



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN OFTALMOLOGIA
DIPARTIMENTO DI SPECIALITÀ MEDICO-CHIRURGICHE

SEZIONE DI OFTALMOLOGIA

Direttore: *Prof. T. Avitabile*

***EFFICACIA E SICUREZZA A BREVE TERMINE
DELLA FOTOCOAGULAZIONE CON LASER
GIALLO MICROPULSATO SOTTOSOGLIA PER
L'EDEMA MACULARE DIABETICO***

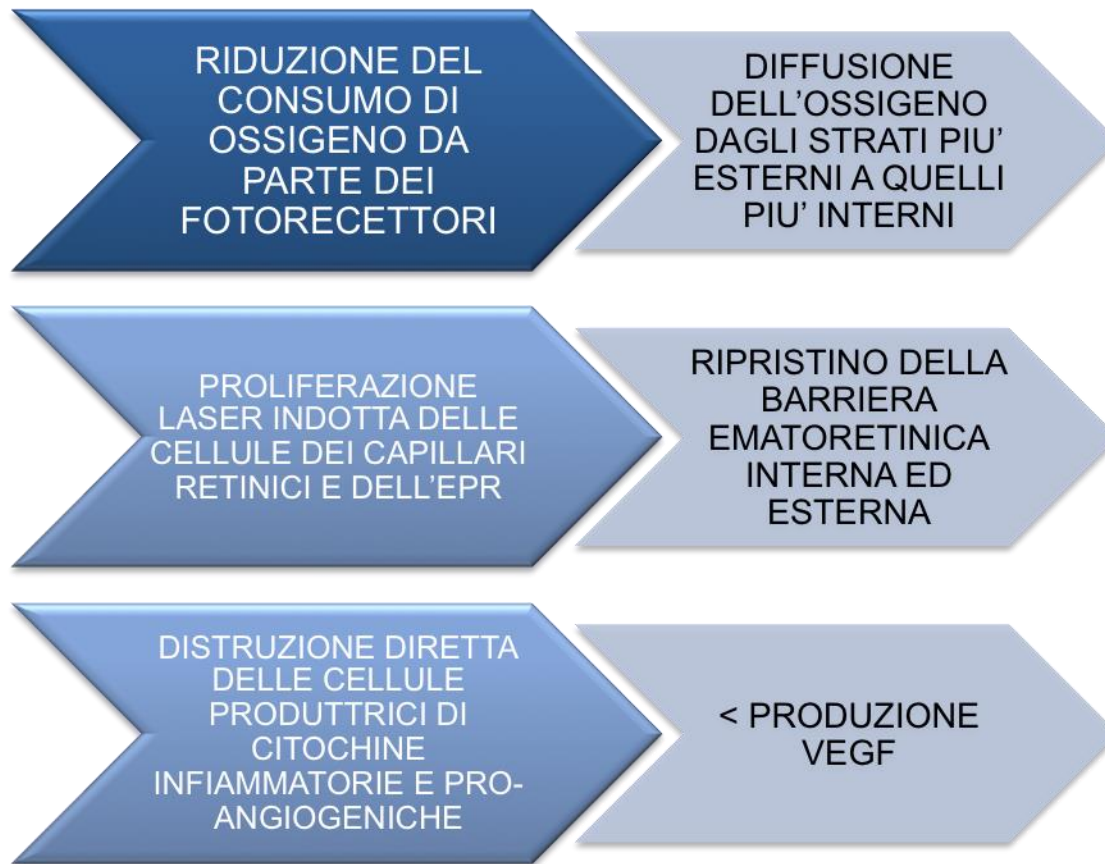
***V.De Grande – L.Azzaro – S.Azzaro – S.Faro – M.Fallico –
A.Cantavenera – M.Reibaldi – A.Longo – V.Bonfiglio.***

XL Congresso S.O.SI

16-18 Aprile 2015 – Hotel Hilton – Giardini Naxos

Fotocoagulazione laser classica

- Endpoint clinico: **cicatrice retinica oftalmoscopicamente visibile** (fotocoagulazione retinica SOPRASOGLIA incremento temperatura 30° - 40°)
- Radiazione laser assorbita dalla melanina dell' EPR e della coroide
- L' energia del laser è convertita in calore, con incremento della temperatura dei tessuti pigmentati
- Diffusione del calore ai tessuti adiacenti non trattati, risultante in **allargamento del danno corioretinico**



