



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Artículo original

Guía de recomendaciones para el manejo de brolucizumab



A. Fonollosa^{a,b}, R. Gallego-Pinazo^c, L. Sararols^{d,e}, A. Adán^{f,g}, M. López-Gálvez^{h,i,k,*}
y M.S. Figueroa^{j,k}

^a Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

^b Instituto Oftalmológico Bilbao, Bilbao, España

^c Unidad de Mácula y Ensayos Clínicos, Clínica Oftalvist, Valencia, España

^d Servicio de Oftalmología, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, España

^e Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario General de Cataluña, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

^f Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF), Hospital Clínic, Barcelona, España

^g Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^h Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

ⁱ Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), Universidad de Valladolid, Valladolid, España

^j Unidad de Retina, Clínica Baviera, Madrid, España

^k Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de diciembre de 2021

Aceptado el 21 de febrero de 2022

On-line el 14 de mayo de 2022

Palabras clave:

Brolucizumab

DMAE húmeda

Manejo del paciente

Anti-VEGF

Inflamación intraocular

Vasculitis retiniana

R E S U M E N

Objetivo: Brolucizumab, un anti-VEGF de nueva generación, ha demostrado su eficacia y seguridad en la degeneración macular asociada a la edad neovascular exudativa (DMAE_n) en los ensayos pivotaes HAWK y HARRIER. Tras su comercialización, se han reportado eventos adversos relacionados con la inflamación intraocular no detectados previamente. Una revisión *post hoc* independiente de los ensayos pivotaes cifra la tasa de inflamación intraocular (IIO) en el 4,6%. El objetivo de este trabajo es proponer una serie de recomendaciones para implementar el manejo de brolucizumab en la práctica clínica.

Método: Las recomendaciones realizadas por los autores se han basado en su experiencia clínica y en la revisión crítica de: 1) los ensayos pivotaes; 2) el análisis *post hoc* del Comité de Revisión de Seguridad, y 3) la literatura publicada.

Resultados: En los ensayos pivotaes, brolucizumab mostró ganancias funcionales sostenidas, resultados anatómicos superiores con intervalos entre inyecciones potencialmente más prolongados y un perfil de seguridad global bien tolerado. Los eventos adversos reportados tras la comercialización incluyen vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana. De acuerdo con la información disponible, los expertos recomiendan: 1) descartar los perfiles de pacientes no recomendados (historial previo de IIO); 2) explorar al paciente antes de cada inyección para descartar la presencia de IIO activa; 3) monitorizar al paciente para detectar precozmente los signos de alerta, y 4) tratar de inmediato en el caso de que se desarrolle algún evento adverso.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maribel@ioba.med.uva.es (M. López-Gálvez).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2022.02.006>

0365-6691/© 2022 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Oftalmología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Conclusiones: Los eventos adversos reportados son poco frecuentes, pero pueden estar asociados con una pérdida severa e irreversible de agudeza visual. Las recomendaciones realizadas pretenden facilitar el manejo de brolocizumab en la práctica habitual de los retinólogos, garantizar la seguridad del paciente y, en caso de que se produzca alguno de los eventos adversos, minimizar su impacto sobre la visión.

© 2022 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Oftalmología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Guidance on brolocizumab management recommendations

A B S T R A C T

Keywords:

Brolucizumab
Wet AMD
Patient management
Anti-VEGF
Intraocular inflammation
Retinal vasculitis

Purpose: Brolucizumab, a new generation anti-VEGF, has demonstrated efficacy and safety in AMD in the pivotal HAWK and HARRIER trials. Post-marketing, previously undetected adverse events related to intraocular inflammation have been reported. An independent post hoc review of the pivotal trials puts the rate of intraocular inflammation (IOI) at 4.6%. The aim of this paper is to propose a set of recommendations for implementing the management of brolocizumab in clinical practice.

Method: The recommendations made by the authors are based on their clinical experience and critical review of (i) the pivotal trials; (ii) the post-hoc analysis of the Safety Review Committee, and (iii) the published literature.

