

## ТЕМА НА БРОЯ HOT TOPIC

### КОМБИНИРАНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ДИАБЕТЕН МАКУЛЕН ЕДЕМ

Д. Митова

Очна клиника „Света Петка“ – Варна

Представено на Симпозиум на БДО “Диабетът и окото: Съвременни аспекти на диагностиката и лечението“. WOC virtual – виртуален Световен очен конгрес, юни 2020

**Резюме. Цел:** Да се сравни стандартът за лечение на диабетен макулен едем (ДМЕ) и различни комбинирани терапевтични схеми в контекста на комплексната патогенеза на това заболяване. Да се представят нови терапевтични алтернативи и да се дефинира алгоритъм за клиничен подход при персистиращ и рецидивиращ ДМЕ. **Методи:** Проведено е проспективно проучване, като са анализирани две терапевтични групи: първата е лекувана с anti-VEGF и 2RT; втората – с anti-VEGF и Triamcinolon, поставен субтеноново. Използван е наносекунден лазер 2RT, Ellex, за макулен грид. Зрителната острота е определена по Snellen. AngioOCT OptoVue Avanti е използвано за определяне на централна ретинална дебелина (CRT) и плътност на кръвотока – flow density (FD). **Резултати:** В първата група не се установи статистически значимо подобрение в зрителната острота и CRT, но се установи сигнификантно подобрение в FD на 6-ия месец, както и значително удължаване на интервалите между интравитреалните приложения – 78% от пациенти се стабилизираха за повече от 4 месеца и само 22% се нуждаеха от повторна апликация след по-малко от 3 месеца. Във втората група се установи сигнификантно подобрение както в зрителната острота (от 0,44 до 0,62), така и в CRT (редукция от 241 mcr ± 101 mcr). **Изводи:** Комбинираното лечение с anti-VEGF + Triamcinolon води до значително по-добри структурни и функционални резултати в сравнение с ежемесечното приложение на anti-VEGF при хроничните, резистентни и рецидивиращи форми на ДМЕ. Аджвантното приложение на 2RT има стимулиращ ефект върху ретината и потенциала да забави невродегенеративните и съдовите усложнения, резултат от диабетната ретинопатия. Комбинираното лечение намалява нуждата от интравитреални приложения и подобрява комплайънса. Комплексната патогенеза на ДМЕ изисква комплексен терапевтичен подход.

**Ключови думи:** невродегенерация, възпаление, anti-VEGF, 2RT, Triamcinolon, PRALC

### COMBINED TREATMENT MODALITIES IN DME

D. Mitova

Sv. Petka Eye Clinic – Varna

Presented During Woc Virtual June 2020 at the symposium of the bulgarian society of ophthalmology "diabetes and the eye: Contemporary aspects of diagnostics and treatment"

**Abstract. Purpose:** To compare the standard of care for DME and different combined treatment modalities in the context of its complex pathogenesis. To introduce novel therapeutic alternatives and to defy treatment algorithms in persistent and recurrent cases. **Methods:** A prospective study. Two groups of patients with combined treatment modalities were analyzed: 1st group treated with AntiVEGF and 2RT; 2nd group treated with Anti VEGF and Triamcinolon subtenonally. PRALC was added as needed. We used Nano-second laser 2RT (Ellex). For the purpose of the study we analyzed the structural (OCT) and functional (Angio-OCT-flow density (FD), BCVA) findings. OptoVue Avanti was used for AngioOCT and Snellen chart for BCVA. **Results:** There was no statistically significant improvement in BCVA and CRT on the 1st, 3rd and 6th month in the 1st group after the treatment but a statistically significant improvement in FD on the 6th month was observed and elongation of treatment-free intervals: 78% of the patients were stable for more than 4 months; only 22% needed a new injection in a less than 3 months. In the 2nd group there was statistically significant improvement in BCVA (0,44 to 0,62) and reduction in CRT (241 mcr ± 101 mcr). **Conclusions:** Combined treatment with AntiVEGF+Triamcinolon gives better functional and structural results compared to monthly anti-VEGF in resistant and recurrent case. The adjuvant treatment with 2RT has further stimulating effect on the retina and has the potential to slow the neuro-vascular and degenerative effects of diabetic retinopathy. The combined treatment has the potential to diminish the burden of monthly injections and improve compliance. The complex pathogenesis of DME needs combined approach.

**Key words:** neurodegeneration, inflammation, anti-VEGF, 2RT, Triamcinolon, PRALC

## ВЪВЕДЕНИЕ

Стандартът за лечение на ДМЕ, базиран на препоръките на EURETINA – Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists, публикувани през 2017 г. [4], е ежемесечно интравитреално приложение на anti-VEGF при ежемесечно или през два месеца мониториране. Множество проучвания подкрепят този алгоритъм за клиничен подход (DRSR net, RIDE, RISE, VIVID, VISTA, DA VINCI, RELIGHT, Protocol T, Protocol V, Protocol I, Protocol U). Грид в макулата се препоръчва като адювантно лечение при персистиране на едема след 6-ия месец. Според Протокол U на DRCRnet добавянето на стероид към ежемесечната интравитреална терапия не води до подобрене в зрителната острота и не се препоръчва като стандарт за лечение. Приложими ли са обаче тези изводи в реалната практика? Монотерапията с anti-VEGF не е еднакво ефективна при всички пациенти с ДМЕ. Post hoc анализ на същите проучвания показва, че между 30 и 65% от пациентите са резистентни на лечението. Клиничните проучвания разглеждат като първостепенен резултат подобренето в зрителната острота, като редуцията в централната макулна дебелина се приема като вторичен ефект с малко значение поради слабата корелация между зрителната острота и CRT (25%). Те обаче проследяват пациентите за кратък период и не отчитат вида на едема – хроничен, новопоявил се, рецидивиращ. Клиничното протичане и прогнозата на ДМЕ имат множество вариабилни: ниска изходна зрителна острота, лош гликемичен контрол, лош комплайънс и др. Всеки пациент има различна морфология, която определя клиничното протичане и прогнозата при лечение. Важен е индивидуализираният подход. Късно започнатото и незадоволителното лечение водят до хронифициране на ДМЕ и развитието на структурни промени в макулата – цирцинатни струпвания, ламеларна дупка, атрофия на ретината и на пигментния епител. Зрителната острота не корелира пряко с CRT, а с конкретни промени във вътрешната и външната ретина (нарушения в овоидната зона, DRIL – дезорганизация на вътрешните ретинни слое-

