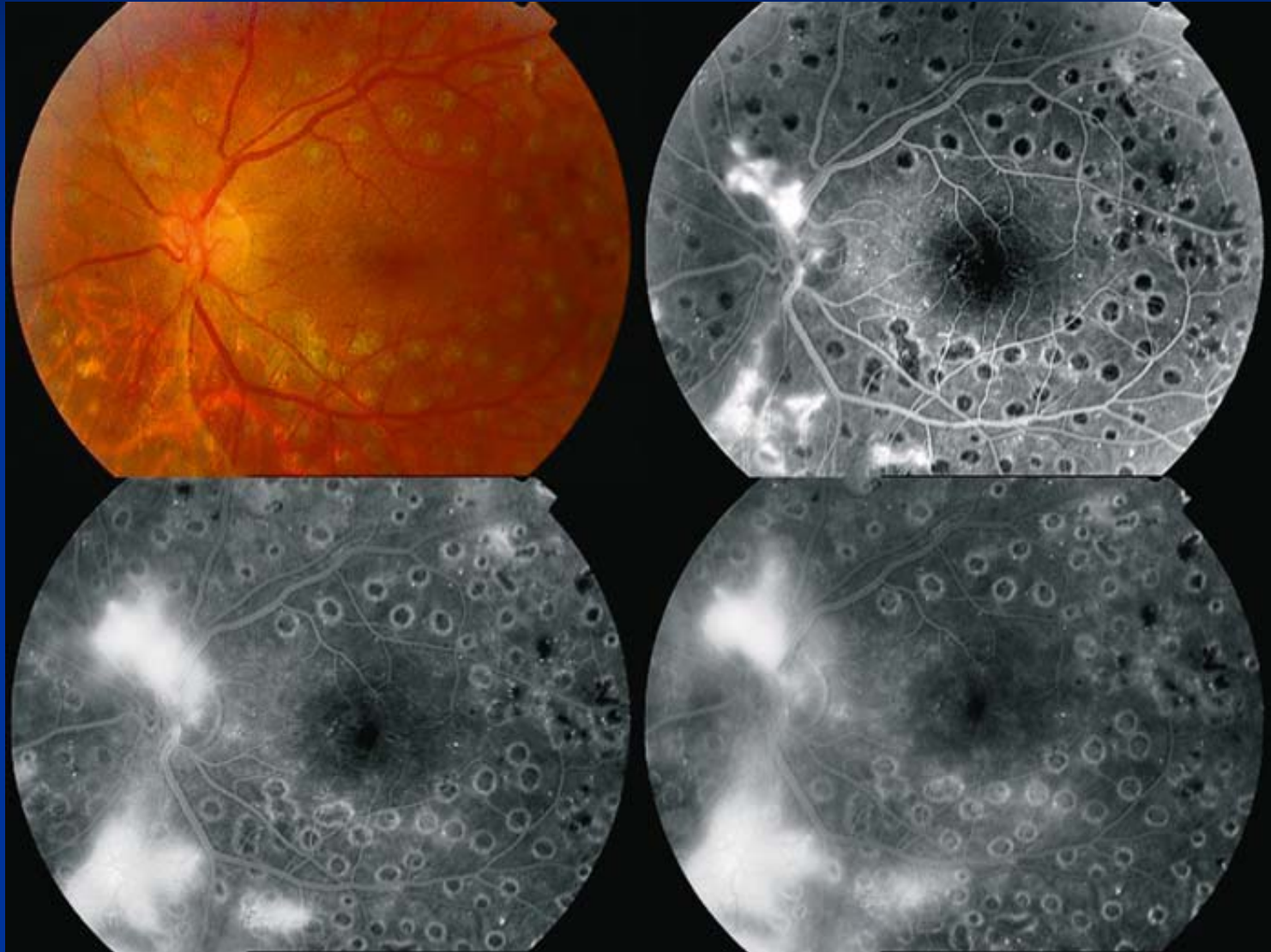
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ LASER ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ

- Παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία (panretinal)
 - στην παραγωγική ΔΑ, υποστρέφει τη νεοαγγείωση
- Εστιακή φωτοπηξία (focal)
 - μικρές εστιακές βολές σε διαρρέοντα μικροανευρύσματα στον οπίσθιο πόλο
- Δικτυωτή φωτοπηξία (grid)
 - σε διάχυτο οίδημα του οπίσθιου πόλου

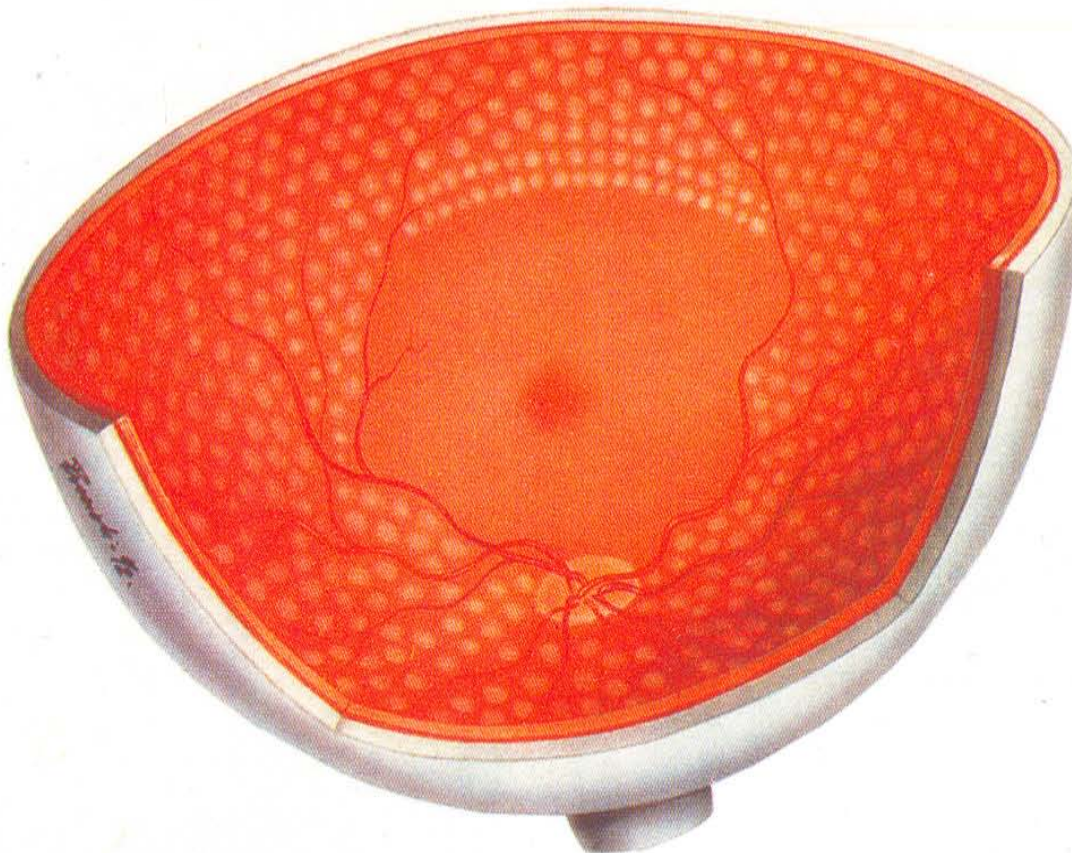
ΠΑΝΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΗ ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ



ΠΑΝΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΗ ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ



ΤΕΛΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ PRP



Laser φωτοπηξία σε Δ.Ο.Ω.