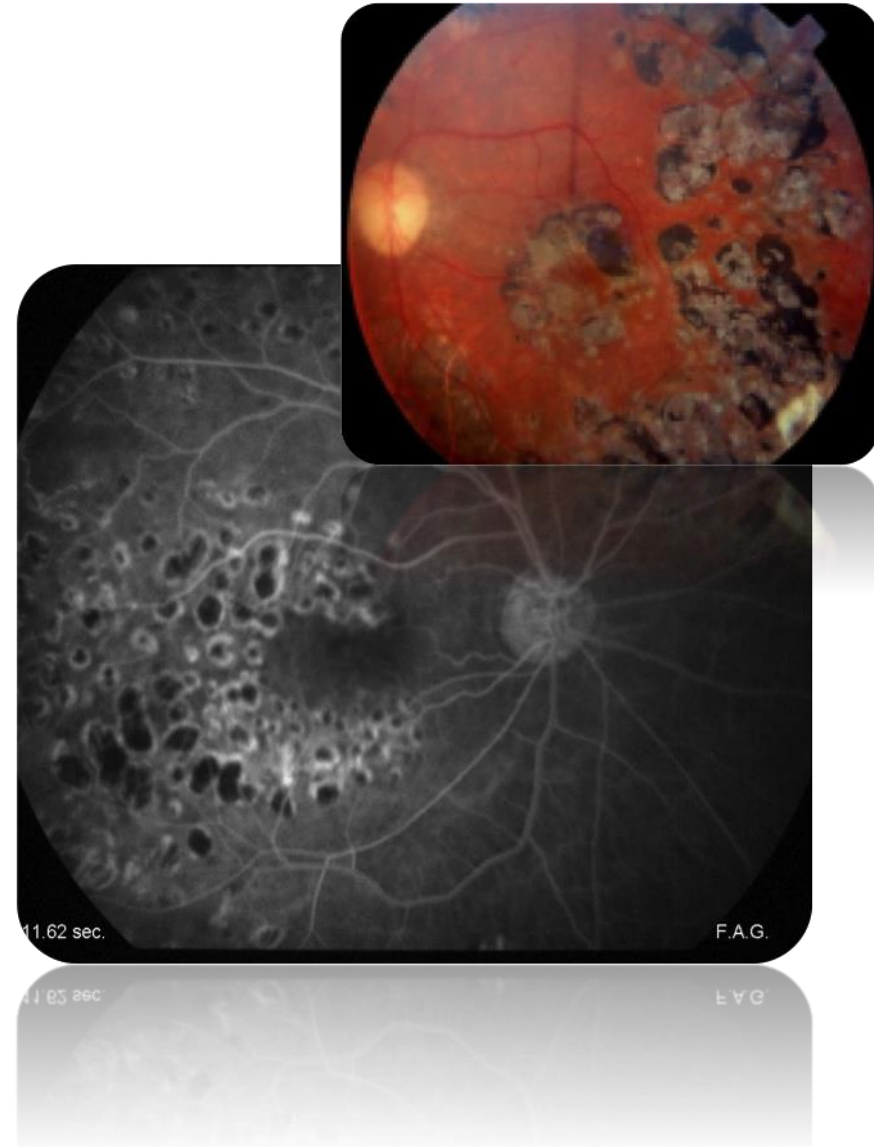
Fotocoagulazione laser classica

COMPLICANZE:

- ✓ Scotoma paracentrale
- ✓ Transitorio aumento edema/riduzione visus
- ✓ CNV
- ✓ Fibrosi subretinica
- ✓ Aumento della cicatrice da FC laser nel tempo, con coinvolgimento foveale
- ✓ Emorragie pre e sottoretiniche
- ✓ Involontari spots foveali!
- ✓ Perdita visione dei colori
- ✓ Alterazione sensibilità al contrasto

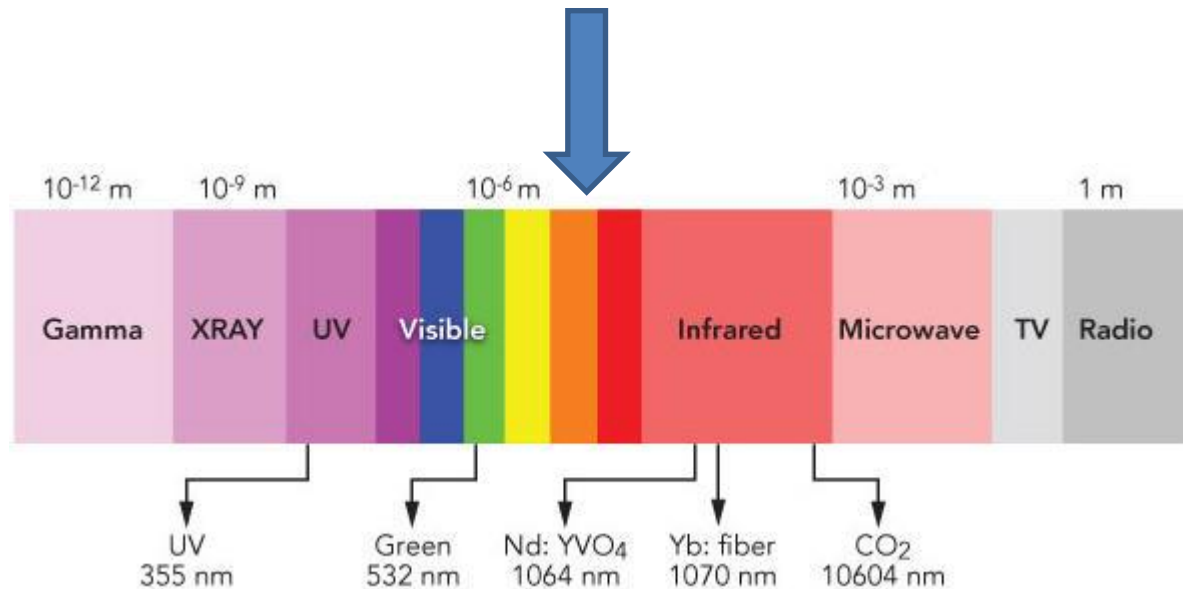


DANNO RETINICO INDOTTO DAL LASER LIMITA DENSITA' E RIPETIBILITA' DEL TRATTAMENTO, COSI' COME LA POSSIBILITA' DI TRATTARE EDEMI CENTRALI



COME MINIMIZZARE IL DANNO RETINICO?