## INTRODUCTION

According to the evidence-based Standard of care based on the "Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)" published in Ophthalmologica in 2017(4) is monthly monotherapy with AntiVEGF with monthly or bimonthly monitoring. This is supported by numerous published studies so far (DRSR net, RIDE, RISE, VIVID, VISTA, DA VINCI, RELIGHT, Protocol T, Protocol V, Protocol I, Protocol U). Rescue grid laser was added after the 6th month if persistent CSME was present. According to Protocol U adding steroids does not improve BCVA and thus it is not recommended as standard of care (10). But does this apply to the real world? Anti-VEGF monotherapy is not uniformly effective in all patients with DME. We know from the same studies mentioned above that 30 to 65 % of the patients fail to achieve resolution of retinal thickening despite the treatment. Clinical studies use the BCVA as a primary outcome and the CRT as a secondary outcome. They found a low correlation between BCVA and CRT (25%). No differentiation between recurrent, persistent, chronic or early DME was done in these cases. And as they all have different manifestation, clinical course and prognosis, we should have different approach. The individual patient's morphology has a close relationship to the treatment response. In the long run of the disease the untreated or poorly treated DME leads to structural changes like degenerative lamellar hole, atrophy, circinates in the fovea with RPE atrophy. Visual acuity does not correlate with the central retinal thickness but with certain changes in the inner and outer retina (disruption of the ovoid zone, DRIL) which develop as a result of persistent or chronic thickening of the central retina. So in the long run of the disease the central retinal thickness is important. There are certain OCT BIOMARKERS which correlate with the BCVA and also with the chronicity of the edema and its prognosis.

### ***OCT biomarkers to guide treatment choice and to show prognosis***

- Volume of preserved neurosensory tissue-GCC
- Tractional component (VMTS or Tractional edema)

ве), резултат от хронично задебеляване в макулата. CRT е от съществено значение в дългосрочен план. Могат да се изведат конкретни биомаркери, които корелират със зрителната острота, давността на едема и прогнозата за подобрение.

### ***ОСТ биомаркери в полза на прогнозата и клиничния подход***

- Обем на невросензорната ретина – измерва се с ганглийно-клетъчния комплекс (GCC)

- Тракционен компонент (витреомакуларен тракционен синдром – VMTS, или тракционен едем)

- Субретинална течност (SRF) – отлепване на невроепитела

- Интратретинални кисти (IRC) – кистозен едем

- DRIL (дегенеративни промени във вътрешните ретинни слоеве)

- Нарушения в овоидната зона (външна ретина)

- Дезорганизация на дълбокия макулен съдов плексус (Angio-OCT)

- Ишемия (централна ирегулярност на ФАЗ и периферна ишемия).

ДМЕ е хронично състояние с мултифакторна патогенеза, която определя комплексното протичане, възможността за рецидиви и хронифициране. Невродегенерацията, съдовата инсуфициенция, възпалението, ишемията и тракционният компонент се преплитат в патогенезата на ДМЕ.

**Невродегенерацията** е първичният тригериращ фактор, който води до невро-васкуларна увреда според по-нови проучвания [2, 3, 5]. Установява се нарушение в метаболизма на глутамата и натрупване на ексцесивни нива в мюлеровите клетки. Мюлеровите клетки участват в съдовата хомеостаза и функционирането на вътрешната кръвно-ретинна бариера. Нарушената кръвно-ретинна бариера води до съдова инсуфициенция с ексудация на липиди и хеморагии, ексудативни промени в макулата с развитие на ДМЕ и картината на диабетна ретинопатия. На следващ етап се развиват микрооклузии, които водят до ишемия – централна, водеща до ишемична макулопатия, и периферна, стимул за неан-