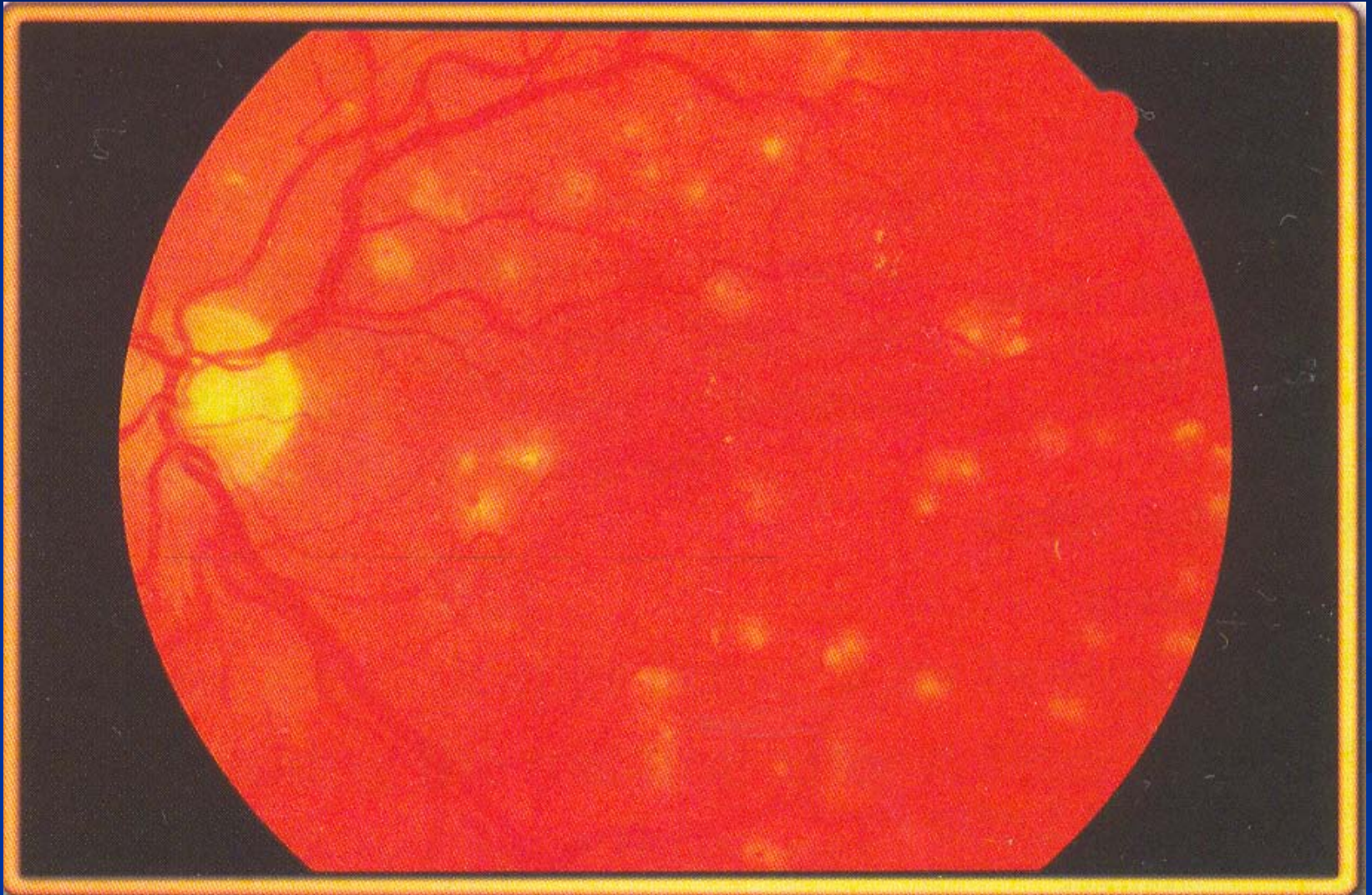
Εστιακό σε εστιακό οίδημα:

άμεση απόφραξη διαρρεόντων μικροανευρυσμάτων & τριχοειδών

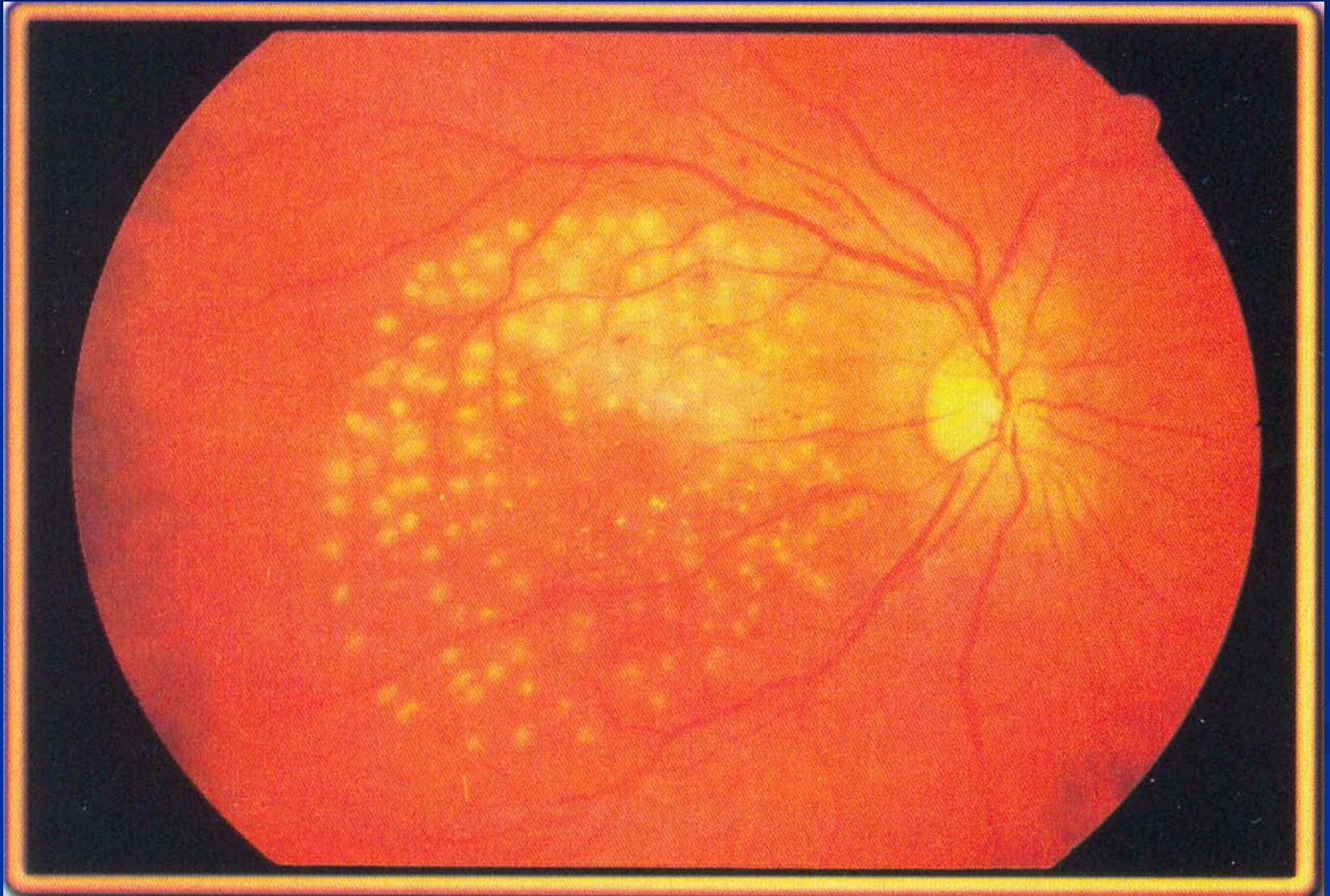
Δίκτυο σε διάχυτο οίδημα: έμμεση ελάττωση διαρροής διευρυσμένων τριχοειδών