- Aumentando la lunghezza d'onda
- Riducendo intensita' energia
- Riducendo durata impulso



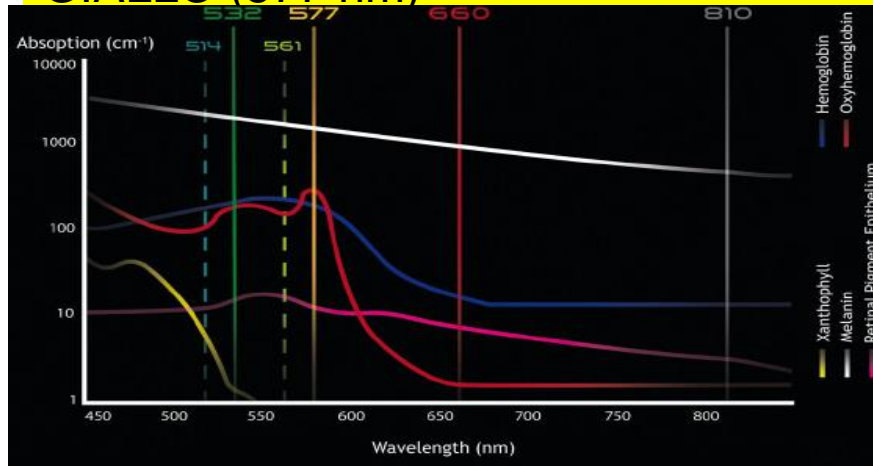
VERDE (532 nm)

La luce laser verde è una lunghezza d'onda clinicamente testata eccellente per bersagliare l'**epitelio retinico pigmentato (EPR) contenente melanina**. È idoneo a una vasta gamma di trattamenti retinici nei quali il cromoforo target è la melanina, come la fotocoagulazione panretinica (PRP)

NESSUNO STUDIO CLINICO HA EVIDENZIATO DIFFERENZE IN TERMINI DI EFFICACIA TRA LE DIVERSE LUNGHEZZE D' ONDA UTILIZZATE¹

1.Akduman L, Olk J. Diode Laser (810 nm) versus Argon Green (514 nm) modified grid photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Ophthalmology 1977;104:1433-41.

GIALLO (577 nm)



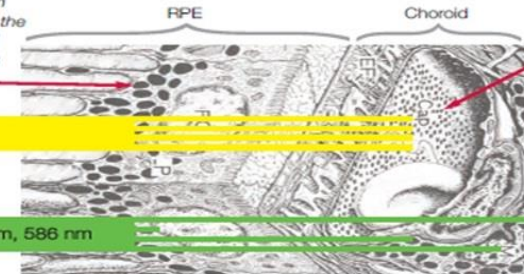
Melanin and HbO Absorbing Chromophores Increase Efficiency of 577 nm

577 nm has the highest combined absorption in the melanin-oxyhemoglobin layers of the RPE/choriocapillaris complex.

Melanin is unevenly distributed in the RPE and choroid. Based on the laser wavelength, some light will absorb, and some light will pass through.

577 nm

532 nm, 561 nm, 568 nm, 586 nm



Hemoglobin in the choriocapillaris is more uniformly distributed for a more consistent uptake of laser light. 577 nm has the highest absorption coefficient in HbO.

The lower absorption and increased transmission of 577 nm through the non-uniform melanin granules of the RPE is more than compensated by the higher absorption of 577 nm in the underlying more uniformly distributed hemoglobin-rich choriocapillaris.

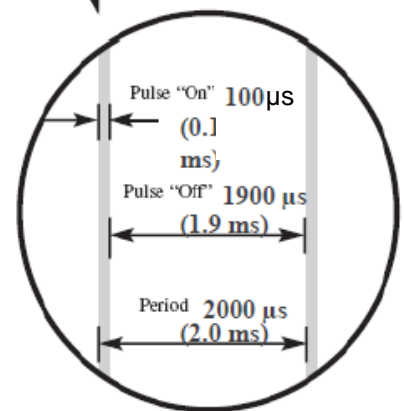
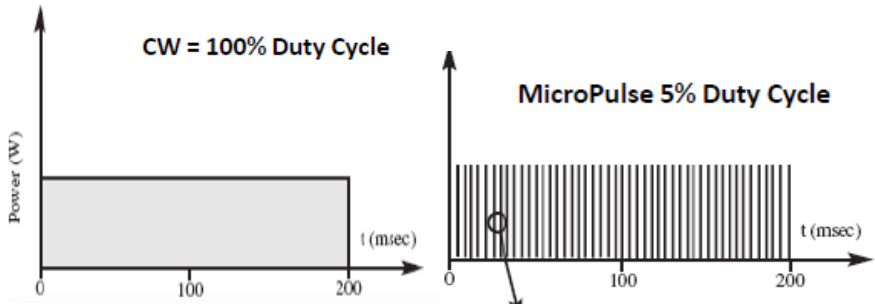
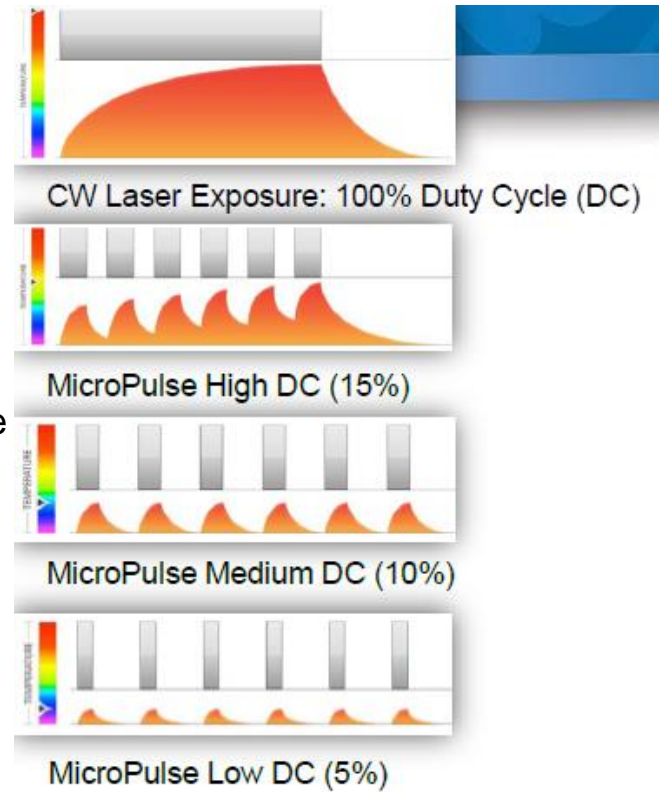
- Picco di assorbimento ossiemoglobina a 577 nm: **trattamento di microaneurismi**
 - Buon assorbimento melanina: **selettività per l' EPR**
 - Elevato assorbimento corio capillare: **effetto uniforme in fondi ipopigmentati/pig.variabile**
 - No assorbimento xantofilla : **sicurezza nel trattamento anche della fovea**
-
- Ottima visibilità delle lesioni retiniche
 - Basso scattering della luce attraverso mezzi trasparenti e migliore trasmissione attraverso opacità corneali e lenticolari rispetto al verde (532-nm)
 - Maggiore concentrazione dell' energia in un minor volume rendendo sufficienti potenze e durate di trattamento inferiori con massimo confort del paziente durante la seduta laser.