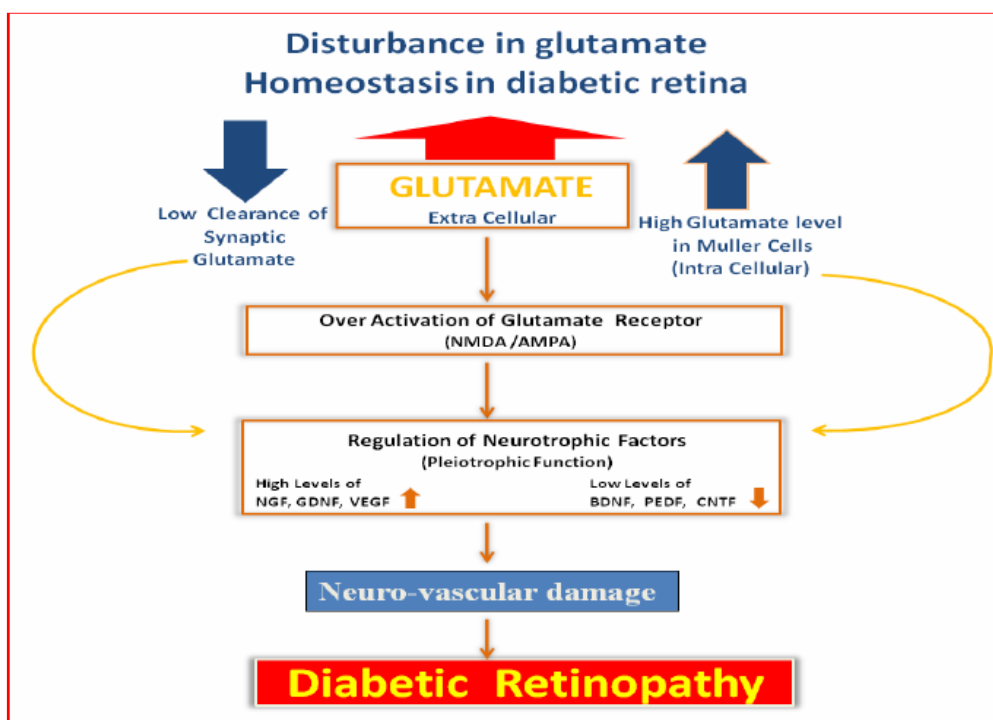
- Sub-retinal fluid (SRF)
- Intra-retinal cysts (IRC)
- DRIL (degenerative changes in the inner retinal layers)
  - Disruption of Ovoid zone (outer retina)
  - Deep plexus disorganization (Angio-OCT)
  - Ischemia (irregularity of FAZ+peripheral ischaemia)

DME is a chronic disease with complex multifactorial pathogenesis. The main pillars of which are neurodegeneration, inflammation, vascular incongruence, ischaemia, traction.

Neurodegeneration is believed to be the primary trigger of neuro-vascular damage and it is due to disturbance of glutamate metabolism in the retina with subsequent accumulation of high levels of glutamate in the Muller cells. Muller cells participate in the vascular homeostasis. Secondary vascular incongruence develops, bringing the picture of the diabetic retinopathy with the dropout of the inner blood-retinal barrier. Leakage of the vessels with accumulation of haemorrhages, exudates, edema in the macula develops. Later occlusion of the vessels triggers ischaemia-central, leading to ischaemic maculopathy and peripheral, giving rise to neovascularisation and development of the proliferative retinopathy with all of its complications. The non-perfused peripheral retina is a source of growth factors (VEGF) or inflammatory cytokines. It has not been proven by the studies published so far (DRCR.net trial, DAVE trial) but there are many empirical proves that exudative pathology within the macula could be triggered or exacerbated by the peripheral ischaemia in the retina. Targeted PRP should be accomplished in all severe non-proliferative and proliferative cases with recurrent or persistent DME.

Inflammation is part of the DME pathogenesis. Neurodegeneration of Muller cells triggers leucostasis in the retina. ICAM-1, IL-6, IL-8, and MCP-1 have been found to be elevated in the vitreous of DME patients.

Presence of a tractional component should also be taken in mind. The ILM in all diabetic patients is thicker than normal. Most of the patients with diabetic retinopathy develop Epiretinal membrane (ERM) which could lead to Vitreo-Macular Tractional Syndroma (VMTS). Tractional edema is a sequence of VMTS, while tractional de-



Фиг. 1. Нарушен метаболизъм на глутамата при диабетна ретинопатия//Fig. 1. Glutamate homeostasis

гиогенеза и развитие на пролиферативна диабетна ретинопатия с всички познати усложнения. Хипоксичната периферна ретина е източник на растежни фактори и възпалителни цитокини, които могат да екзацерираат ексудативната макулна патология (DRCR.net trial, DAVE trial). Фотокоагулация в исхемичните зони до крайна периферия се препоръчва при всички случаи на персистиращ или рецидивиращ ДМЕ и напреднала непролиферативна или пролиферативна диабетна ретинопатия.

**Възпалението** е част от патогенезата на ДМЕ. Невродегенерацията на мюлеровите клетки води до левкостаза и синтез на проинфламаторни цитокини: ICAM-1, IL-6, IL-8, MCP (доказани високи нива в стъкловидното тяло при пациенти с ДМЕ) [18].

Друг аспект в генезиса на ДМЕ е наличието на тракционен компонент. Вътрешната лимитираща мембрана (ILM) при пациенти с диабет е задебелена, което често води до развитие на епиретинална мембрана (ERM) и може да бъде причина за развитие на витреомакуларен тракционен синдром (VMTS) с тракционен едем. Тракционният компонент често е причина за резистентност към интравитреалните медикаменти и в някои случаи налага оперативен

tachment is part of the proliferative diabetic retinopathy and is out of the scope of this presentation. It has strict indications for pars plana vitrectomy when the macula is involved or threatened (PPV). The presence of a tractional component in the DME could be a reason for a poor response to the medical treatment and in some cases an operation (PPV with membrane peeling) is indicated.

#### ***Therapeutic alternatives in resistant or recurrent edema***

Having done several monthly intravitreal AntiVEGF injections (usually 3 or 5) and when still there is no resolution of the edema or after an attempt to stop the therapy there is a relapse, several alternatives exist:

- Switching the AntiVEGF
- Macular photocoagulation (MPC)
- Panretinal photocoagulation (PRALC)
- Steroids
- PPV
- Combined treatment modalities

Switching the AntiVEGF can overcome the tachyphylaxis. Tachyphylaxis is due to expression of antibodies against the molecules of the certain AntiVEGF used for the treatment. It is more often observed after several years of treatment. There

подход (PPV + membrane peeling). Тракционното отлепване на ретината е част от пролиферативната диабетна ретинопатия, има стриктни показания за парс плана витректомия (PPV) при ангажиране или застрашаване на макулата и е извън обсега на настоящото изложение.