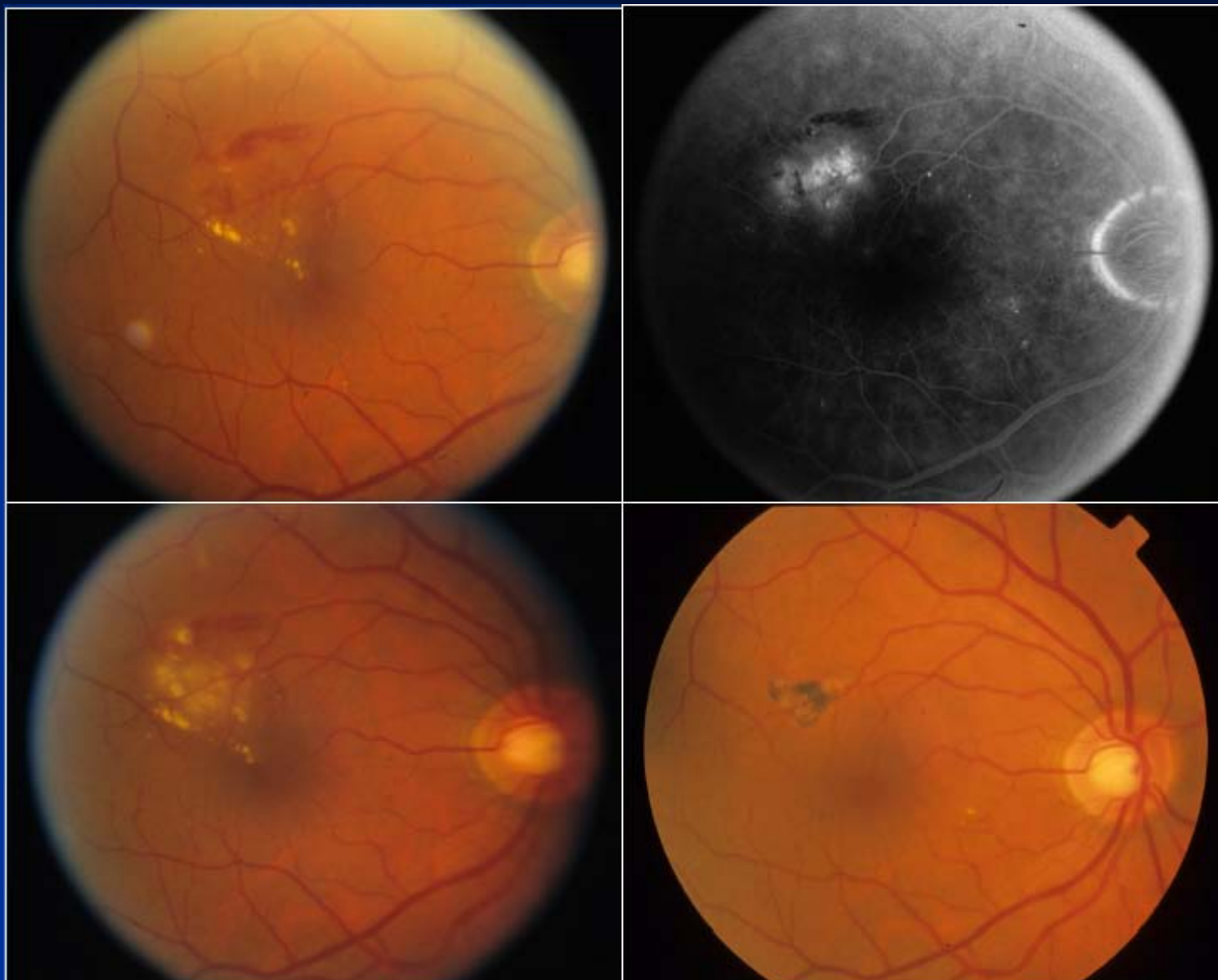
(EDTRS, Arch Ophthalmol, 1985, Ophthalmology, 1987)

