

Il ruolo dei FANS nella prevenzione delle complicanze post-operatorie in attesa di linee guida

Antonino Rizzotti



Ruolo dei FANS nel postoperatorio

- ? Controllo dell'infiammazione nel segmento anteriore
- ? Prevenzione dell'edema maculare
- ? Azione sinergica con gli steroidi
- ? Trattamento dell'edema postoperatorio
- ? Profilo di sicurezza
- ? Compliance
- ? Costo

**Aggiungere un collirio FANS
allo steroide dopo la cataratta??**

SI

NO



Aggiungere un collirio FANS allo steroide dopo la cataratta??

SI

68%

NO

32%



Survey
AICCER
2013



Chi non li prescrive sostiene...

- Non prevengono l'edema maculare 47%
- Troppi colliri da somministrare 20%
- L'edema maculare è poco frequente 14%
- Aumento dei costi 13%
- Scarsa efficacia 6%

Survey AICCER
2013



Kessel L, Tendal B, [...], Hiortdal J

Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review.

Ophthalmology, October 2014

- Postoperative inflammation was less in patients randomized to NSAIDs
- The prevalence of macular edema was higher in the steroid group than in the NSAID group: 3.8% versus 25.3%, risk ratio 5.35
- The use of topical NSAIDs was not associated with an increased number of adverse events
- Conclusion: **NSAIDs recommended after cataract**



Wielders LH, Lambermont VA, [...], Nuijts R
**Prevention of Cystoid Macular Edema After
Cataract Surgery in Nondiabetic and Diabetic
Patients: A Systematic Review and Meta-analysis**
[AJO, July 29, 2015](#)

- **NSAIDs better than steroids**
- Nondiabetic: odds ratio = 0.11
- Diabetic + Nondiabetic: Odds Ratio = 0.05
- **NSAIDs+Steroids better than steroids alone**
- Nondiabetic: OR = 0.21
- Diabetic: OR = 0.17



Shorstein NH, Liu L, Waxman MD, Herrinton LJ
Comparative Effectiveness of Three Prophylactic Strategies to Prevent Clinical Macular Edema after Phacoemulsification Surgery
[Ophthalmology, September 23, 2015 \(online\)](#)

- Retrospective cohort study
- Topical steroids alone vs. additional NSAIDs
- Kaiser Permanente, 2007-2013
- VA \leq 20/40 and macular edema at OCT
- 118 cases among 16,070 surgeries (0.73%)
- Odds Ratio = 0.45 (95% CI, 0.21–0.95)
- Conclusion: **NSAIDs reduce the risk of edema**

“ma I miei pazienti non hanno accusato CME”

CME può essere più comune di quello che crediamo

- La definizione di CME è in evoluzione
 - ☾ Angiografico
 - Definito da un classico schema di colorazione alla fluoresceina petaloide
 - Può o può non essere associato a perdita della vista
 - ☾ Clinico
 - Tradizionalmente definito come acuità visiva di 20/40 o inferiore
 - Anche se non c'è consenso, alcuni esperti hanno proposto una soglia più bassa

CME – la più comune causa di alterazioni visive dopo intervento di cataratta ¹



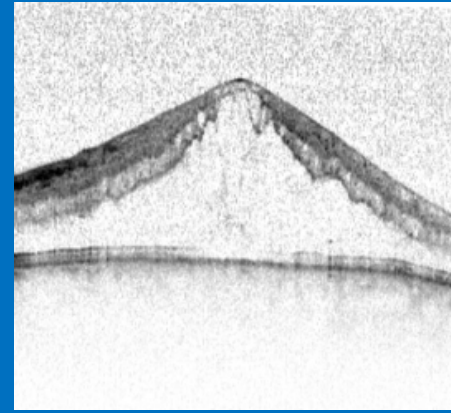
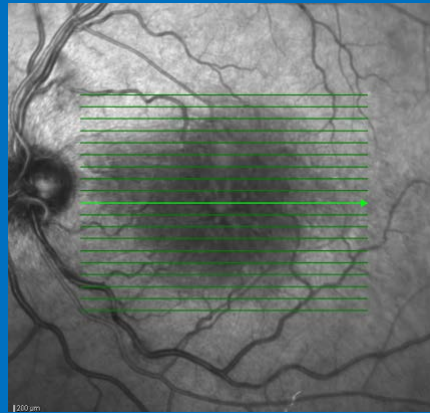
- Normalmente si verifica 4-6 settimane dopo l'intervento ¹
- Incidenza:
 - ☾ Clinicamente evidente: 0-4% ²
 - ☾ Angiografica: 9,1-19% ²
 - ☾ OCT: 4-10,9% (4 settimane post-chirurgico) per raggiungere il 41%, a seconda della definizione ^{2,3}

¹Samiy N, Foster CS. Int Ophthalmol Clin 1996; 36:195-206.