Laser micropulsato: DURATA

- Descritta per la prima volta da Pankratov 1990
- Tecnologia che suddivide l' emissione laser in corrente continua in microimpulsi, ripetitivi, intervallati da pause e che permette:

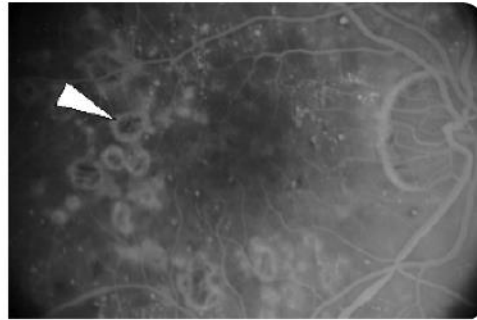
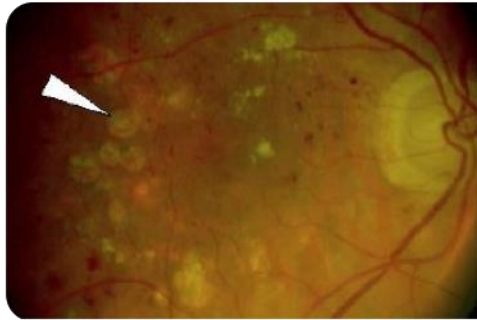
- 1) Fine controllo effetto fototermico
 - ✓ Minor energia per impulso
 - ✓ Raffreddamento tessuti tra gli impulsi (in base al Duty Cycle)

2) Risultati clinici equivalenti o superiori con il beneficio di non indurre **ALCUN DANNO TISSUTALE** dettabile in nessun momento post-trattamento



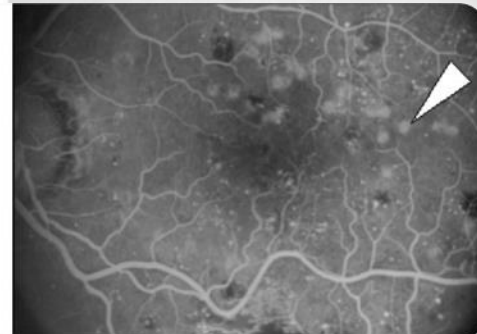
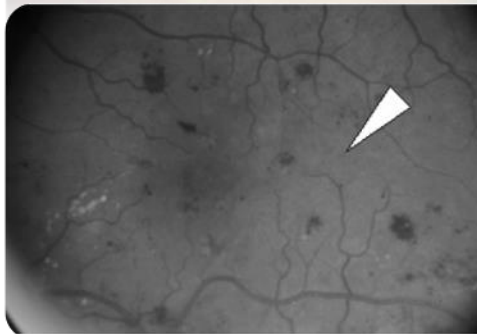
- Pulse ON time: Duration of each MicroPulse
- Pulse OFF time: Interval between MicroPulses
- Period (T): ON time + OFF time
- Duty Cycle (%): $\text{Pulse ON time} / T \times 100$
- Exposure Duration (Envelope) = # of MicroPulses \times T

Evoluzione della fotocoagulazione sottosoglia: INTENSITÀ



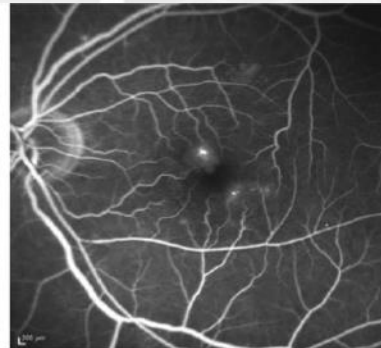
“classica”

- Trattamento CW intensità ridotta
- Cicatrici corioretiniche visibili durante e dopo il trattamento
- Sbiancamento meno visibile



“clinica”