Results: In the pivotal trials, brolocizumab showed sustained functional gains, superior anatomical outcomes with potentially longer intervals between injections and a well-tolerated overall safety profile. Adverse events reported post-marketing include retinal vasculitis and retinal vascular occlusion. Based on the available information, experts recommend (i) ruling out non-recommended patient profiles (prior history of ORI); (ii) screening the patient prior to each injection to rule out active IOI; (iii) monitoring the patient for early warning signs, and (iv) treating immediately should any adverse events develop.

Conclusions: The adverse events reported are rare, but may be associated with severe and irreversible loss of visual acuity. The recommendations made are intended to facilitate the management of brolocizumab in the routine practice of retinologists, to ensure patient safety and, should any adverse events occur, to minimise their impact on vision.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Oftalmología. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

El desarrollo de la terapia anti-VEGF (por sus siglas en inglés, *vascular endothelial growth factor*) supuso un cambio en el paradigma del tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular exudativa (DMAEn)^{1,2}. Desde su aparición en 2006, la incidencia de la ceguera entre los pacientes con DMAEn se ha reducido en más de un 50%³⁻⁶. Sin embargo, todavía existen importantes necesidades no cubiertas en el manejo de la DMAEn. Actualmente, la evidencia en práctica clínica real en España con pacientes con DMAEn demuestra que casi el 70% de los intervalos entre visitas al especialista y casi el 50% de los intervalos entre inyecciones no son superiores a 8 semanas tras 2 años de seguimiento⁷. Esto supone una elevada carga de la enfermedad para clínicos, pacientes y cuidadores⁸, pudiendo repercutir en el apropiado seguimiento y tratamiento de los pacientes, y abocando a muchos a una situación de infratratamiento con ganancias subóptimas de agudeza visual⁹. Además, a pesar de que la presencia de fluido en la retina se considera como criterio de retratamiento por las

principales sociedades científicas¹⁰⁻¹³, la evidencia en práctica clínica real demuestra que más del 50% de los ojos de pacientes con DMAEn presentan fluido persistente después de 2 años de seguimiento¹⁴, manteniéndose todavía en el 35% tras una década de tratamiento¹⁵.

Brolucizumab es un anticuerpo de cadena sencilla que se desarrolló con el propósito de ejercer un efecto más potente y duradero sobre la neovascularización macular para reducir la periodicidad de las inyecciones y, por tanto, disminuir la carga de la enfermedad¹⁶. La eficacia de brolocizumab quedó demostrada en sus ensayos pivotaes HAWK y HARRIER, la evidencia clínica más reciente y robusta sobre el fármaco en DMAEn. Brolucizumab 6 mg mostró no inferioridad en la ganancia de agudeza visual con respecto a aflibercept en la semana 48 (objetivo primario), ganancia que fue mantenida en el tiempo hasta la semana 96. En la semana 16, tras la fase de carga (mismo número de inyecciones para ambos fármacos), el brazo de brolocizumab mostró un menor porcentaje de pacientes con presencia de actividad de la enfermedad. Brolucizumab 6 mg fue superior a aflibercept en cuanto a la mejora

anatómica de la retina a las semanas 16 y 48, manteniéndose los resultados hasta la semana 96: reducción del grosor central de la retina (GCR) y resolución del fluido intrarretiniano (FIR)/subretiniano (FSR) y por debajo del epitelio pigmentario de la retina (sub-EPR). Estos resultados se obtuvieron con más del 50% de los pacientes tratados con brolocizumab en un intervalo cada 12 semanas inmediatamente después de la fase de carga hasta el primer año. Más del 75% de estos pacientes se mantuvo en un intervalo cada 12 semanas hasta el final del estudio^{17,18}.