²Kim SJ et al. Surv Ophthalmol. 2010; 55:108-33. 2010 . ³Kim SJ et al. Curr Opin Ophthalmol 2009; 20:46-51.



Il ruolo dell'OCT nella diagnosi del CME occulto



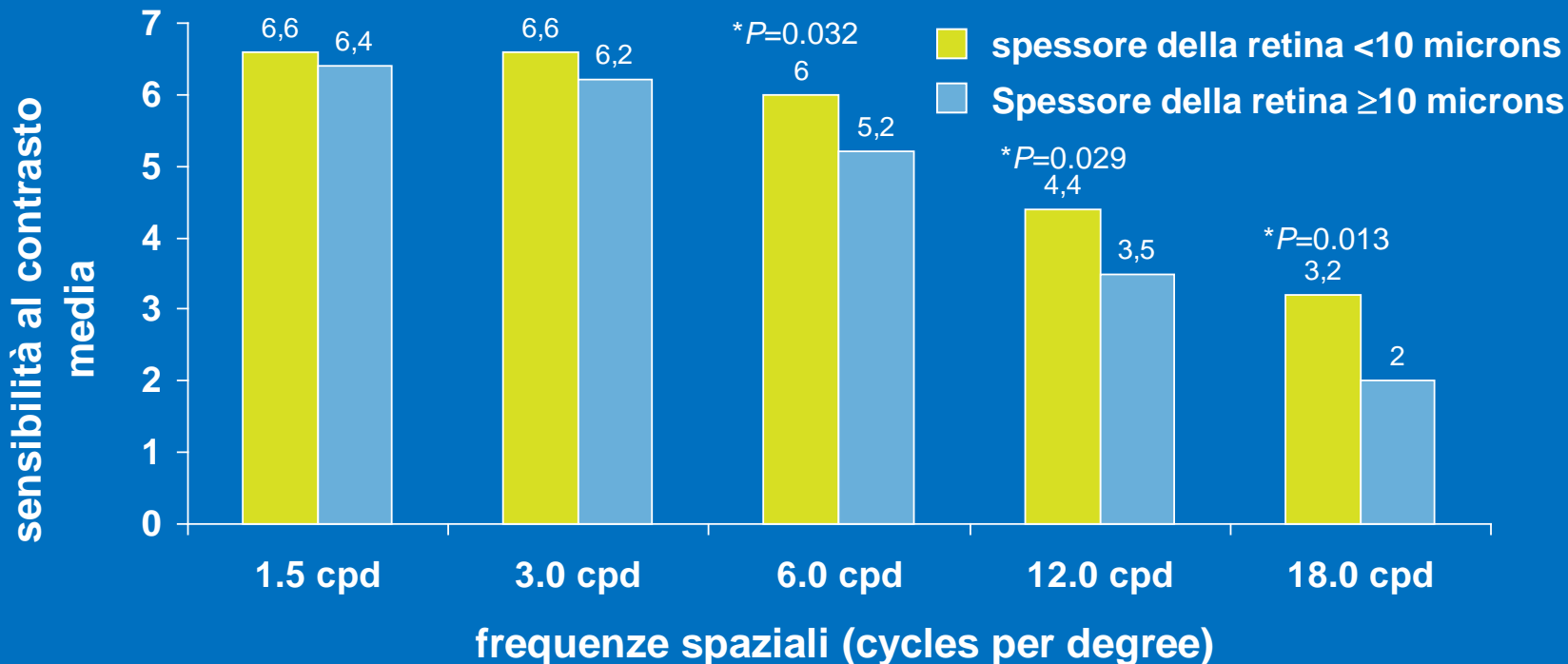
- La tomografia a coerenza ottica (OCT) è sensibile a lievi variazioni dello spessore della macula, rivelando aumenti anche di **10 μm** ¹
- Ispessimenti **>10 μm** si possono correlare a outcome visivi peggiori ¹
- Ispessimenti di tale entità possono sfuggire alla pratica di routine