### **Терапевтични алтернативи при резистентен или рецидивиращ едем**

Първо средство на избор при факичен пациент с ДМЕ са ежемесечните апликации на anti-VEGF. При липса на резолюция на едема след 3-5 апликации или при рецидив в резултат на разреждане на инжекциите съществуват следните алтернативи:

- Превключване на друг anti-VEGF медикамент
- Грид в макулата (MPC)
- Панретинална фотокоагулация (PRALC)
- Кортикостероиди
- PPV
- Комбинирано лечение.

Превключването на друг anti-VEGF препарат може да преодолее резистентността към терапията и развитието на тахифилаксия. Тахифилаксията се дължи на експресията на антитела към молекулата на anti-VEGF медикамента. По-често се наблюдава след многократни апликации (> 15) след години лечение.

Ефектът на лазерната фотокоагулация може да се обобщи, както следва:

are also patients non responsive to the certain AntiVEGF medication.

Laser therapy (MPC, PRALC) has numerous mechanisms of tissue effects:

- Rejuvenation of retinal pigment epithelium (RPE)
- Improvement of outer retinal oxygenation
- Reduction of VEGF and cytokine expression (heat shock proteins and TGF- $\beta$ 2)
- Activation of transmembrane transport

The subthreshold lasers 2RT<sup>®</sup> (Ellex) nanosecond laser, micropulse lasers (810 nm)-have similar effects without tissue destruction. Increase of MMP activates extracellular matrix remodeling and enhancement of the transmembrane transport facilitating resolution of macular edema. New studies (1,2,5) reveal also activation of Muller cells (Muller cells biomarkers in the vitreous) which is a possible mechanism to target the neuro-vascular and degenerative changes and restore the homeostasis in the diabetic retina. Subthreshold lasers as a monotherapy lead to improvement in 55% and stabilization in 25% of the cases.

Steroids (Triamcinolone, Dexamethasone, and Fluocinolone) are well known for their effects on downregulation of inflammatory cytokines and growth factors, enhancement of vascular tight junctions, inhibition of leucocyte chemotaxis. Steroids are usually applied intravitreally



Фиг. 2. 2RT наносекунден лазер (Ellex)//Fig. 2. 2RT nanosecond laser (Ellex)



- Стимулира се пигментният епител и се активира трансмембраният транспорт

- Активират се MMP (матриксни металопротеинази), които водят до ремоделиране на екстрацелуларния матрикс

- Подобрява се оксигенацията на външната ретина

- Потиска се експресията на VEGF и цитокини (heat shock proteins and TGF- $\beta$ 2).

Подпраговите лазери, които навлязоха в практиката през последните години като 2RT<sup>®</sup> (Ellex) и микропулс лазерите (810 nm) имат сходен ефект, като не водят до тъканна деструкция. По-нови проучвания върху ефекта на подпраговите лазери показват активация на мюлеровите клетки (откриват се биомаркери за мюлеровите клетки в стъкловидното тяло [5]. Този факт е в подкрепа на тезата за повлияване процесите на невро-вакуларна дегенерация в диабетната ретина. Като монотерапия подпраговите лазери водят до подобрене при 55% от случаите с ДМЕ и стабилизация при 25%.

За да повлияем възпалителния компонент от патогенезата на ДМЕ, използваме кортикостероиди (Triamcinolone, Dexamethasone, Fluocinolone). Те супресират проинфламаторните цитокини и растежни фактори; укрепват плътните контакти (tight junctions) между ендотелните клетки, инхибират левкоцитния хемотаксис. Обичайно се аплицират интравитреално, като това е свързано с висока честота на усложнения, напр. неконтролируемо повишаване на ВОН, развитие на комплицирана катаракта, стерилен ендофталмит и други. Ние прилагаме стероидите като субтенонова апликация на дългодействащия Триамцинолон, смесен с натриев хиалуронат, за подобряване на транссклералната пенетрация. Усложненията при този подход са редки – регистрирали сме само един пациент, при когото се наложи трабекулектомия, на повече от 500 апликации. Ефектът е съпоставим с интравитреалното приложение на дексаметазон (Ozurdex) или триамцинолон – от 2 до 4 месеца [15].

### **PPV**

В литературата се откриват редица проучвания върху ефекта на витректомията при не-

but with well-known side effects and common complications like increase of intraocular pressure, cataract formation, sterile endophthalmitis and others. We use the sub-tenorial way of application. The complications are rare. We have registered only one case of uncontrolled ocular hypertension, referred for glaucoma surgery on more than 500 cases. Cataract formation is accelerated after series of applications.

### **PPV**

There are several studies published on the effects of PPV on non-tractional DME. It is believed that removing the vitreous in a diabetic eye has several beneficial effects. Vitreous body is a reservoir of growth factors. By removing it an improvement of retinal oxygenation and increase of intraocular cytokine turnover is established. According to Protocol D of DRCR.net there is no statistically significant improvement in BCVA, but a statistically significant reduction of CRT after PPV in non-tractional DME. And as we already emphasised the importance of timely reduction in CRT in the diabetic eye as a prevention of structural changes in time and later visual acuity deterioration, we find the alternative of timely PPV in non-tractional DME a valuable alternative.

### **Combination treatment-Key to success**

Several studies (RESTORE, READ-2, DR-CRnet-1 trial, Protocol I, RISE, RIDE, Protocol T, Protocol U) explore the effect of the combination therapy in DME. No difference in BCVA and CRT was detected between the ranibizumab alone and ranibizumab+laser arms (3). No difference in BCVA in monthly monotherapy with antiVEGF and the combination of AntiVEGF and intravitreal steroid (Protocol U-Ozurdex+Ranibizumab) was found. But CMT was significantly lower in all the combination groups. Also the patients in the combination groups (RESTORE, READ-2, DR-CRnet-1 trial, Protocol I, RISE, RIDE, Protocol T) needed less injections. Still there are not enough data in the literature to support an optimal integration of the various treatment modalities.

