

## **PROGETTO “Miglioramento della osservanza ai controlli (compliance) nel monitoraggio dell’edema maculare diabetico”**

### **CARATTERISTICHE PROGETTO**

- Strutture coinvolte: S.C. Oculistica - Ospedale S. Gerardo Monza
- Figure professionali coinvolte: Personale medico, infermieristico e tecnico-sanitario
- Durata minima progetto: 12 mesi
- Responsabile del Progetto e della relazione finale: Dott. Michele Coppola - Direttore S.C. Oculistica-ASST Monza

### **INTRODUZIONE**

Nella più recente “Relazione al Parlamento sullo stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito” (dati aggiornati al Maggio 22, secondo Legge 16 marzo 1987, n. 115) si fornisce una panoramica su questa patologia attraverso l’analisi dei dati provenienti da diversi sistemi informativi.

Ne risulta che In Italia, in base ai dati ISTAT, nel 2020 si stima una prevalenza del diabete pari al 5,9%, che corrisponde a oltre 3,5 milioni di persone, con un trend in lento aumento negli ultimi anni. La prevalenza aumenta al crescere dell’età fino a raggiungere il 21% tra le persone ultra 75enni.

In particolare emerge che il 4,7% della popolazione adulta di 18-69 anni riferisce una diagnosi di diabete; la percentuale sale al 20% negli ultra 65enni. La prevalenza del diabete cresce con l’età (è inferiore al 3% nelle persone con meno di 50 anni e supera il 9% fra quelle di 50-69 anni), è più frequente fra gli uomini che fra le donne (5,3% vs 4,1%), nelle fasce di popolazione socio-economicamente più svantaggiate per istruzione o condizioni economiche. Tra chi riferisce una diagnosi di diabete vi è un’alta prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare: l’89,7% è in trattamento farmacologico per la pressione arteriosa e il 67,2% assume farmaci per il trattamento dell’ipercolesterolemia. La maggior parte dei diabetici è seguita principalmente dal centro diabetologico (32,6%) o dal medico di medicina generale (28,8%), o da entrambi (33,3%).

Pochi dichiarano di essere seguiti da altri specialisti (3%) e l’1,9% riferisce di non essere seguito da nessuno. Sicuramente da questi dati (grande diffusione della patologia nella popolazione, con solo il 3% dei soggetti seguiti da specialisti) emerge una insufficiente attenzione alle numerose comorbidità che rappresentano un notevole peso organizzativo (burden) per le strutture sanitarie e per il paziente. Frequenti controlli cardiologici, neurologici e polispecialistici dovrebbero essere eseguiti ma spesso sono disattesi; nello specifico dell’edema maculare diabetico (il 35% dei diabetici ha retinopatia, il 7% presenta edema maculare) sono solitamente necessari numerosi controlli oculistici.

Nella comune pratica clinica si conferma il riscontro di una scarsa aderenza ai controlli ed alla terapia dell’edema maculare diabetico, fatto grave se si pensa che questa patologia causa invalidità in età prevalentemente lavorativa, quando un intervento precoce potrebbe ristabilire la funzionalità visiva in una ampia percentuale di casi.

Gli esami oculistici richiesti al paziente sono solitamente il Fundus Oculi, la Tomografia Ottica Coerente (OCT) e la Fluorangiografia Retinica. Proprio quest’ ultimo esame per la sua invasività è scarsamente gradito al paziente, comportando l’iniezione in vena di un colorante (fluoresceina sodica) che altera, sia pure temporaneamente, il colorito cutaneo rendendolo itterico ed il colorito delle urine; per di più causa frequentemente reazioni immediate di nausea alla iniezione e, più raramente, anafilassi. L’ esame è sempre stato fondamentale per la valutazione del microcircolo retinico ma da qualche anno può essere sostituito nella maggioranza dei casi da una Angiografia non invasiva (Angio-OCT).

### **SCOPO DEL PROGETTO**

Questo progetto si propone di migliorare la aderenza a controlli e terapia (compliance) del paziente diabetico con edema maculare. È statisticamente dimostrato infatti che al di fuori dei trials clinici il diabetico con numerose comorbidità e con numerosi controlli polispecialistici da eseguire tende negli anni a disattendere i controlli (cit.: “Five-Year Outcomes... Diabetic Macular Edema -Protocol T Extension Study, Adam R. Glassman et al. – Ophthalmology Set. 2021).

Il paziente è spesso disincentivato anche dalla invasività della Fluorangiografia, esame che ormai da anni è sostituibile nella maggioranza dei casi con una Angiografia non invasiva (Angio-OCT), meglio se "Swept Source", eseguibile con strumento che attualmente non è nella disponibilità della U.O. Oculistica.