Anche un lieve ispessimento della macula può comportare una significativa riduzione della qualità della visione e della soddisfazione del paziente²

¹Wittpenn JR et al. Am J Ophthalmol 2008; 146: 554-560. ²Jamal KN, Goldenberg DT. Rev Ophthalmol. [http://www.revophth.com/index.asp?page=1_14257.htm]



Un aumentato spessore della retina post-chirurgico si correla ad una ridotta sensibilità al contrasto



- Pazienti con aumento dello spessore maculare **<10 μm dopo intervento di cataratta**, misurato con OCT, avevano una maggiore sensibilità al contrasto di quelli con un aumento di spessore $\geq 10 \mu\text{m}$ ¹

¹Wittpenn JR et al. Am J Ophthalmol 2008; 146: 554-560.

* P-values refer to the comparison of <10 microns to ≥ 10 microns

Landmark PreMED study ready for lift-off

THE much-anticipated Prevention of Macular Edema (PreMED) after cataract surgery study is ready to move to the next phase of development after the formal signing of the research funding contract during the XXX Congress of the ESCRS.

The potentially ground-breaking European multicentre, randomised study, which is being funded by a substantial grant from the ESCRS, could help to transform the current clinical management of cystoid macular edema (CME).

The PreMED surgery study is an initiative of the Medical University Centre Maastricht, the Netherlands, under the supervision of Rudy Nuijts MD, PhD, together with clinical epidemiologist Dr Jan Schouten and health economist Dr Frank J H M van den Biggelaar.

"It is an exciting development and we are very proud that our proposal was selected by the External Review Committee and the Research Committee of the ESCRS as one of the studies that has the potential to be of real benefit to our patients," said Dr Nuijts, noting that the study will seek to answer some critical questions relating to cystoid macular edema.

"Cystoid macular edema remains a significant problem in cataract patients and especially in the diabetic population where

the incidence in cataract surgery can be as high as 31 per cent. So the hope is that this study will give us more definite evidence-based recommendations for clinical guidelines to prevent the occurrence of CME after cataract surgery in patients with and without diabetes," he said.

Dr Nuijts noted that while CME is a common cause of vision loss after cataract surgery, there has to date been no randomised controlled clinical trial comparing all the currently existing interventions and to investigate whether combining treatments may have an additional effect.

The control intervention will be phacoemulsification with an intracameral cefuroxime injection and postoperative administration of topical betamethasone for four weeks and topical levofloxacin for six days.

The duration of the study will be 36 months, at the end of which the researchers hope to have a much clearer picture as to the optimum treatment regimen for cataract patients with and without diabetes mellitus.

"Most surgeons in Europe are still using combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) together with topical steroids. The question is, of course, for how long and how often we can administer these treatments," he said.



Rudy MMA Nuijts, University of Maastricht, signs research funding contract with ESCRS president, Peter Barry. ESCRS will provide funding for the three-year multicentre PreMED study on the prevention of macular edema following cataract surgery in diabetic and non-diabetic patients

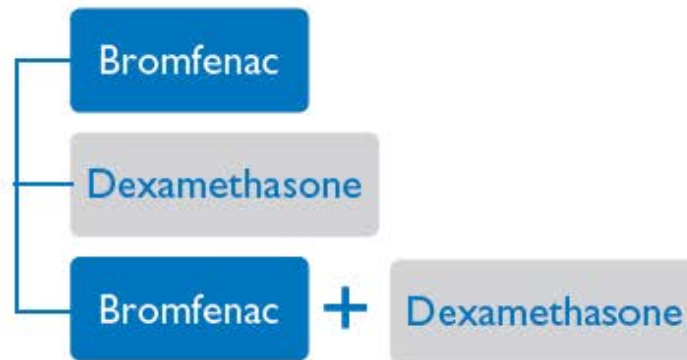
Studio PREMED: trattamento dei pazienti non diabetici

- ❑ Bromfenac 0.09% 2 volte al giorno, cominciando 2 giorni prima l'intervento e continuando per 2 settimane dopo l'intervento;
- ❑ Desametasone 0.1% 4 volte al giorno, cominciando 2 giorni prima l'intervento e continuando dopo l'intervento per 4 volte al giorno la prima settimana e 3 volte al giorno dalla settimana successiva;
- ❑ Associazione bromfenac 0.09% + desametasone 0.1% agli stessi dosaggi indicati prima.