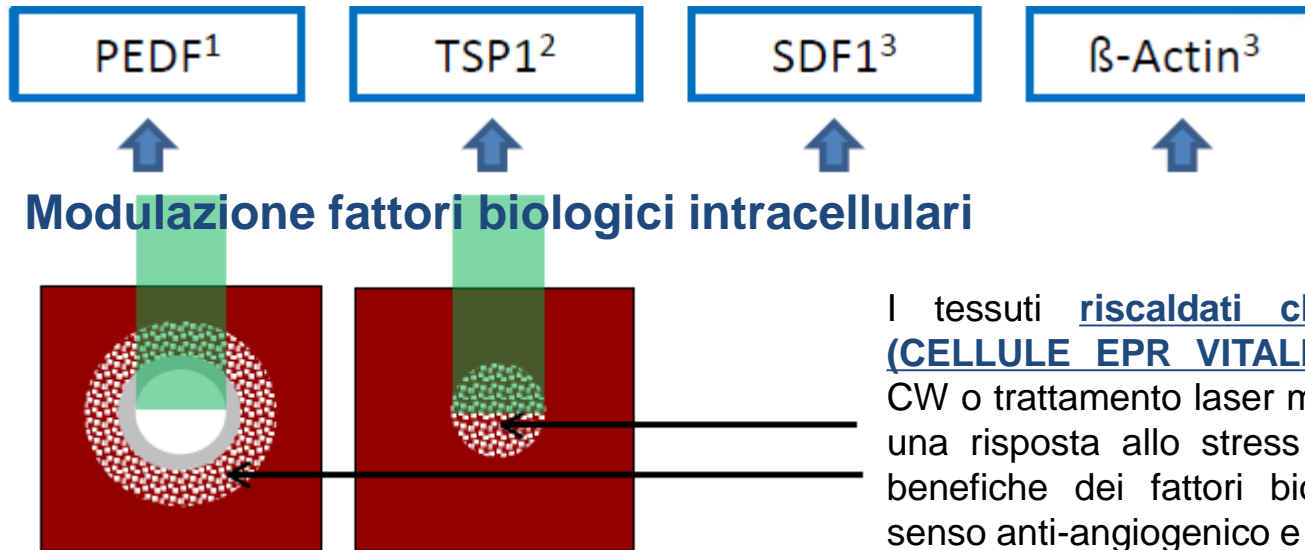
- Trattamento micropulsato o in CW a breve durata (10-30 ms) e bassa intensità
- Danno confinato retina esterna/EPR
- Cicatrici corioretiniche biomicroscopicamente invisibili durante il trattamento
- Visibili con FAG, FA e OCT



“vera” = “fotostimolazione”

- Sottotipo laser micropulsato
- Nessuna lesione corioretiniche prodotta
- Nessun segno trattamento durante e post sia oftalmoscopicamente che con FAG, FA e OCT

Meccanismo d'azione laser micropulsato



•Up-regolazione PEDF¹

✓ PEDF inibisce neovascolarizzazione grazie a un effetto anti-angiogenico

•Up-regolazione espressione gene TSP1²

✓ Azione antiangiogenica

✓ A 90 giorni dal trattamento laser cellule EPR alle code della regione irradiata esprimono TSP1

✓ L'iperpressione tardiva e a lungo termine del TSP1, con la sua azione antiangiogenica, potrebbe spiegare effetti benefici duraturi fotocoagulazione

• Stimolazione SDF1³

✓ reclutamento cellule riparatorie di derivazione midollare

• Stimolazione β -actina³

✓ proteina coinvolta nell'integrità, motilità, struttura cellulare

1. Upregulation of Pigment Epithelium-Derived Factor after Laser Photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 2001;132(3):427-9.

2. Long-Term Effect of Therapeutic Laser Photocoagulation on Gene Expression in the Eye. *FASEB J* 2006;20(2):383-5.

3. The Comparative Histologic Effects of Subthreshold 532- and 810-Nm Diode Micropulse Laser on the Retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013;54(3):2216-2224.

LASER MICROPULSATO GIALLO 577 nm

Studi clinici

Vujosevic confronto Y-MPL e D-MPL

✓ Valutazione risposta morfologica:

- spessore e volume retinico all' OCT Spectral Domain,
- integrità e riflettività degli strati retinici interni ed esterni e della microstruttura corioideale (SD-OCT),
- presenza di ipo-iperfluorescenza all' autofluorescenza
- presenza di leakage e cicatrici da laser alla FAG

✓ Valutazione risposta funzionale (microperimetria):

- sensibilità retinica centrale
- presenza di scotomi assoluti e stabilità di fissazione.

Treatment Parameters		
Wavelength	810 nm	577 nm
Eyes	31	29
Spot Size	125 μ m	100 μ m
Power	750 mW	250 mW
Duration	200 mw	200 ms
Duty Cycle	5%	5%

Wavelength	Baseline		6 Months Follow-up	
	810 nm	577 nm	810 nm	577 nm
CRT	313.68 \pm 4.83 μ m	323.14 \pm 6.76 μ m	280.75 \pm 4.43 μ m	291.74 \pm 6.65 μ m
Macular Volume	11.28 \pm 0.18 mm ³	11.62 \pm 0.24 mm ³	11.10 \pm 0.16 mm ³	11.23 \pm 0.23 mm ³
Retinal Sensitivity	15.4 \pm 0.6 dB	14.7 \pm 0.5 dB	14.2 \pm 0.8 dB	13.2 \pm 0.7dB

ENTRAMBE EGUALMENTE SICURE: NO DANNI RETINICI/COROIDEALI, FAF INVARIATA, NO SCOTOMI E FISSAZIONE CENTRALE E STABILE

SCOPO



Lo scopo di questo studio è di valutare l'efficacia funzionale e anatomica e la sicurezza della fotocoagulazione sottosoglia con laser giallo (577 nm) micropulsato nell'edema maculare diabetico



MATERIALI E METODI



27 occhi di 23 pazienti con EMD

Unica seduta trattamento: 2 centri Clinica Oculistica Catania, Ospedale Maria Paternò Arezzo Ragusa
Follow-up 3 mesi

CRITERI DI INCLUSIONE

- Età > 18 anni
- DM tipo I e II
- HbA1c ≤ 10%
- Diagnosi EMCS biomicroscopica, FAG e OCT
- $450 \mu\text{m} \geq \text{SRC} \leq 250 \mu\text{m}$