Con una strumentazione ottimale il monitoraggio dell'edema maculare diabetico risulterebbe più gradito al paziente dal punto di vista soggettivo ed organizzativo, riducendo di fatto il controllo ad un solo accesso con unico strumento non invasivo (Fundus-OCT-Angio) al posto di tre (Fundus Oculi, OCT, Fluorangiografia invasiva). Un vantaggio di non poco conto sarebbe anche il contributo alla riduzione della lista di attesa per eseguire queste prestazioni.

L'aderenza ai controlli permetterebbe di intervenire tempestivamente con la terapia normalmente indicata (laser e/o intravitreale). Tale terapia risulta più efficace ed eseguibile con numero inferiore di sedute se iniziata al momento opportuno e proseguita al minimo segno di recidiva, come è ormai dimostrato da un'ampia letteratura scientifica; in particolare è provato che una corretta esecuzione dei trattamenti nei primi periodi di terapia comporta una riduzione dei trattamenti successivi, migliorando la funzionalità visiva ed il grado di gravità della retinopatia, permettendo di conseguenza il trattamento in appropriatezza di un maggior numero di pazienti.

Riguardo alla strumentazione richiesta va sottolineato che gli OCT finora utilizzati si basano sulla tecnologia "Spectral domain" (SD-OCT), che presenta oggettive limitazioni nella esplorazione in profondità della coriocalpillare (uno strato vascolare fondamentale per il metabolismo della retina).

Questa tecnologia "Spectral" ha importanti limiti anche in presenza delle opacità dei mezzi, per esempio una cataratta, una densa opacità del vitreo, una emorragia, condizioni spesso presenti nella retinopatia diabetica. All'opposto la particolare lunghezza d'onda utilizzata dagli OCT Swept source (SS-OCT) non risente dei limiti sopra menzionati ed è per di più ideale nello studio dei dettagli della coriocalpillare, perché oltrepassa l'opacità dell'epitelio pigmentato soprastante.

#### **DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA "SWEPT SOURCE"**

L'OCT "Swept Source" (SS-OCT) è stato introdotto negli ultimi anni per superare i limiti sopra descritti dell'attuale OCT "Spectral". L'apparecchiatura Swept utilizza un laser ad alta frequenza di scansione ed a lunghezza d'onda modulabile per attraversare le opacità ed esaminare contemporaneamente con la stessa risoluzione tutte le strutture oculari dal vitreo alla coriocalpillare. Una corretta valutazione strutturale retinica e coroideale prima di stabilire un piano terapeutico, medico o chirurgico nel paziente diabetico è quindi in molti casi eseguibile solo con SS-OCT. Lo strumento dotato di questa tecnologia viene fornito con software idoneo ad eseguire Angio-OCT Swept Source, esame non invasivo per lo studio del flusso vascolare retinico e coriocalpillare.

#### **DESCRIZIONE DEL PROGETTO, CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI COINVOLTI, DURATA**

I pazienti con diagnosi di riduzione visiva per edema maculare diabetico saranno presi in carico in tempi brevi per la possibilità di riunire in una sola seduta due o tre prestazioni normalmente richieste e monitorati per un anno con OCT/angio-OCT "swept source" ad un mese dal completamento di ogni ciclo terapeutico, per reintervenire sollecitamente nel caso sia presente essudazione intra o sottoretinica. Saranno valutati ad ogni controllo:

- migliore acuità visiva corretta con lenti
- spessore del neuroepitelio centrale
- ampiezza dell'area avascolare foveale (FAZ)
- aspetto macroscopico dei grossi vasi tramite foto a colori del Fundus
- densità di flusso al polo posteriore ed in media periferia nel plesso capillare superficiale e profondo
- densità di flusso coriocalpillare al polo posteriore ed in media periferia.

Al termine del progetto sarà valutata, possibilmente integrata con apposito questionario di soddisfazione, la percentuale di pazienti che avranno fornito una perfetta adesione al protocollo di indagini strumentali e terapia.

Per la realizzazione del progetto è necessario utilizzare uno SS-OCT/Angio-OCT da affiancare agli strumenti già in uso negli Ambulatori.

I destinatari del progetto sono i pazienti con diminuzione visiva secondaria ad edema maculare diabetico individuati per la terapia laser o intravitreale; beneficiari oltre ai pazienti saranno anche i medici e il personale tecnico-sanitario, per l'apporto tecnologico addizionale.

Il progetto ha la durata di 12 mesi, al cui termine verrà redatta una relazione delle attività svolte e dell'efficacia dei risultati ottenuti con conseguente possibile aggiornamento del percorso diagnostico terapeutico assistenziale.