Si valuterà la non inferiorità di bromfenac (solo o in associazione) nella prevenzione dell'ispessimento maculare foveale e l'effetto sull'acuità visiva (BCVA).

Bromfenac was selected as the NSAID of choice for the PREMED study

Non-diabetic patients
(N=1050)



■ Bromfenac sodium sesquihydrate 0.09% eye drops to be administered twice daily, starting 2 days preoperatively and continuing for 2 weeks after surgery

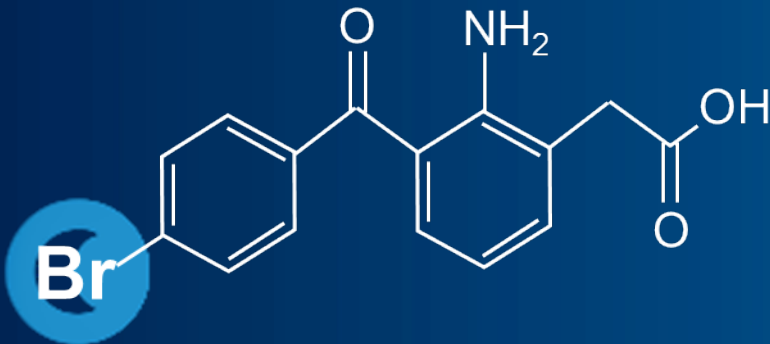
■ Dexamethasone 0.1% eye drops to be administered four times daily, starting 2 days preoperatively and continuing for one week, and tapering by one drop per day every following week

Studio PREMED: trattamento dei pazienti diabetici

- ❑ Bromfenac 0.09% e desametasone 0.1% alle dosi menzionate;
- ❑ Bromfenac 0.09% e desametasone 0.1% alle dosi menzionate e una iniezione sottocongiuntivale di 40 mg di triamcinolone acetato (TA);
- ❑ Bromfenac 0.09% e desametasone 0.1% alle dosi menzionate e una iniezione intravitale di 1,25 mg di bevacizumab;
- ❑ Bromfenac 0.09% e desametasone 0.1% alle dosi menzionate e una iniezione sottocongiuntivale di 40 mg TA e una iniezione intravitale di 1,25 mg di bevacizumab.

Perché il Bromfenac?

- Rapidità d'azione: picco di assorbimento 2 ore dopo l'instillazione
- Persistenza: permane per 24 nella retina a differenza di altri FANS che scompaiono dopo 6 ore
- Potenza: 3 volte più potente di Nepafenac, 4 volte più potente di Ketorolac, Diclofenac e Indometacina
- Tollerabilità: somministrato anche per 12 mesi non ha fatto rilevare nessun effetto collaterale
- FANS superiori agli steroidi nel ripristinare la barriera E-O