Brolocizumab 6 mg mostró una tasa de inflamación intraocular (IIO) más elevada que aflibercept 2 mg (4,5% frente al 0,9%). Más del 90% de los casos de IIO fueron leves o moderados y el 85,3% se resolvieron sin secuelas. Los eventos de oclusión arterial retiniana (OAR) presentaron una tasa del 0,9%. Sin embargo, la proporción de pacientes que perdieron ≥ 15 letras fue similar con ambos fármacos a la semana 96. Al cierre de ambos estudios, brolocizumab mostró un perfil de seguridad global bien tolerado^{17,18}. Desde entonces, brolocizumab ha sido aprobado en más de 70 países en todo el mundo.

En febrero de 2020, la Sociedad Americana de Especialistas en Retina (*American Society of Retinal Specialists* [ASRS]) presentó una actualización de seguridad que detallaba 14 casos de vasculitis retiniana (VR) en pacientes tratados con brolocizumab (tras la comercialización aproximada de 46.000 inyecciones del fármaco), de los cuales, 11 se reportaron con presencia de oclusión vascular retiniana (OVR)¹⁹. Desde entonces, Novartis ha recibido informes posteriores a la comercialización de eventos adversos asociados con IIO (EAAI) poco comunes de VR y OVR tras la administración de brolocizumab²⁰⁻²⁴. En marzo de 2021, la tasa de incidencia post-comercialización de VR y/o OVR era de 15,6 por cada 10.000 inyecciones²⁵, equivalente al 0,16% de los tratamientos vendidos. En respuesta a estos informes, Novartis conformó un Comité de Revisión de Seguridad (*Safety Review Committee* [SRC]) formado por 9 miembros, que comprenden especialistas mundiales en retina y uveítis, expertos en oftalmología e imagen de dos comités de monitorización de datos externos, y un observador independiente de la ASRS. El propósito del SRC fue proporcionar una revisión *post hoc* independiente y desenmascarada de los eventos de IIO, endoftalmítis y OVR detectados en los estudios HAWK y HARRIER. El SRC revisó todas las imágenes de los pacientes (60 ojos), determinó si los eventos adversos estaban relacionados con el fármaco o no y los clasificó como IIO, VR y/o OVR, independientemente de la terminología de la versión del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* [MedDRA] utilizada en los ensayos. El SRC concluyó que cualquier forma de IIO fue identificada en 50 de los 1.088 ojos tratados con brolocizumab (4,6%, similar a la encontrada en los estudios HAWK y HARRIER). De estos 50 ojos con IIO, 36 ojos tenían VR concomitante (3,3%), de las cuales 23 tenían OVR concomitante (2,1%). A pesar del riesgo de pérdida de la visión asociada a estos eventos después de la inyección de brolocizumab, la incidencia global de pérdida de visión moderada debido a IIO siguió siendo baja (0,7%) y la proporción de pacientes que perdieron ≥ 15 letras fue similar entre ambos brazos de tratamiento (brolocizumab, 7,4%; aflibercept, 7,7%)²⁶. Debido a estos hallazgos, se actualizó la ficha técnica de brolocizumab²⁷. En la Unión Europea, esta actualización incluye los términos «vasculitis retiniana» y/u «clusión vascular retiniana», normalmente en presencia de

inflamación intraocular, en las secciones 4.4 (advertencias y precauciones especiales de uso) y 4.8 (efectos indeseados)²⁸. La ficha técnica advierte que los pacientes que desarrollen estos eventos deberían interrumpir el tratamiento y los EAAI deberían ser tratados de inmediato²⁸.

Hasta la fecha se han dado a conocer los primeros estudios de evidencia en práctica clínica real sobre la eficacia y la seguridad de brolocizumab. Gracias a las bases de datos estadounidenses IRIS y Komodo se han podido realizar dos estudios observacionales retrospectivos sobre la seguridad de brolocizumab durante 6 meses en pacientes mayoritariamente pre-tratados. Las tasas detectadas de los EAAI en ambos estudios fueron del 2,4% para la IIO (incluyendo VR) y/o OVR y del 0,6% para VR y/o OVR. Ambos registros contaron con tamaños poblacionales similares (IRIS, 10.654; Komodo, 11.161) y resultados consistentes entre ellos e inferiores a los de los estudios pivotales²⁹. Sin embargo, ambos estudios presentan ciertas limitaciones: 1) puede haber pacientes duplicados entre estudios; 2) no existe acceso a las historias clínicas de los pacientes; 3) algún EAAI pudo no haber sido reportado; 4) el seguimiento fue únicamente de 6 meses, y 5) la relación causal entre la administración de brolocizumab y el EAAI no se pudo determinar.