#### **SOSTEGNO RICHIESTO**

Per compiere il progetto sopra descritto è richiesto un angio-OCT Swept Source da affiancare agli angiografi ed OCT già in uso negli Ambulatori e da destinare prevalentemente ai controlli post laser o iniezione intravitreale nell'edema maculare diabetico.

#### **CARATTERISTICHE TECNICHE DELLO STRUMENTO**

La realizzazione del progetto richiede la disponibilità di un sistema OCT con le seguenti caratteristiche:

- a) sistema OCT con tecnologia swept source
- b) imaging multimodale del fondo oculare (retinografia a colori, auto fluorescenza)
- c) elevata velocità di scansione (almeno 90.000 Ascan/secondo)
- d) lunghezza d'onda del laser di scansione superiore a 1 micron
- e) ampia compensazione diottrica per il paziente: almeno -30 /+40 diottrie
- f) angiografia OCT ad alta densità con dimensione di scansione superiore a 10x10 mm.

Caratteristiche preferenziali in caso di pari offerta:

- 1- presenza di retinografo a colori
- 2- en face
- 3- database normativi per macula, fibre nervose e cellule ganglionari (con e senza strato di fibre nervose)
- 4- misurazione dello spessore coroidale

Il valore approssimativo della strumentazione è di € 100.000 +iva

La messa a disposizione della apparecchiatura non deve costituire un vincolo per la ASST in ordine all'acquisto di beni o comportare un esborso di denaro per servizi (contratti di manutenzione) o beni accessori (materiale di consumo)

## BIBLIOGRAFIA

1. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140:945–950.
2. Thylefors B, Négrel AD, Pararajasegaram R, et al. Global data on blindness. *Bulletin of the World Health Organization*. 1995;73:115–121.
3. Thylefors B. A global initiative for the elimination of avoidable blindness. *Community Eye Health*. 1998;11:1–3.
4. Cogan DG, Kuwabara T, Toussaint D. Retinal vascular patterns: IV. Diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1961;66:366–378.
5. Cogan DG, Kuwabara T. Capillary shunts in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1963;12:293–300.
6. Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns: VI. Mural cells of retinal capillaries. *Archives of Ophthalmology*. 1963;69:492–502.
7. Toussaint D, Dustin P. Electron microscopy of normal and diabetic retinal capillaries. *Archives of Ophthalmology*. 1963;70:96–108.
8. Speiser P, Gittelso A, Patz A. Studies on diabetic retinopathy: III. Influence of diabetes on intramural pericytes. *Archives of Ophthalmology*. 1968;80:332–337.
9. Hammes HP, Lin JH, Renner O, et al. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2002;51:3107–3112.
10. Roy S, Ha J, Trudeau K, et al. Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy. *Current Eye Research*. 2010;35:1045–1056.
11. Klein R, Meuer SM, Moss SE, et al. Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic-retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1995;113:1386–1391.
12. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Retinal microaneurysm count predicts progression and regression of diabetic retinopathy. Post-hoc results from the DIRECT Programme. *Diabetic Medicine*. 2011;28:345–351.
13. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic-retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1984;102:1286–1293.
14. Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, et al. Foveal avascular zone in diabetes-mellitus. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*. 1993;13:125–128.
15. Arend O, Wolf S, Remky A, et al. Perifoveal microcirculation with non-insulin-dependent diabetes-mellitus. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1994;32:225–231.
16. Fryczkowski AW, Hodes BL, Walker J. Diabetic choroidal and iris vasculature scanning electron microscopy findings. *Int Ophthalmol*. 1989;13:269–279.
17. McLeod DS, Luty GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:3799–3811.
18. Luty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol*. 1997;151:707–714.
19. Cao J, McLeod S, Merges CA, et al. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:589–597.
20. Gerl VB, Bohl J, Pitz S, et al. Extensive deposits of complement C3d and C5b-9 in the choriocapillaris of eyes of patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1104–1108.
21. Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:362–367.
22. Arend O, Wolf S, Jung F, et al. Retinal microcirculation in patients with diabetes-mellitus: Dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. *British Journal of Ophthalmology*. 1991;75:514–518.
23. Matsunaga D, Yi J, De Koo L, et al. Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy in human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46:796–805.
24. Luty GA. Effects of diabetes on the eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54:ORSF81–ORSF87.
25. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic Choroidopathy. *Ophthalmology*. 92:512–522.
26. Shiragami C, Shiraga F, Matsuo T, et al. Risk factors for diabetic choroidopathy in patients with diabetic retinopathy. *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2002;40:436–442.
27. Hua R, Liu L, Wang X, et al. Imaging Evidence of Diabetic Choroidopathy In Vivo: Angiographic Pathoanatomy and Choroidal-Enhanced Depth Imaging. *Plos One*. 2013;8:e83494.