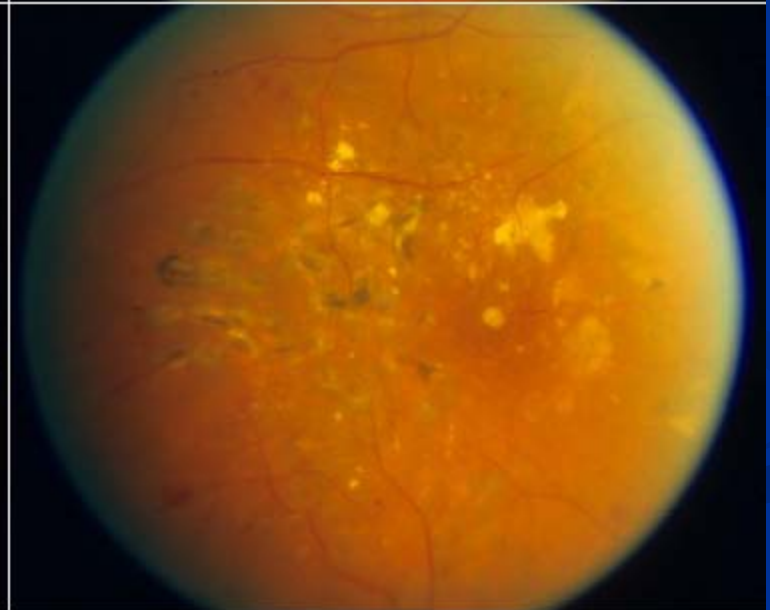
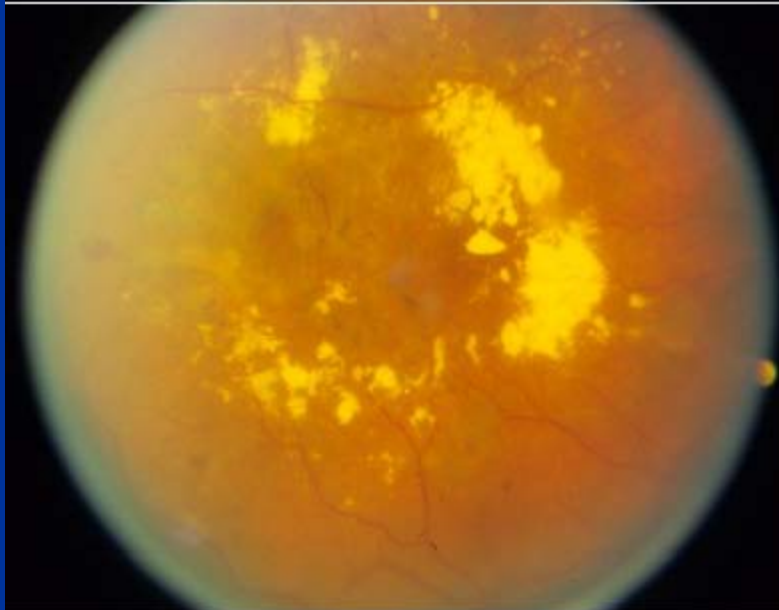
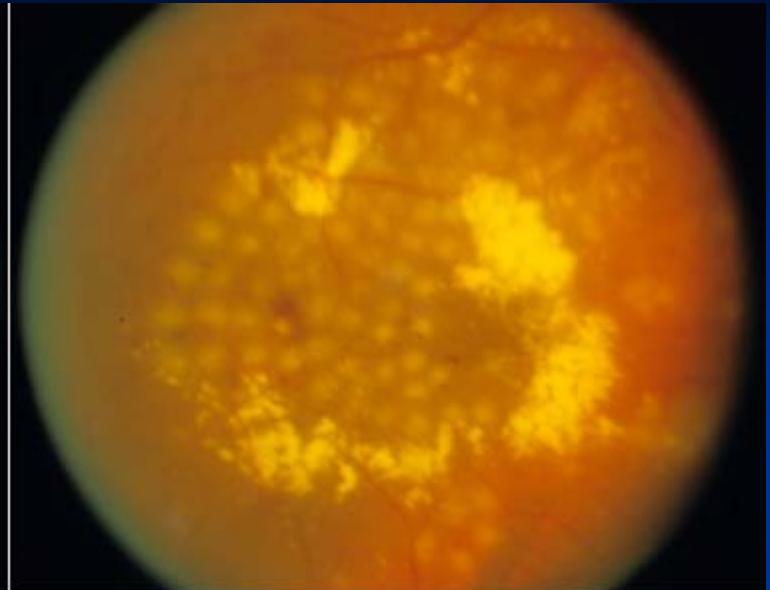
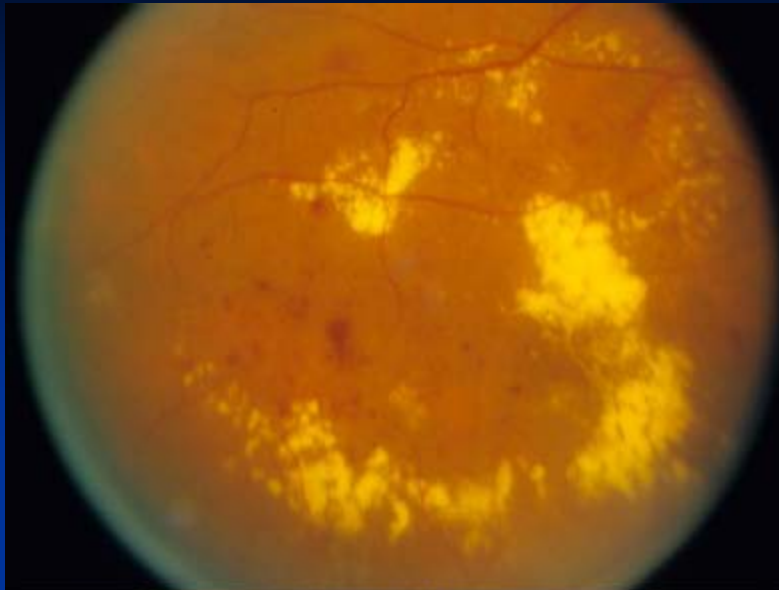
ΕΣΤΙΑΚΗ ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ (FOCAL)



ΔΙΚΤΥΩΤΗ ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ (GRID)







Ενδοϋαλοειδική Τριαμκινολόνη

4 mg μόνη ή σε συνδυασμό με Laser

Βελτίωση Ο.Ο. σε 3-6 μήνες (Martidis et al, Ophthalmology, 2002)

Υποτροπή με την πάροδο του χρόνου

Οφθαλμική υπέρτονία, καταρράκτης, ενδοφθαλμίτιδα

Πλεονεκτήματα ενδοϋαλοειδικής χορήγησης

Υψηλή συγκέντρωση στους ιστούς στόχους

Αποφυγή συστηματικών επιπλοκών

Υπεροχή σε σύγκριση με υποτενόνια χορήγηση

(CARDILLO et al, OPHTHALMOLOGY 2005)

Μηχανισμός δράσης

Αναστολή της έκκρισης αραχιδονικού οξέος από τις κυτταρικές μεμβράνες

Αναστολή προσταγλανδινών και λευκοτριενών

Αντιφλεγμονώδης, αποιδηματική δράση

Χορήγηση

Εμπορικά διαθέσιμη η
κεκαθαρμένη μορφή



Φαρμακοκινητική

Χρόνος ημίσειας ζωής 10-15 Ημέρες

Παραμονή σε ανιχνεύσιμα επίπεδα στο υαλοειδές
για 3 μήνες

PM BEER, OPHTHALMOLOGY 2003

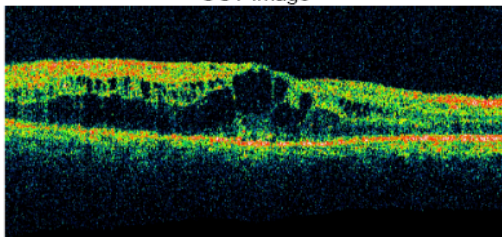
Δράση

Αποδρομή οιδήματος 60-100%

Βελτίωση οπτικής οξύτητας.....

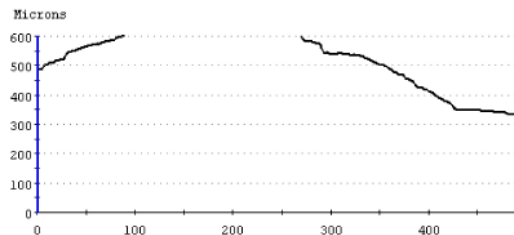
Παροδικότητα αποτελέσματος

OCT Image



Signal Strength (Max 10)	8

Thickness Chart



Fundus Image



STRATUS OCT
Retinal Thickness Report - 4.0.5 (0076)