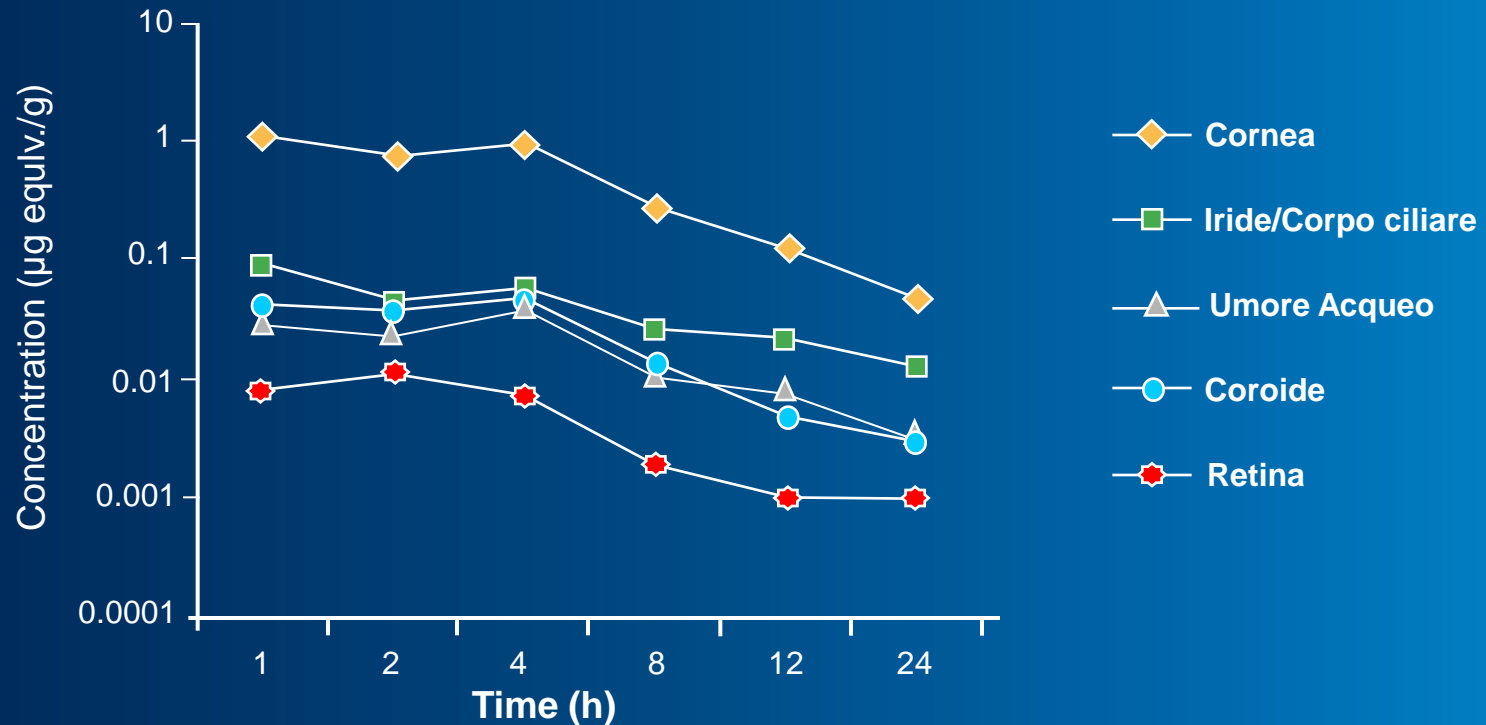
Henderson BA et al. Ophthalmology 2011

Cho H et al. Clin Ophthalmol 2009

Baklayan GA et al. J Ocul Pharmacol Ther 2008

Miyake K et al. J Ocul Pharmacol Ther 2008

Alla dose in commercio (0,09%) Bromfenac fa rilevare livelli tissutali significativi nella retina e nella coroide per 24 ore dopo singola somministrazione nel coniglio



Il Bromfenac è un potente inibitore della ciclo-ossigenasi 2 (COX-2) indotta dal trauma chirurgico

- Bromfenac ha ampiamente mostrato un'elevata azione inibitoria di COX-2 in relazione ad altri FANS ¹⁻⁴

	IC₅₀ (mM)	Potenza Relativa (vs. Bromfenac)
Bromfenac	0.0075	1.0
Amfenac	0.0204	0.37
Ketorolac	0.0279	0.27
Diclofenac	0.0307	0.25
Indometacina	0.0306	0.25

Adattato da Kida et al. 2007.¹

¹Kida T et al. ASCRS Poster presentation, April 27-May 2, 2007, San Diego, CA.

Reclutato circa il 70% dei soggetti Reclutamento completato 1 trim 2016 Risultati attesi tra 1 anno

Funding: European Society of Cataract and Refractive Surgeons

Principle investigators

- R. Bellucci & M. Cargnoni, Hospital and University of Verona
- O. Findl & N. Hirtswachl, VIRGS Vienna
- J. Góth & L. González, IMO Barcelona
- M. van Hecke & S. van Went, VU University Medical Center Amsterdam
- T. Kohnen & O. Klaproth, Goethe University Frankfurt
- B. Malyugin, S. Fyodorov Eye Microsurgery Complex, Moscow
- J. Marta & C. Elroy, University Hospital Coimbra
- Z. Nagy & I. Kovács, Semmelweis University Budapest
- R. Nuijts & L. Wielders, Maastricht University Medical Centre
- R. Nuijts & M. Velthuis, Atrium MC Heerlen
- M. Tassignon & D. Mathysen, UZA Antwerp
- M. Tetz & S. Schwahn, Augenklinik Spreewaldgen Berlin

Data Safety Monitoring Board

- R. Lapid-Gortzak, Academic Medical Center Amsterdam
- R. van Leeuwen, University Medical Center Utrecht
- A. Alonso, Maastricht University

Acknowledgement

- Bromfenac is provided through an independent research grant by Bausch + Lomb



**Grazie per
l'attenzione!**