28. Bischoff P, Flower R. Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: a new routine examination or an epilogue? *Documenta Ophthalmologica*. 1985;60:235–291.
29. Flower RW. Extraction of choriocapillaris hemodynamic data from ICG fluorescence angiograms. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1993;34:2720–2729.
30. Fingler J, Schwartz D, Yang CH, et al. Mobility and transverse flow visualization using phase variance contrast with spectral domain optical coherence tomography. *Optics Express*. 2007;15:12636–12653.
31. Mariampillai A, Standish BA, Moriyama EH, et al. Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography. *Optics Letters*. 2008;33:1530–1532.
32. Jia YL, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Optics Express*. 2012;20:4710–4725.
33. Huang Y, Zhang Q, Thorell MR, et al. Swept-source OCT angiography of the retinal vasculature using intensity differentiation based OMAG algorithms. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2014;45:382–389.
34. Matsunaga D, Yi J, Puliafito C, et al. OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45:510–515.
35. Kurokawa K, Sasaki K, Makita S, et al. Three-dimensional retinal and choroidal capillary imaging by power Doppler optical coherence angiography with adaptive optics. *Optics Express*. 2012;20:22796–22812.
36. Braaf B, Vienola KV, Sheehy CK, et al. Real-time eye motion correction in phase-resolved OCT angiography with tracking SLO. *Biomed Opt Express*. 2013;4:51–65.
37. Kim DY, Fingler J, Zawadzki RJ, et al. Optical imaging of the chorioretinal vasculature in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:14354–14359.
38. Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, et al. Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *Plos One*. 2013;8:e81499.
39. Kim DY, Fingler J, Zawadzki RJ, et al. Noninvasive imaging of the foveal avascular zone with high-speed, phase-variance optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53:85–92.
40. Schwartz DM, Fingler J, Kim DY, et al. Phase-variance optical coherence tomography: a technique for noninvasive angiography. *Ophthalmology*. 2014;121:180–187.
41. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A prospective pilot study. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;160:35–44.e1.
42. Choi W, Potsaid B, Jayaraman V, et al. Phase-sensitive swept-source optical coherence tomography imaging of the human retina with a vertical cavity surface-emitting laser light source. *Optics Letters*. 2013;38:338–240.
43. Unterhuber A, Povazay B, Hermann B, et al. In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm-enhanced penetration into the choroid. *Optics Express*. 2005;13:3252–3258.
44. Guizar-Sicairos M, Thurman ST, Fienup JR. Efficient subpixel image registration algorithms. *Optics Letters*. 2008;33:156–158.
45. Chan G, Balaratnasingam C, Yu PK, et al. Quantitative morphometry of perifoveal capillary networks in the human retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53:5502–5514.
46. Moore J, Bagley S, Ireland G, et al. Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina. *Journal of Anatomy*. 1999;194:89–100.
47. Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *RETINA*. 2015;35:2353–2363.
48. Kim AY, et al. Quantifying retinal microvascular changes in uveitis using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Am. J. Ophthalmol*. 2016;171:101–112. doi: 10.1016/j.ajo.2016.08.035.
49. Couturier A, et al. Widefield OCT-Angiography and fluorescein angiography assessments of nonperfusion in diabetic retinopathy and edema treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology*. 2019;126:1685–1694. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.06.022.
50. Hammer M, et al. Diabetic patients with retinopathy show increased retinal venous oxygen saturation. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2009;247:1025–1030. doi: 10.1007/s00417-009-1078-6.
51. Torp TL, et al. Changes in retinal venular oxygen saturation predict activity of proliferative diabetic retinopathy 3 months after panretinal photocoagulation. *Br. J. Ophthalmol*. 2018;102:383–387. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310576.

52. Torp TL, et al. Peripheral capillary non-perfusion in treatment-naïve proliferative diabetic retinopathy associates with postoperative disease activity 6 months after panretinal photocoagulation. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;103:816–820. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312195.
53. Pedersen KB, Broe R, Grauslund J. Inter-eye agreement in measurement of retinal vascular fractal dimension in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ophthalm. Epidemiol.* 2016;23:131–135. doi: 10.3109/09286586.2016.114524.
54. Torp TL, et al. Temporal changes in retinal vascular parameters associated with successful panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: A prospective clinical interventional study. *Acta Ophthalmol.* 2018;96:405–410. doi: 10.1111/aos.13617.