MARGOUTAS, IOANNIS

Scan Type: Macular Thickness Map - OO

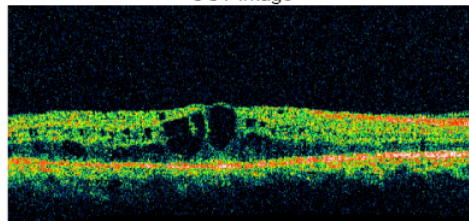
Scan Date: 5/24/2007

Scan Length: 6.0 mm

DOB: 11/30/1963, ID: NA, Male

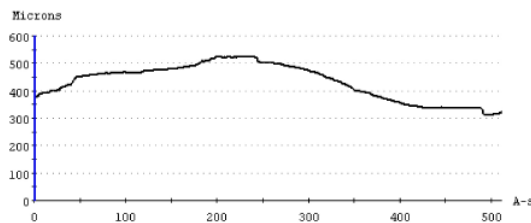


OCT Image

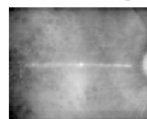


Signal Strength (Max: 10)	8
---------------------------	---

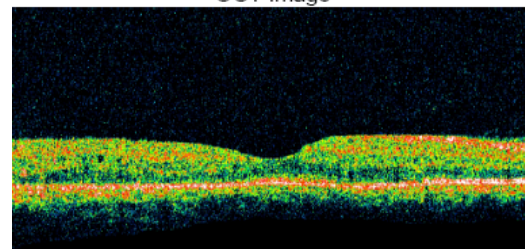
Thickness Chart



Fundus Image

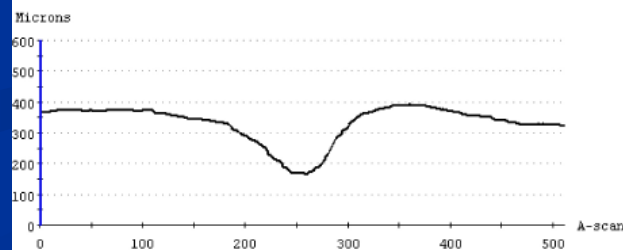


OCT Image

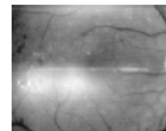


Signal Strength (Max 10)	8
--------------------------	---

Thickness Chart



Fundus Image



ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ

Ενδοφθαλμίτιδα

Αύξηση ΕΟΠ

Καταρράκτης

Αύξηση ΕΟΠ

>21mmHg	41%
>30mmHg	11,4%
>35mmHg	5,5%
>40mmHg	1,8%

JONAS et al,

Αντι-VEGF

- Μικρότερη δραστηριότητα βραχυπρόθεσμα
- Καλύτερο προφίλ ασφαλείας
- Δυνατότητα επαναλαμβανομένων εγχύσεων

Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες

Υπεργλυκαιμία / Υποξία → VEGF →
Αγγειοδιαστολή και ρήξη έσω Α.Α.Φ. → ΔΟΩ

Αντι-VEGF παράγοντες:

Pegaptanib (Macugen)

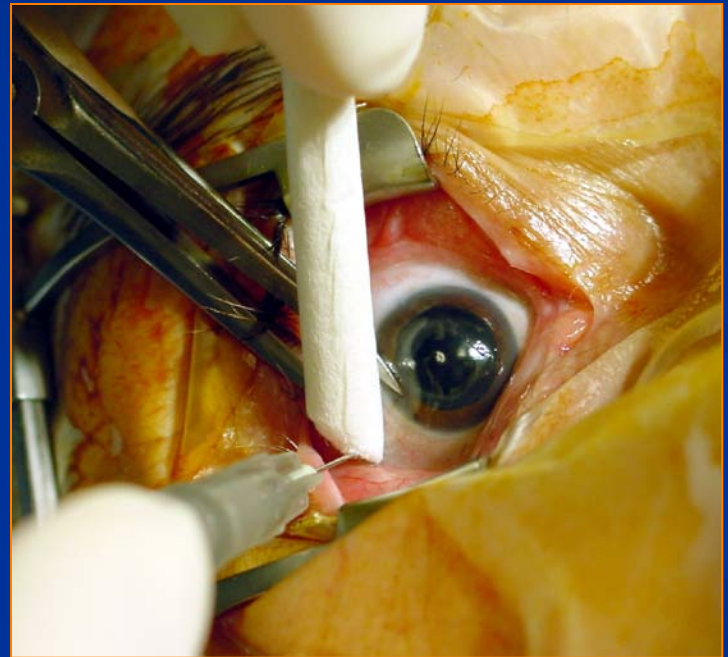
Bevacizumab (Avastin)

Ranibizumab (Lucentis)

Αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες(Anti-VEGF)

Η προκαλούμενη επίδραση από τον VEGF στην υπερπλασία, μετανάστευση και στην στενή σύνδεση μικροαγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, επιδιορθώνονται από το ranibizumab (Lucentis)

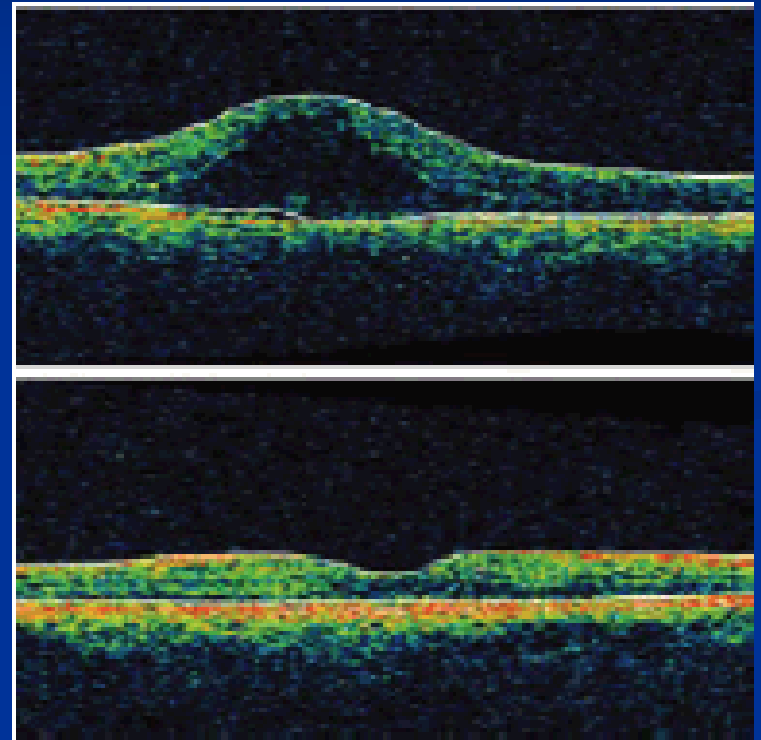
Deissler H et al.
Br J Ophthalmol. 2008;92(6):839-43



PEGAPTANIB (MACUGEN)

Φάση II RCT :

Ασθενείς μετά θεραπεία με
MACUGEN παρουσίασαν
βελτίωση του ΔΟΩ μέχρι και
36 εβδομάδες θεραπείας
αλλά υποτροπή μετά την
διακοπή και εξαφάνιση
οφέλους σε 54 εβδομάδα.



Primary intravitreal Bevacizumab for diffuse diabetic macular edema. The Panamerican Collaborative Retina Study Group at 24 months.

Averal JF et al Ophthalmology 2009 Aug;116(8) 1488-97

- Ενθαρρυντικά αποτελέσματα για μείωση του οιδήματος και βελτίωση ΟΟ σε 2 χρόνια



Μελέτες με χρήση Ranibizumab (Lucentis)

- RESOLVE
- RESTORE
- RISE/RIDE

Σκοπός ΤΩΝ μελετών

- Να εκτιμήσΟΥΝ την ασφάλεια του ranibizumab με χορήγηση πολλαπλών δόσεων, με βάση τις οφθαλμικές και συστηματικές παρενέργειες.
- Να εκτιμήσΟΥΝ την αποτελεσματικότητα του ranibizumab στην θεραπεία του Δ.Ο.Ω. σε ασθενείς με συμμετοχή του κέντρου της ωχράς.