The PURPOSE of our study is to introduce novel combined therapeutic alternatives in recurrent and persistent DME and to defy treatment algorithms for clinical behaviour.

тракционен ДМЕ [12]. Счита се, че стъкловидното тяло е резервоар на растежни фактори. Отстраняването му води до подобрен метаболизъм на цитокините, подобряване на ретинната оксигенация. Според Protocol D на DRCR.net витректомията при нетракционен ДМЕ не води до статистически значимо подобрене в зрителната острота, но води до сигнификантна редуция в СМТ. Както бе подчертано, ранното овладяване на едема с редуция на ретинното задебеляване води до предотвратяване развитието на вторични дегенеративни промени и съхраняване на зрителната функция във времето. Счита се, че своевременната витректомия при нетракционен ДМЕ, резистентен на консервативно лечение, е полезна алтернатива.

### **Комбинираното лечение – ключ към успеха**

Редица проучвания (RESTORE, READ-2, DRCRnet-1 trial, Protocol I, RISE, RIDE, Protocol T, PROTOCOL U) [10] изследват ефекта на различни комбинирани схеми за лечение на ДМЕ. Добавянето на макулен грид към ежемесечното приложение на anti-VEGF (ranibizumab) не води до сигнификантно подобрене в зрителната острота и CRT в сравнение с монотерапията. Добавянето на интравитреален кортизон не води до сигнификантно подобрене на зрението в сравнение с монотерапията с интравитреални приложения на anti-VEGF според Protocol U (Ozurdex+Ranibizumab), но води до значителна редуция в СМТ. При всички пациенти, получили комбинирано лечение (RESTORE, READ-2, DRCRnet-1 trial & Protocol I & RISE & RIDE & Protocol T), е редуцирана нуждата от интравитреални приложения. В литературата липсват достатъчно публикации, доказващи ефекта и правилната интеграция на комбинираните терапевтични схеми в лечението на ДМЕ.

**Целта** на нашето проучване е да се изследва ефективността на нови комбинирани терапевтични схеми при персистиращ и рецидивиращ ДМЕ. Направили сме опит да дефинираме терапевтичен алгоритъм за клинично поведение.

### **МЕТОДИ**

Проведохме проспективно проучване с основен включващ критерий – хроничен персистиращ или рецидивиращ ДМЕ, който е леку-

### **METHODS**

A prospective study was conducted with main inclusion criteria the presence of persistent or recurrent DME treated with monthly AntiVEGF for more than a year and completed PRALC.

1<sup>st</sup> group (40 patients) was treated with AntiVEGF +2RT

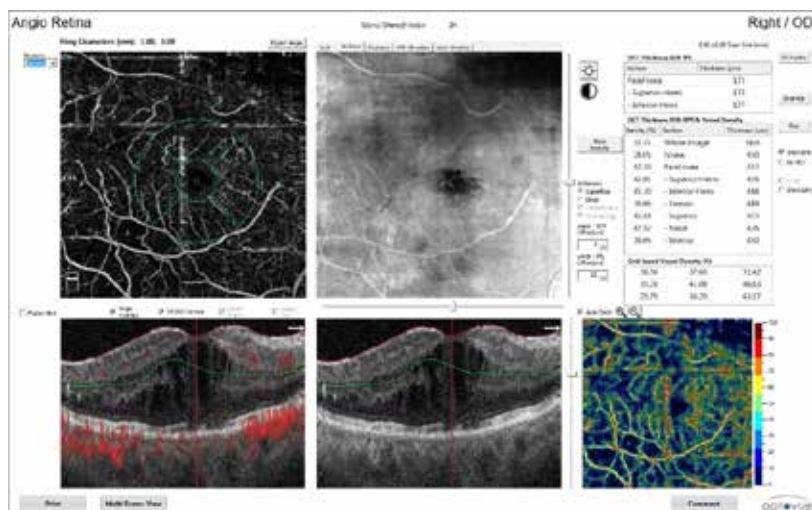
2<sup>nd</sup> group (20 patients) was treated with AntiVEGF+TA sub-tenonially

Patients were followed with OCT, Angio-OCT (CRT, Flow Density) and BCVA before the treatment and then monthly thereafter. Angio-OCT Avanti, OptoVue was used. Triamcynolon was applied sub-tenonially mixed with Sodium hyaluronate for better trans-scleral penetration. Nanosecond laser (2RT, Ellex) was used applied as macular grid (around 50 spots between the vascular arcades), AntiVEGF monthly i.v.inj (Bevacizumab/Aflibercept).