Otros estudios observacionales más recientes, aunque con tamaños poblacionales menores, han concluido resultados más dispares: desde no reportar EAAI³⁰⁻³² a reportar eventos inflamatorios leves con resolución espontánea^{33,34} o eventos inflamatorios de mayor severidad, pero con tasas variadas³⁵⁻⁴². Toda esta evidencia en práctica clínica reportada hasta el momento también refleja que el tratamiento con brolocizumab resulta en una mejora anatómica en todos los tipos de pacientes (*naïve* y pre-tratados), favoreciendo la mejora de la agudeza visual en pacientes *naïve* y su estabilización, o incluso su aumento^{34,41,42}, en pacientes pre-tratados con intervalos más largos^{33,39-42}.

Aunque los eventos de inflamación ocular han sido ampliamente reportados en el tratamiento anti-VEGF para la DMAE⁴³⁻⁵⁵, la evidencia de casos no infecciosos de VR u OVR es limitada⁵⁶⁻⁵⁹. Por ello, Novartis creó un grupo de trabajo internacional (*think tank*) para conocer las causas subyacentes del EAAI, las características de los pacientes con un riesgo elevado a sufrir EAAI y cómo prevenir, mitigar y tratar los EAAI. Aunque son poco frecuentes, estos eventos pueden estar asociados con una pérdida de visión de moderada a grave²⁶. En este trabajo se proponen una serie de recomendaciones basadas en la evidencia publicada y la experiencia de los autores para implementar el manejo de brolocizumab en la práctica clínica habitual de los retinólogos, garantizar la seguridad del paciente y, en el caso de que se produzcan los EAAI, minimizar su impacto sobre la visión.

Perfil de paciente y estratificación del beneficio-riesgo de brolocizumab

La información sobre el perfil de paciente de riesgo todavía es limitada; sin embargo, se han dado a conocer ya las primeras evidencias sobre la etiología del EAAI vinculado al uso de brolocizumab. Su inicio tardío (de media, 166 días desde el inicio del tratamiento o 20 días desde la última inyección de

brolicizumab) sugería una causa de naturaleza inmunitaria²⁵. Algunos de los casos publicados independientemente han sugerido que la inflamación tras la inyección de brolicizumab podría estar causada por anticuerpos locales que pueden conducir a la formación de complejos inmunes que, a través de un mecanismo de hipersensibilidad retardada, podrían provocar la vasculitis. En este sentido, un reciente estudio (BASICHR0049) ha mostrado que las muestras de sangre de algunos pacientes con VR y/u OVR presentan: 1) mayores niveles de anticuerpos anti-fármaco neutralizantes; 2) linfocitos T que se activan tras ser expuestos a brolicizumab, y 3) mayor agregación plaquetaria en presencia de brolicizumab y concentraciones de VEGF-A por encima de las fisiológicas²⁸. Los autores del trabajo sugieren que estos complejos inmunes podrían estar formados por anticuerpos anti-fármaco, VEGF-A y brolicizumab⁶⁰. Otras causas propuestas por otros autores antes de la publicación de los resultados del estudio BASIC son el tratamiento anterior con anti-VEGF, eventos de IIO anteriores, presencia de determinados antígenos leucocitarios humanos y comorbilidades^{20-23,29}.