RESOLVE trial σχεδιασμός

N=151

Ερευνητής βρίσκει ασθενείς με Δ.Ο.Ω.

Στην έναρξη φωτογραφία βυθού, FA and OCT

Τυχαιοποιημένα 1:1:1

Sham

Εκτίμηση αν
απαιτείται αύξηση

Ranibizumab
0.3 mg

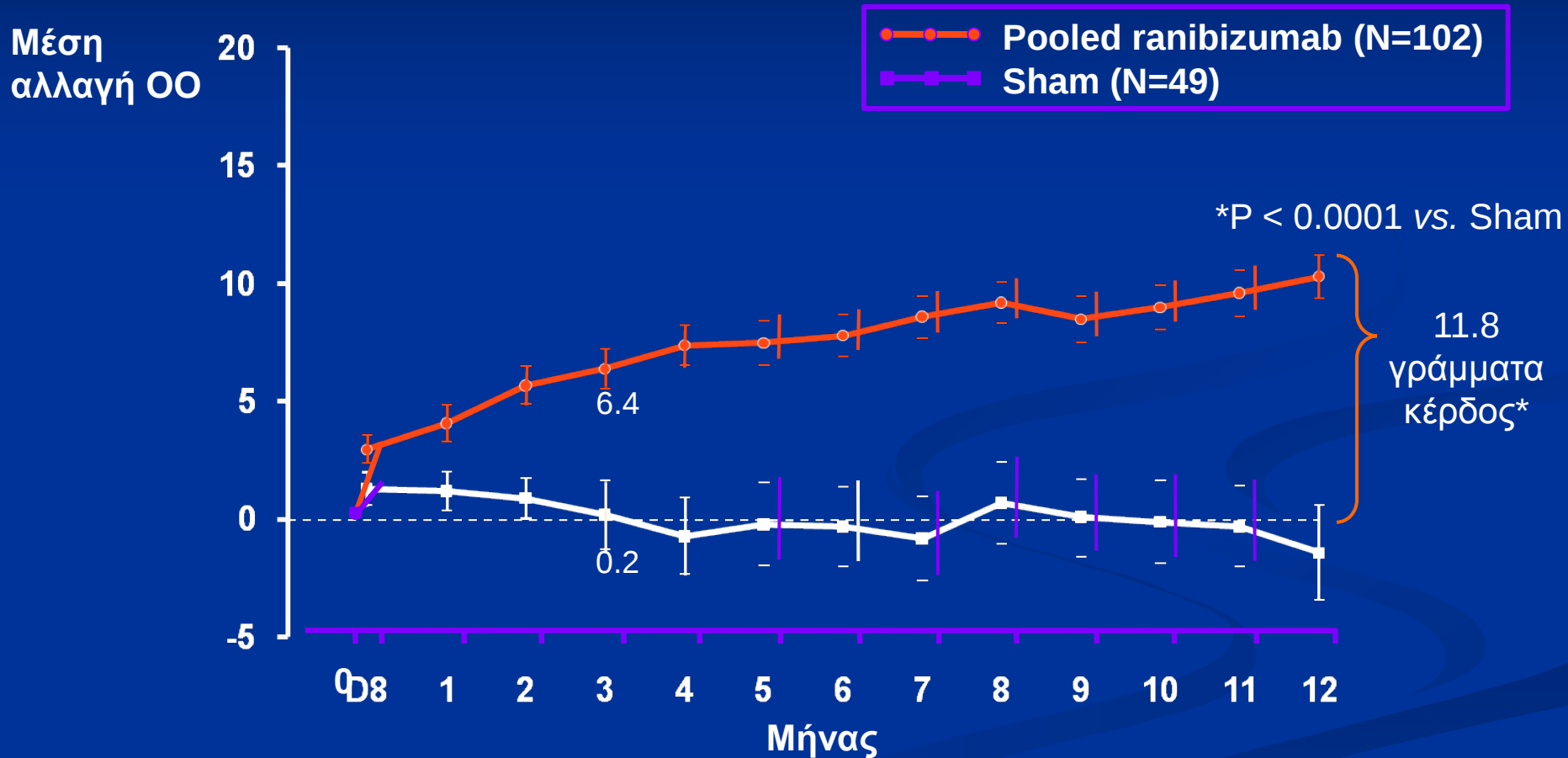
Increase to
0.6 mg if needed

Ranibizumab
0.5 mg

Increase to
1.0 mg if needed

Laser μετά 3 ενέσεις αν
χρειάζεται

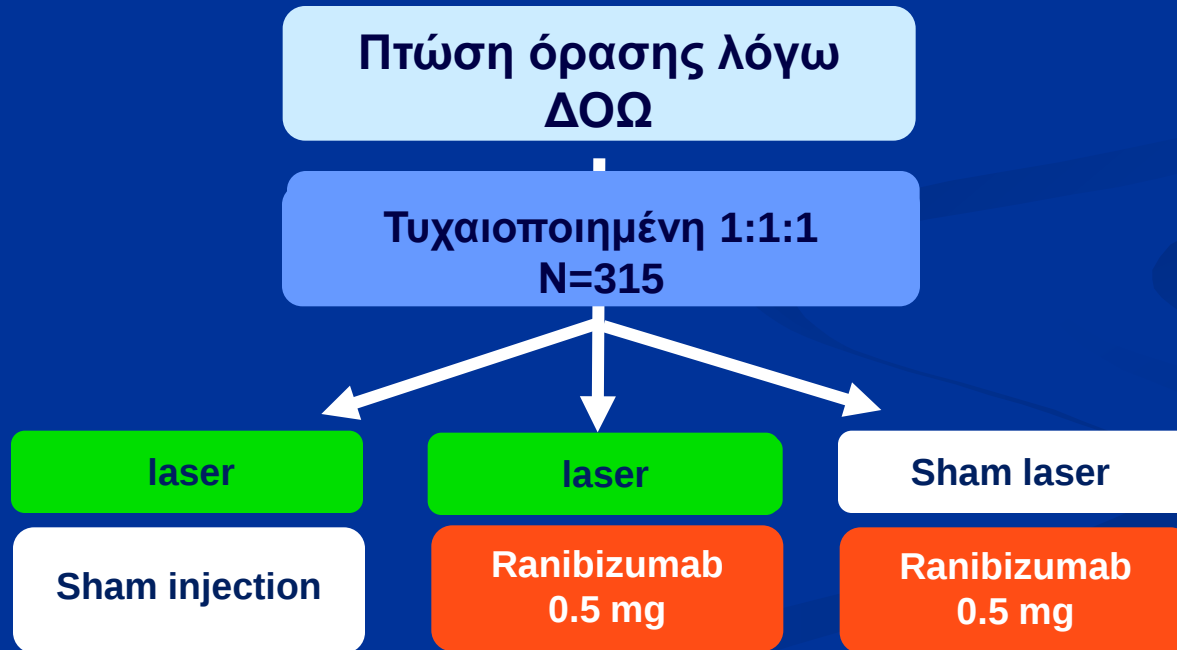
Μέση αλλαγή ΟΟ* από έναρξη θεραπείας



RESTORE

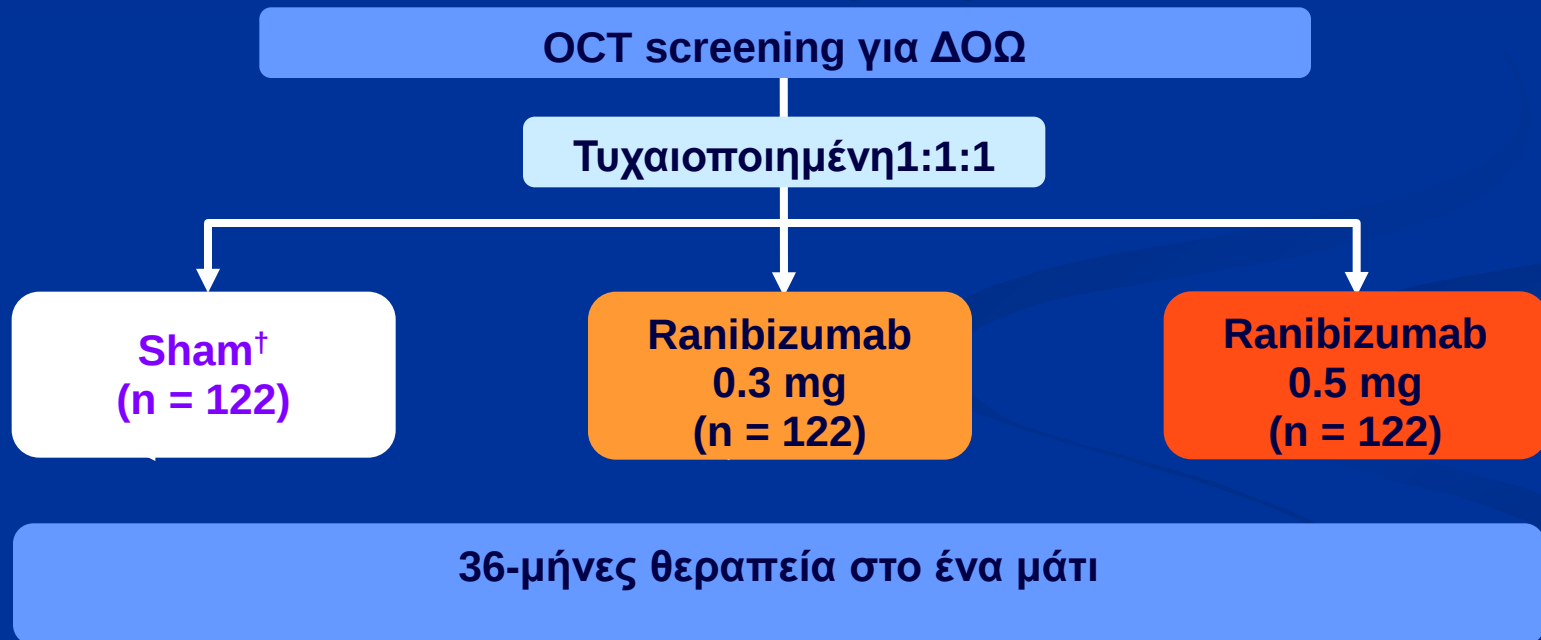