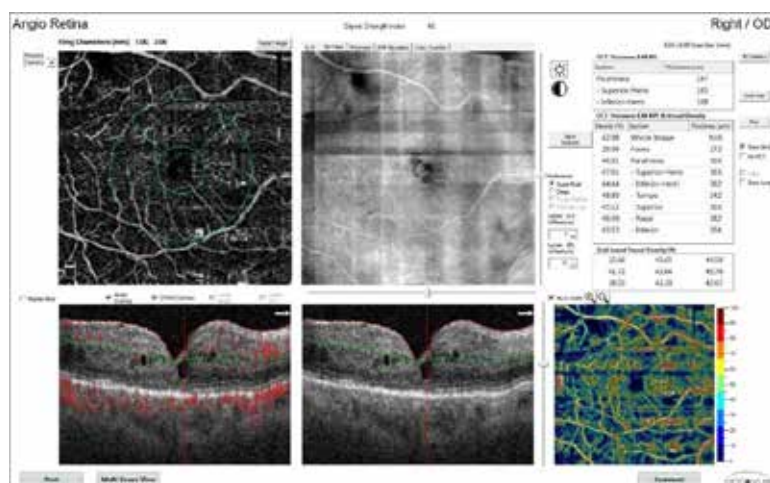
### **RESULTS**

In the 1<sup>st</sup> group (2RT + AntiVEGF) there was no statistically significant improvement in BCVA on the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> month after the treatment (from 0,53 to 0,59) and no statistically significant change in CRT on the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> month after the treatment-428,6 mkr; 455,9 mkr; 436,6 mkr respectively for the hole cohort. In some patients the individual result was very sustainable (Fig. 3a and b). There was statistically significant improvement in FD on the 6<sup>th</sup> month (from 30,9 to 33,0) and stabilization of DME with elongation of treatment-free intervals: 78% – for more than 4 months; 19% had stabilization for more than a year (12 months); 15,42% had 6 months treatment-free interval, 17%-3-4 months and only 22% needed a new injection in a less than 3 months. Post hoc analysis of the data showed that those who had reduction in the central retinal thickness (“responders”) also had improvement in the treatment-free periods. And as the figures show only 22% were “non-responders” and needed to be injected with AntiVEGF in less than 3 months.

In the second group treated with sub-tenonial TA+AntiVEGF there was a statistically significant improvement both in BCVA and in the CRT. BCVA change was from 0,44 to 0,62 and CRT change from mean 525 mkr to 284 mkr.



Фиг. 3а. Преди 2RT + anti-VEGF (август 2017); VOD = 0,6 20/30 CRT = 565 mkr  
 Fig. 3a. Before 2RT+AntiVEGF (Aug 2017); VOD = 0,6 20/30 CRT = 565



Фиг. 3б. След 2RT (май 2018) VOD = 0,7 20/20 CRT = 272 (9 месеца без терапия)  
 Fig. 3b After 2RT (May 2018); VOD = 0,7 20/20 CRT=272 (9 mon thstreatment-free period)

ван с ежемесечни интравитреални апликации на anti-VEGF повече от 12 месеца. Наличие на завършена PRALC. Проследени са две групи пациенти:

- 1-ва група (40 пациенти) – anti-VEGF + 2RT;
- 2-ра група (20 пациенти) – anti-VEGF + ТА субтеноново.

Пациентите са проследени с OCT, Angio-OCT (CRT, Flow Density) и зрителна острота преди включване на адювантното лечение и след това ежемесечно. Използвано е angio-OCT Avanti OptoVue. Триамцинолон е приложен субтеноново. Подпрагов наносекунден лазер (2RT, Ellex) за макулен грид – около 50 коагулата между съдовите аркади, anti-VEGF (Bevacizumab/Aflibercept).

## CONCLUSIONS

Combined treatment with AntiVEGF and subthreshold laser (2RT, Ellex) gives no statistically significant improvement in BCVA and CRT though it leads to statically significant improvement in the flow density (FD) which, we believe, is the reason for the significant stabilization of DME and elongation of treatment-free periods. The adjuvant treatment with 2RT has stimulating effect on the retina and has the potential to slow the vascular and neurodegenerative effects of diabetic retinopathy. Combined treatment with AntiVEGF+ Sub-tenonial Triamcinolon gives better functional and structural results compared to monthly AntiVEGF in persistent, chronic and re-

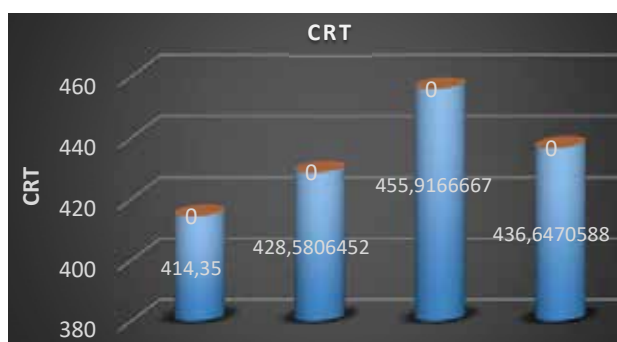


## РЕЗУЛТАТИ

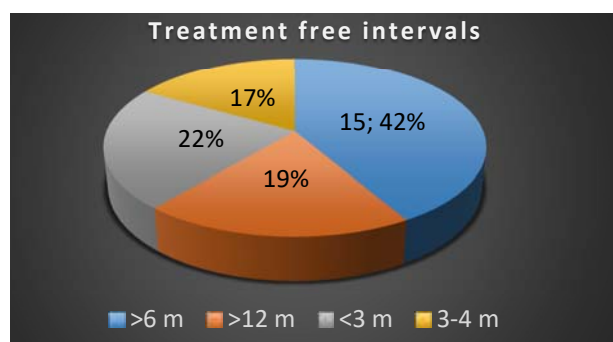
В първата група (2RT + anti-VEGF) не се установи статистически сигнификантно подобрение в зрителната острота на първи, трети и шести месец (от 0,53 на 0,59), както и редукция в CRT (428,6 mkr, 455,9 mkr, 436,6 mkr, съответно на 1-ви, 3-ти и 6-и месец). Емпирично наблюдавахме вариабилен резултат, като при някои пациенти той е много добър (фиг. 3 а, б). Статистически значимо подобрение в съдовата плътност се установи на 6-и месец (от 30,9 на 33,0), което обяснява клиничното стабилизиране на макулопатията и удължаване

lapsing cases of DME. The combination is safe. No serious complications were observed.