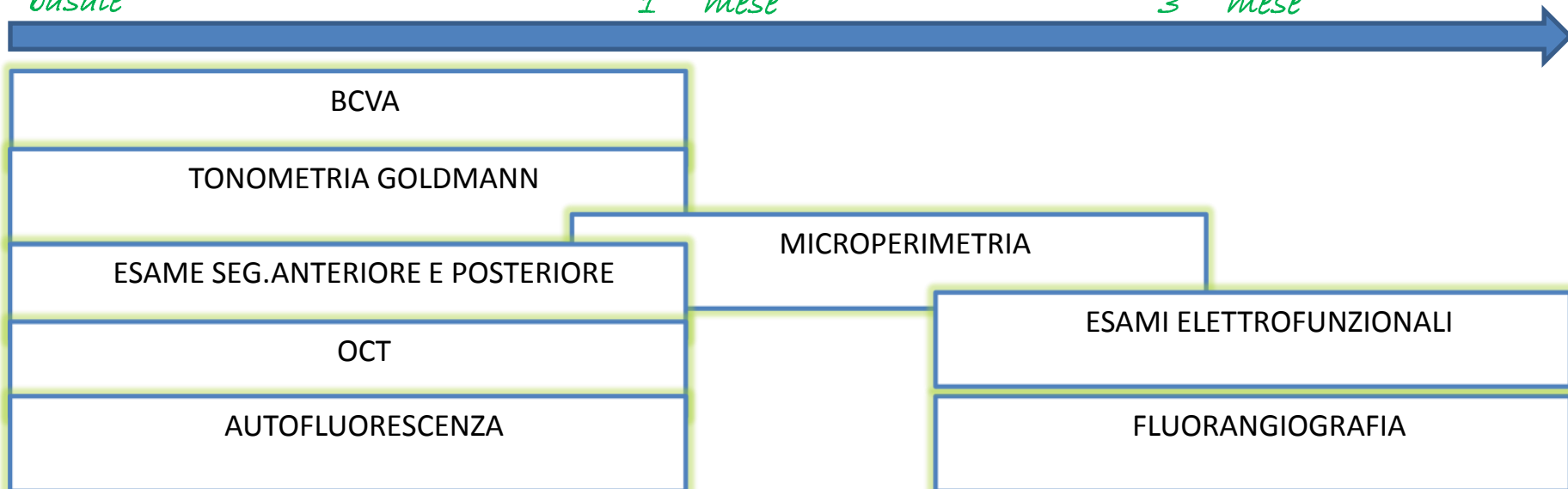
CRITERI DI ESCLUSIONE

- Recenti tratt. laser
- IVT steroidi, anti-VEGF
- Vitrectomia o altra chirurgia entro 6 mesi
- Ischemia maculare FAG e EMD trattativo OCT
- Opacità mezzi diottrici

basale

1° mese

3° mese



MATERIALI E METODI



TEST DI PROVA IN CW

- Area non edematosa della retina al di fuori dell' arcata vascolare, nasale
 - Diametro spots: 100 μm
 - Durata: 100 ms
- Potenza: 100 mWatt e incremento di 50 mWatt alla volta fino all' ottenimento del minimo sbiancamento retinico



TRATTAMENTO

- Duty cycle:5%
- Diametro spots: 100 μm
- Durata: 200 ms
- Potenza: x2 rispetto a quella ottenuta col test di prova
- Alta densità trattamento, pattern mode 4x4, trattamento anche della FAZ

RISULTATI FUNZIONALI



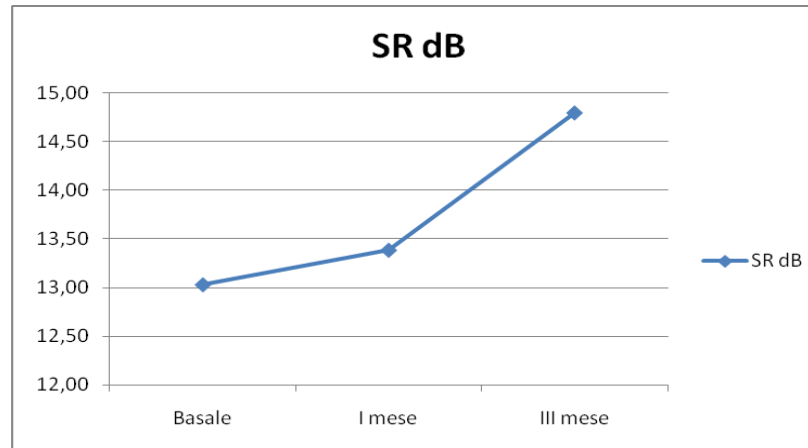
1. BCVA:

- Stabile a 3 mesi
- p=0.94

	BASALE	I MESE	II MESE	III MESE
BCVA MEDIA	0.18 ± 0.17	0.15 ± 0.15	0.16 ± 0.16	0.17 ± 0.15

2. SENSIBILITA' RETINICA MICROPERIMETRIA:

- ✓Incremento della SR statisticamente significativo a 3 mesi (p=0.037, Tukey HSD)



3. SENSIBILITA' RETINICA ESAMI ELETTROFUNZIONALI:

- ✓Incremento significativo ampiezza componente 1F, 2F ERG focale e Flicker
- ✓Stabilità altre componenti