σχεδιασμός μελέτης

Φάση III, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική, laser-controlled



RISE / RIDE study design

Φάση III, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή,
πολυκεντρική



Υαλοειδεκτομή στο διαβητικό οίδημα της ωχράς

Χρήσιμη σε:

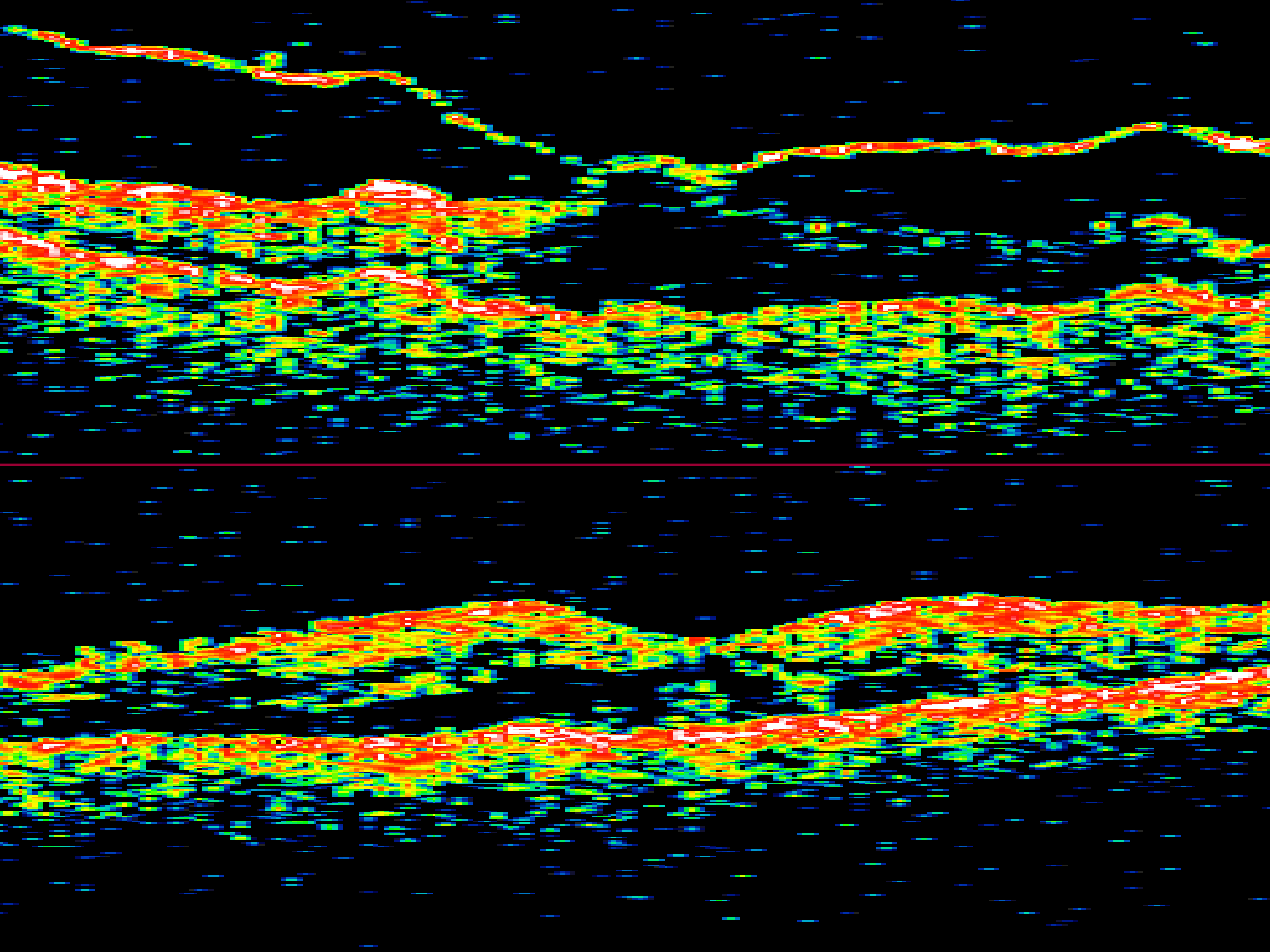
πάχυνση της οπίσθιας υαλοειδικής μεμβράνης + ΥΑ έλξη

Ρηχή ελκτική αποκόλληση (OCT)

38–100% (57%) ασθενών: βελτίωση της Ο.Ο.