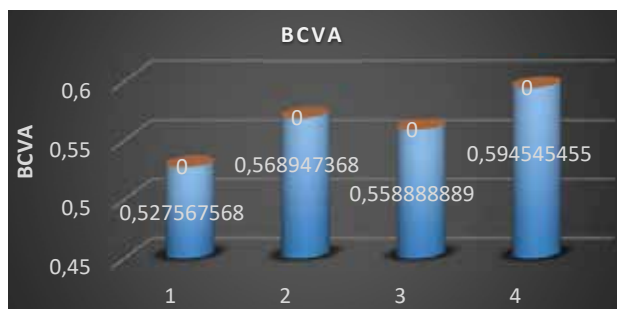
The combined treatment targets different aspects of the multifactorial pathogenesis of DME. Especially in the chronic and recurrent cases we have to overcome the vicious cycle of inflammation, neurodegeneration and vascular incongruence in order to restore the homeostasis in the diabetic retina. No monotherapy has the potential to achieve this. We believe that combined treatment modalities are the key to success. Combination therapy also has the potential to diminish the burden of monthly injections and improve compliance and cost effective-



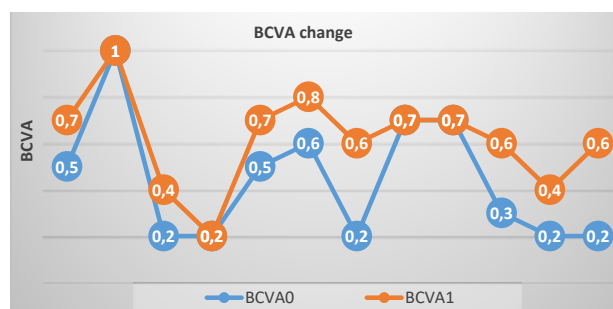
Граф. 1. Първа група – липса на статистически значима промяна в CRT  
Graph. 1. Not statistically significant change in the CRT in the 1st group



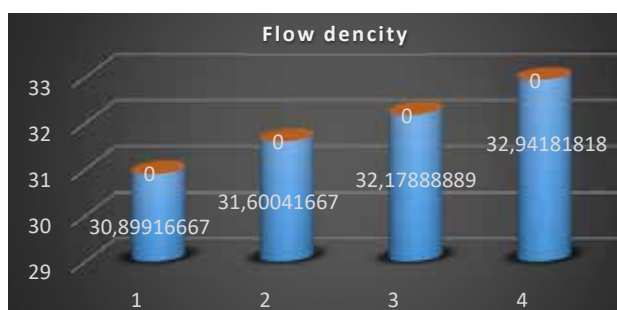
Граф. 4. Удължаване на свободните от интервенция периоди  
Graph. 4. Treatment-free intervals in the 1st group



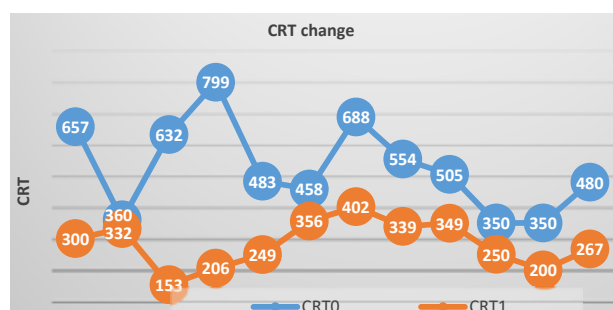
Граф. 2. Първа група – липса на статистически значима промяна в зрителната острота  
Graph. 2. Not statistically significant change in BCVA in the 1st group



Граф. 5. Втора група – промяна в зрителната острота  
Graph. 5. BCVA change in the 2nd group



Граф. 3. Flow Dencity подобрение  
Graph. 3. Statistically significant improvement in the Flow Density (foveolar) in the 1st group



Граф. 6. Втора група – промяна в CRT  
Graph.6. CRT change in the 2nd group

на свободните от интервенция периоди: 78% за повече от 4 месеца; 19% за повече от 12 месеца; 15,42% за 6 месеца; 17% – 3-4 месеца и само 22% са се нуждаели от нова апликация след по-малко от 3 месеца.

Във втората група се установи сигнификантно подобрение както в зрителната острота (от 0,44 на 0,62), така и в редуцията на CRT (от 525 на 284 mkr).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинираното лечение с anti-VEGF и наносекунден лазер 2RT (Ellex) не води до статистически значимо подобрение в зрителната острота. Пациентите, при които се установи редуция в CRT, приехме като респондери, като при тях се установи значително удължаване на интервалите между апликациите на интравитреален anti-VEGF медикамент между 4 и 18 месеца. Тези, при които не се постигна намаляване на ретинната дебелина, се нуждаеха от продължаване на ежемесечните апликации (22%). За цялата група се установи сигнификантно подобрение в съдовата плътност, което обяснява положителния ефект върху протичането на макулопатията. Адювантната терапия с 2RT има стимулиращ ефект върху диабетната ретина, като намалява невро-васкуларната дегенерация и подобрява състоянието на външната и вътрешната кръвно-ретинна бариера. В резултат се подобрява резорбцията на едема и се стабилизира протичането на заболяването. Комбинирането на интравитреалните апликации на anti-VEGF със субтенонов Триамцинолон подобрява както функционалните, така и структурните резултати в сравнение с монотерпия с anti-VEGF при персистиращ, хроничен и рецидивиращ ДМЕ. Причината е комплексното повлияване на патогенетичните механизми на едема и възстановяване на хомеостазата в диабетната ретина. Вярваме, че комбинираните схеми за лечение на ДМЕ са ключ към успеха поради мултифакторния генезис на заболяването. Комбинираните схеми, представени в настоящото изложение, са безопасни, лесно приложими, неинвазивни. Те имат потенциала да намалят броя на интравитреалните апликации, като с това може да се подо-

ness. CRT is important in the long run of diabetic disease. Structural changes have an impact on the functional outcome. Visual acuity could be compromised primarily because of macular ischaemia, traction, disruption of ovoid zone, DRIL. We should not allow deterioration because of secondary changes due to persistency of retinal thickening and relapses of DME. To preserve the vision is primary outcome and to improve it-secondary. To achieve this a timely and adequate treatment approach is needed.