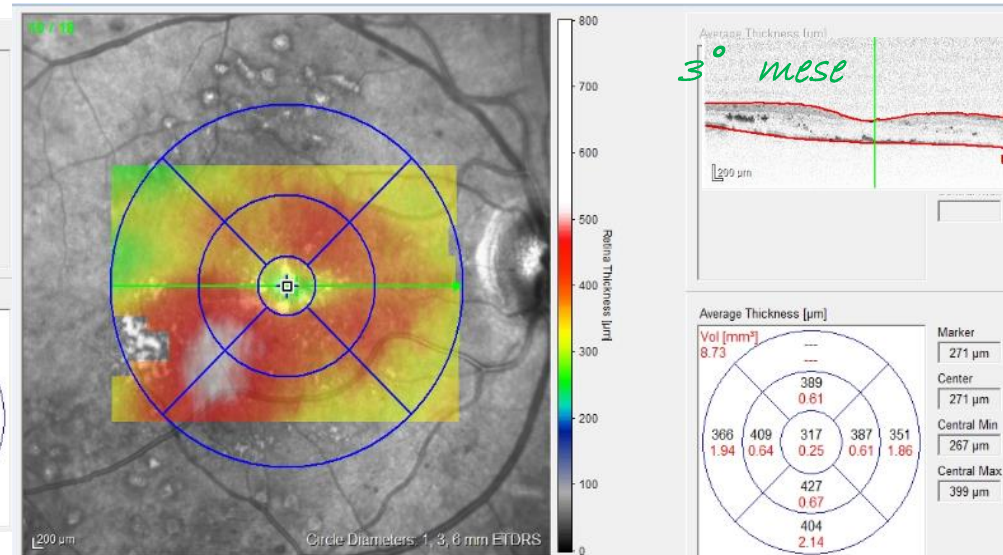
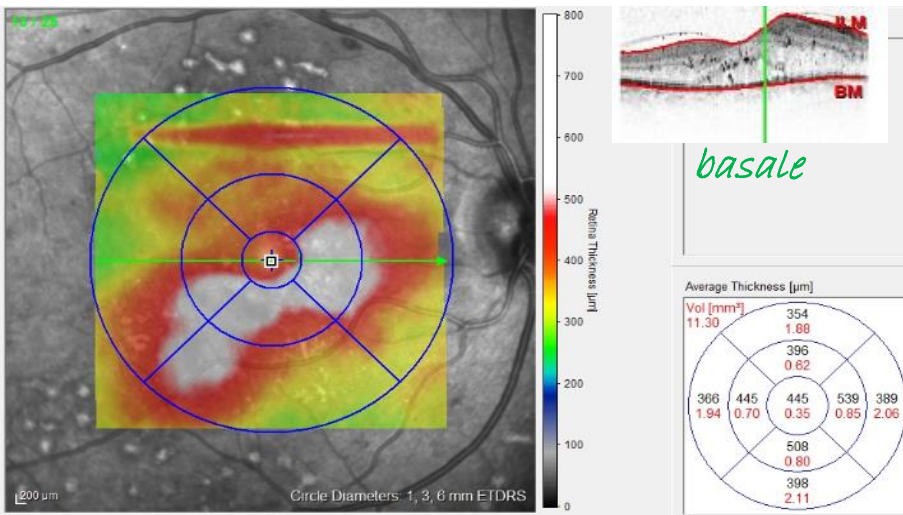
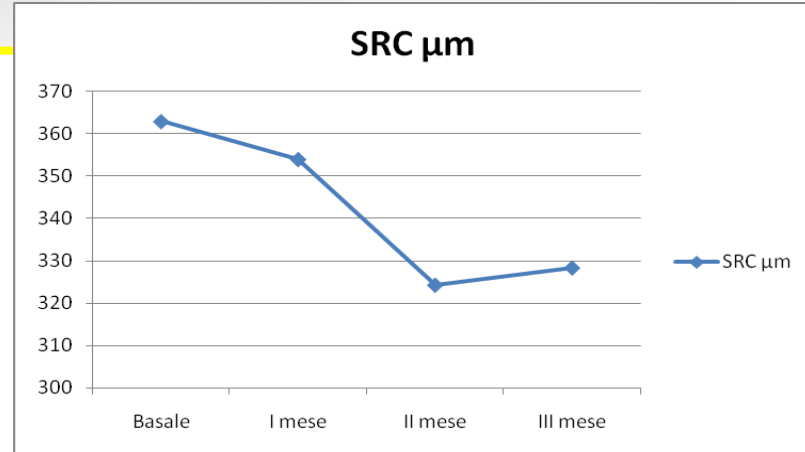
	Focale 1F	Focale 2F	Focale 2P	Fotopico coni	Fotopico flicker
Basale	0,13 ± 0,09	1,24 ± 0,86	0,81 ± 0,58	9,19 ± 3,93	6,66 ± 2,34
III mese	0,28 ± 0,16	1,66 ± 0,62	0,90 ± 0,59	8,53 ± 4,92	5,04 ± 3,20
p	0.001	0.022	0.536	0.403	0.029

RISULTATI ANATOMICI



1.OCT:

- ✓ Miglioramento, non significativo ($p=0.194$) SRC a 3 mesi
- ✓ Nessuna alterazione riflettività, integrità strati retinici interni ed esterni e della microstruttura corioideale post-trattamento