(Lewis et al, Ophthalmology, 1992, Gandorfer et al, Retina, 2000)

Η λέπτυνση του πάχους $\neq$ αύξηση της Ο.Ο.



Επιπρόσθετες ενδείξεις βιτρεκτομής στη ΔΑ

Αιμορραγία Υαλοειδούς

Ελκτική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς

Πρωχρική αιμορραγία

Επιδείνωση ινοαγγειακού στοιχείου (DRS)

Ερύθρωση ίριδας

Ghost cell γλαύκωμα

Νεώτερα δεδομένα στη βιτρεκτομή

Βελτίωση συστημάτων φωτισμού (Xenon)

Βελτίωση συστημάτων παρατήρησης

Βελτίωση μηχανημάτων

Χρήση χρωστικών

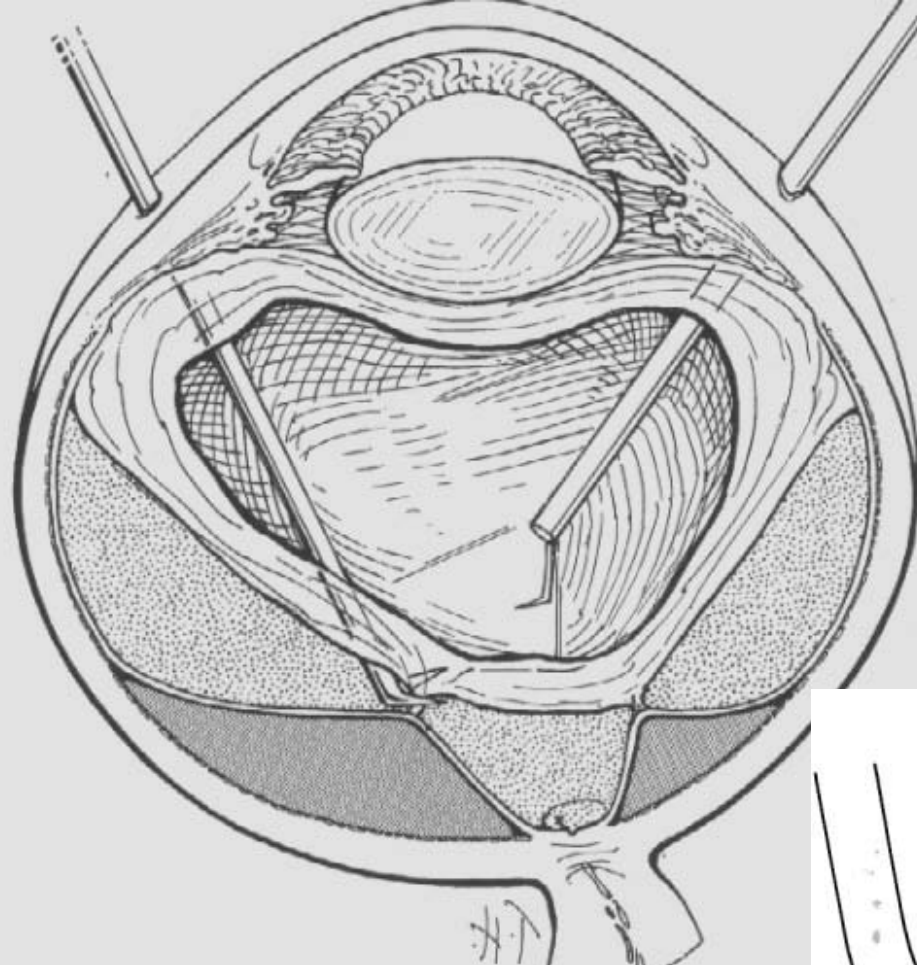
Χειρουργική μικρής τομής (χωρίς ράμματα)

Χρήση φαρμακευτικών παραγόντων

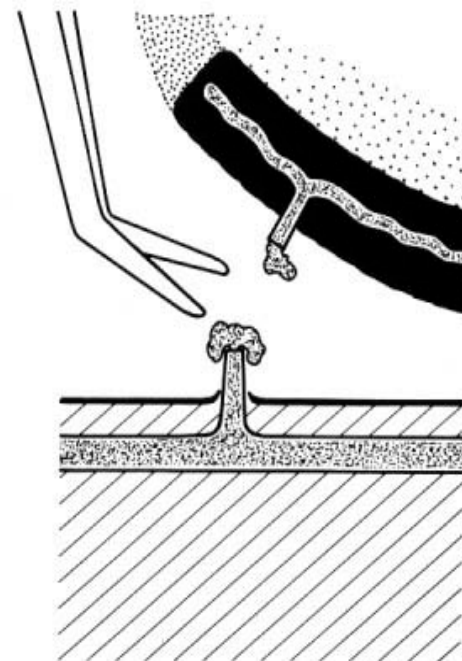
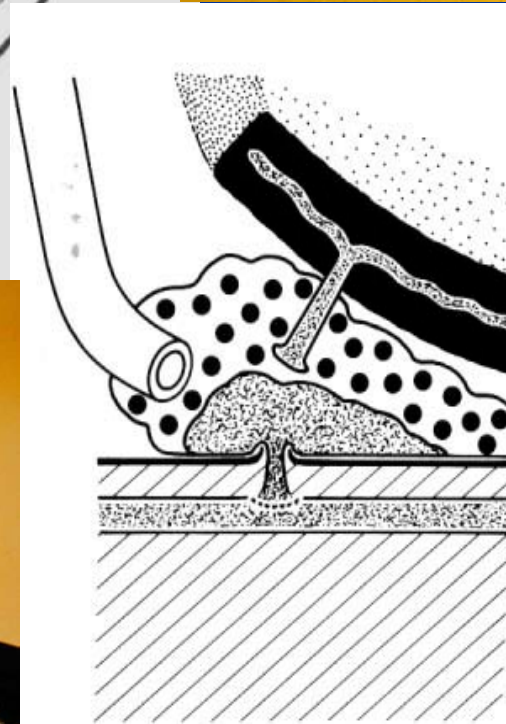
Αντι-VEGF παράγοντες προεγχειρητικά

- σημαντική υποστροφή της αμφ/κής νεοαγγείωσης σε 24-48 ώρες
- σχετίζεται με:
 - λιγότερη διεγχειρητική αιμορραγία
 - ευκολότερο διαχωρισμό οπισθίου υαλοειδούς από αμφ/δή

- Avery R, Pearlman J, Dante J et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113(10):1695.e1-15
- Avery R. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;6:352-354



B



TARRANT

ΣΤΟ ΕΓΓΥΣ ΜΕΛΛΟΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ

- Αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες
- Μονοθεραπεία?
- Σε συνδυασμό με Laser
- Για πόσο διάστημα?
- Πόση δόση?



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