### RECOMMENDATIONS FOR TREATMENT OF RECURRENT, CHRONIC AND PERSISTENT DME

- Switch the AntiVEGF to overcome taxyphlaxis.
- Add steroid to the monthly AntiVEGF inj. to break the inflammatory vicious cycle (SubtenTA/Ozurdex).
- Propose Subthreshold grid laser (2RT or micropulse) to stimulate Muller cells and RPE and improve the inner and outer blood-retinal barrier.
- PRALC in the peripheral retina to reduce ischemia (suppress VEGF expression).
- PPV if tractional component or in non-tractional cases if all has failed.
- Improve glycemia (HbA1), lipids, RR
- Add neuro-protective and vasculo-protective drugs systemically.

### КНИГОПИС//REFERENCES

1. Hille W, Van Dijk et al. Decreased Retinal Ganglion Cell Layer Thickness in Patients with Type1 Diabetes, Retina.
2. Simo R, Hernandez C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives, Trends in Endocrinology and metabolism, Jan 2014, 25(1).
3. Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME), BMC Ophthalmology, 2015, 15:52.
4. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA), Ophthalmologica, 2017;237:185-222.
5. Vujosevic S, Midena E. Retinal Layers Changes in Human Preclinical and Early Clinical Diabetic Retinopathy Support Early Retinal Neuronal and Müller Cells Alterations, Hindawi Publishing Corporation. J Diabet Res, Volume 2013, Article ID 905058, 8 pages.
6. Mansour SE, Browning DJ, Wong K et al. The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. Clin Ophthalmol, 2020;14 653-678.

бри комплайънсът при това хронично заболяване. Ранната и ефективна редукция на CRT е важна за превенция на вторичните дегенеративни и атрофични процеси, които протичат в макулата и водят до редукция на зрителната острота. В дългосрочен план структурните промени водят до функционални промени. Това е важно относно подхода към пациентите с ДМЕ и нуждата от навременно, адекватно и интензивно лечение. Изходната зрителна острота може да бъде компрометирана от исхемия в макулата, тракционен синдром, нарушение в овоидната зона, цирцинатни отлагания. В тези, както и във всички останали случаи съхранението на зрителната функция е от първостепенно значение. Подобриенето е пожелателно. Своевременното овладяване на рецидивите на ДМЕ, както и комплексното повлияване и търсенето на алтернативи при резистентните случаи е предпоставка за успех.

#### **ПРЕПОРЪКИ ЗА КЛИНИЧЕН ПОДХОД ПРИ РЕЗИСТЕНТЕН, ХРОНИЧЕН И РЕЦИДИВИРАЩ ДМЕ**

- Да се смени anti-VEGF медикаментът с цел преодоляване на тахифилаксия и резистентност.
  - Да се добави кортизон към anti-VEGF терапията (TA/Ozurdex) с цел потискане на възпалителния компонент.
  - Подпрагов грид лазер (2RT или микропулс) за стимулиране на мюлеровите клетки и пигментния епител с цел възстановяване на вътрешната и външната кръвно-ретинна бариера.
    - Панретинна фотокоагулация (до ора селата) с цел потискане на исхемичния стимул (редукция на VEGF).
    - PPV при наличие на тракционен едем, витрео-макуларен тракционен синдром или при нетракционен едем, когато всичко друго не даде резултат.
    - Подобряване на гликемичния контрол (HbA1c), липидния профил, кръвното налягане.
    - Да се добавят невропротективни и съдотропни медикаменти системно (цитиколин).

7. Midena E, Gillies M, Katz TA et al. Impact of Baseline Central Retinal Thickness on Outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME Studies. *Hindawi J Ophthalmology*, Volume 2018, Article ID 3640135, 9 pages.
8. Higazy HM, Abdalla AMA, Ali MAE. Intravitreal Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser for Diabetic Macular Edema (OCT guided study). *Egyptian J Hospital Med*, 2019, 77(4), 5421-5426.
9. Cui L, Jiao B, Han Q. Effect of Intravitreal Anti-Vascular Growth Factor Agents With or Without Macular Photocoagulation on Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther*, 2019, 10:1283-1296.
10. Ung C, Moussa K, Yonekawa Y. Combination Treatment of Diabetic Macular Edema with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Steroids: Analysis of DRRC. net Protocol U. *Am J Ophthalmic Clinical Trials*, 2018, 1(2), 1.
11. Zur D, Loewenstein A. Combination Therapy for Diabetic Macular Edema, Hindawi Publishing Corporation. *J Ophthalmol*, 2012, Article ID 484612, 6 pages.
12. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina*, 2010 Oct;30(9):1488-95.
13. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized Trial Evaluating Short-Term Effects of Intravitreal Ranibizumab or Triamcinolone Acetonide on Macular Edema Following Focal/Grid Laser for Diabetic Macular Edema in Eyes Also Receiving Panretinal Photocoagulation. *Retina*, 2011 June;31(6):1009-27.
14. Chew EY, Glassman AR, Beck RW et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Ocular side effects associated with peribulbar injections of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Retina*, 2011 Feb;31(2):284-9.
15. Chew E, Strauber S, Beck R et al. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*, *Ophthalmology*, 2007 Jun;114(6):1190-6.
16. Maturi RK, Glassman AR, Liu D et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRRC Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018 Jan 1;136 (1):29-38. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4914.
17. Glassman AR, Wells JA 3RD, Josic K et al. For the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmol*, 2020 Aug; 127(9): 1201-10.
18. Митова Д. Диабетна ретинопатия. Съвременни концепции за патогенеза, диагностика и лечение. Стено, 2014.