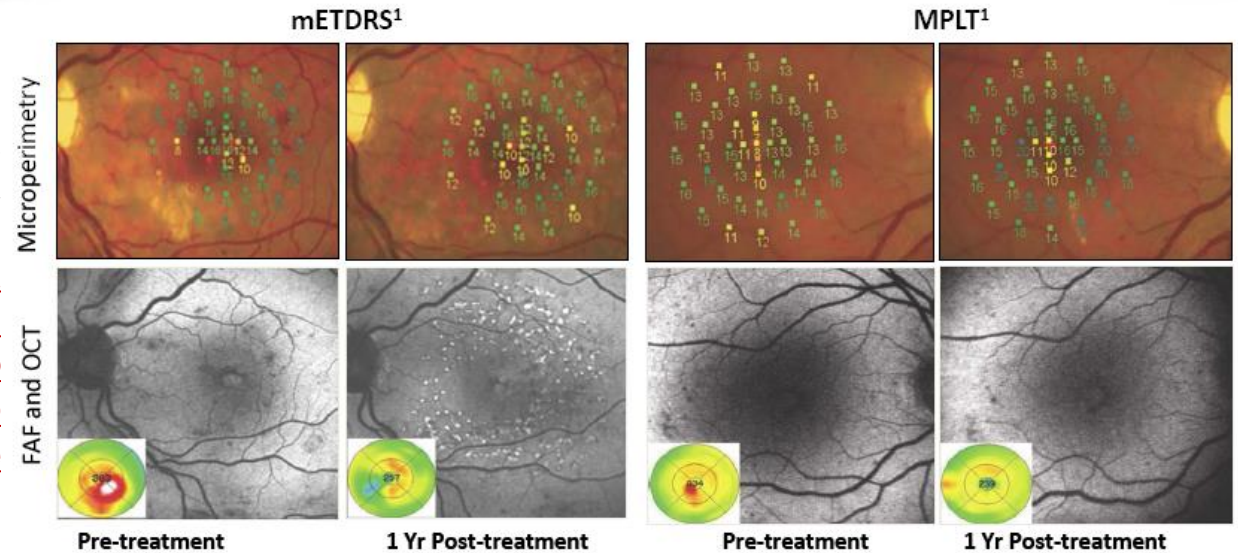


2. SENSIBILITA' RETINICA MICROPERIMETRIA:

✓ Incremento della SR statisticamente significativo a 3 mesi ($p=0.037$, Tukey HSD)

• Stabilizzazione dell'acuità visiva e riduzione dell'edema maculare a 1 anno¹

• Incremento della sensibilità retinica nel gruppo di pazienti sottoposti a laser micro pulsato a 12 mesi e riduzione nel gruppo mETDRS (P=0.04 a 4° e P<0.0001 a 12°)

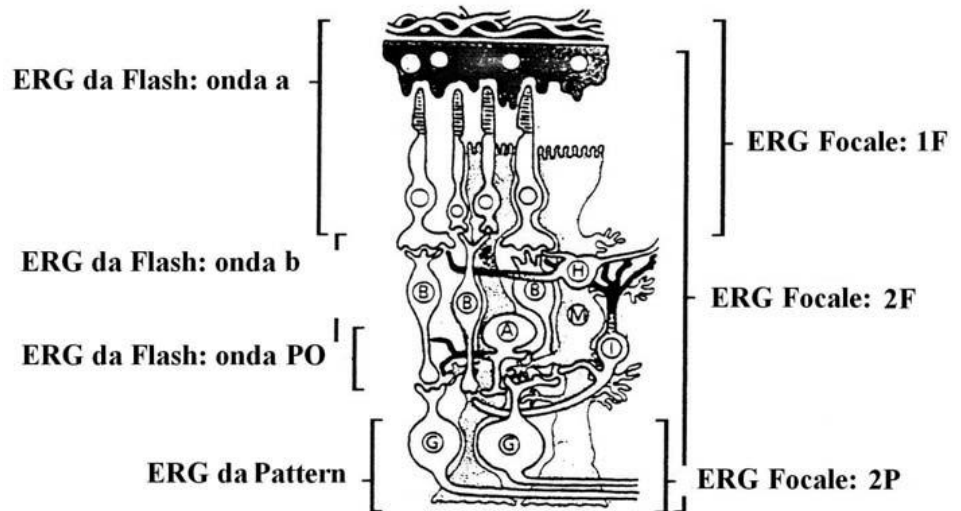


3. ESAMI ELETTROFUNZIONALI:

✓ ERG microvoltato ma con incremento significativo ampiezza componente 1F, 2F ERG focale e Flicker post-trattamento

✓ Riduzione ampiezza media 1F ERG focale nei pazienti con EMD² rispetto popolazione sana controllo

✓ Alterazioni minime precoci anche in RDNP anche in assenza di EMD: **INDICE PRECOCE COMPROMISSIONE STRATI RETINICI ESTERNI²**



1. Vujosevic, S. et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. Retina, 2010,

2. Asher Weiner, Foveal Cone Function in Non proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997

CONCLUSIONI



L'EMD complicità diffusa e invalidante della RD



Limiti terapie attualmente in uso:
IVT efficaci nel breve termine
Laser ETDRS: no se centrale, stabilizzazione AV, numerose complicanze



Nuovi sviluppi:
fotostimolazione laser micropulsato sottosoglia



- ✓ Laser giallo micropulsato sottosoglia è efficace e sicuro nel breve termine
- ✓ Può essere effettuata in aree retiniche che includono la FAZ
- ✓ I miglioramenti della sensibilità retinica possono precedere variazioni dell' acuità visiva e dello SRC all' OCT

Pochissimi lavori finora pubblicati danno risultati incoraggianti ma molti limiti:

- Natura retrospettiva, pochi pazienti, no controllo
- Parametri di trattamento non uniformi
- Brevissimo follow-up

**NECESSARI STUDI
PROSPETTICI
RANDOMIZZATI**



November 2014 • June 2015

European Frontiers in Ocular Pharmacology

Tenth Series

Aula Magna del Rettorato
Palazzo dell'Università
Piazza Università, 2 - Catania

21st May 2015

17:15-17:30	Introduction
17:30-18:30	Reducing medical error and improving patient safety: a global initiative Richard L. Abbott (USA)
18:30-19:30	Meet-the expert session

con il contributo non condizionante di



Under the auspices of the
ITALIAN SOCIETY OF PHARMACOLOGY

Scientific secretariat

Claudio Bucolo
Caterina Gagliano

Promoted by

Filippo Drago
Teresio Avitabile

Segreteria Organizzativa
Medea
Medea.com s.r.l.
info@medea.com.org
www.medeacom.org