Hasta el momento, los estudios HAWK y HARRIER son la evidencia clínica más amplia y sólida de la eficacia y la seguridad de brolicizumab. De 1.088 pacientes naïve tratados con brolicizumab, 50 pacientes presentaron eventos adversos inflamatorios vinculados al tratamiento²⁶. Más del 90% de los EAAI fueron reportados como leves o moderados por los investigadores y el 85,3% se resolvieron sin secuelas²⁵. La edad media de los pacientes que presentaron este tipo de EAAI fue de 74 años y la mayoría de los pacientes fueron mujeres (74%)^{25,28}. Un estudio reciente de práctica clínica real basado en los pacientes con IIO reportados a la ASRS reveló que en la mayoría de los casos los síntomas se resolvieron y se acabó recuperando la leve pérdida de agudeza visual⁶¹. En base a estos datos y de acuerdo con las autoridades sanitarias, brolicizumab tiene un perfil beneficio-riesgo favorable. No obstante, se recomienda prestar especial atención a los siguientes perfiles de pacientes (fig. 1):

a) *Perfiles de pacientes por factor de riesgo*: inflamación intraocular. 1) Pacientes con IIO activa previa a la inyección de brolicizumab²⁸. Es preceptiva una exploración completa del paciente antes de cada inyección para detectar posibles signos de inflamación. Si existe IIO activa, el uso de brolicizumab está contraindicado^{28,43,44}. Se debe tratar la inflamación de acuerdo con la práctica médica estándar^{62,63}. 2) Pacientes con un historial de eventos previos de IIO y/o OVR a causa de tratamientos anti-VEGF anteriores u otras causas²⁸. Estudios recientes de evidencia en práctica clínica real revelaron que los pacientes con eventos de IIO y/o OVR durante los 12 meses anteriores a la primera inyección de brolicizumab tenían más probabilidades de presentar eventos similares en los 6 meses posteriores a la inyección que los pacientes sin antecedentes de este tipo de eventos²⁹. 3) Aunque la evidencia es limitada, pacientes con un historial de enfermedades autoinmunes⁶⁴ o con alteraciones sistémicas de carácter inflamatorio podrían ser potencialmente excluidos debido a que podrían tener una mayor tendencia a la inflamación vascular. En una serie de casos publicados se mostró que el 20% de los pacientes que tenían antecedentes de inflamación presentaban enfermedades autoinmunes

subyacentes, como esclerosis múltiple, fenómeno de Raynaud, hipotiroidismo, enfermedad de Graves y psoriasis²². En otra serie, el 58% de los casos presentaban artritis, esclerosis múltiple e hipotiroidismo, todos ellos de naturaleza autoinmune²³. Además, dos reportes de casos de vasculitis relacionada con brolicizumab mostraron antecedentes de artritis e hipotiroidismo^{20,21}.

b) *Perfiles de pacientes por criterios de beneficio-riesgo*. Los beneficios y riesgos clínicos de brolicizumab se aplican a cada ojo tratado y a cada inyección. 1) Pacientes con buena preservación de la agudeza visual, ausencia de fluido y presencia de atrofia macular. 2) Pacientes monoculares. En los estudios HAWK y HARRIER, la tasa global de cualquier forma de IIO asociada con la pérdida de ≥ 15 letras en la última visita fue del 0,7%²⁶. Aunque son poco frecuentes, estos eventos pueden estar asociados con una pérdida de visión de moderada a grave²⁰⁻²⁴. 3) Pacientes con afectación bilateral. Cuando se trate al paciente de forma bilateral, es recomendable no inyectar brolicizumab en ambos ojos al mismo tiempo hasta conocer mejor las causas subyacentes del EAAI^{22,64}. Se están realizando grandes esfuerzos para investigar la causa raíz de estos eventos. Aunque existen varias hipótesis sobre las que se sigue trabajando, hoy en día se desconoce la causa subyacente del desarrollo de este tipo de eventos inflamatorios. Disponer de más información sobre la patogenia de la IIO ayudará a respaldar mejor las recomendaciones sobre el perfil del paciente y la estratificación del perfil beneficio-riesgo de brolicizumab⁶⁰.

Pauta de tratamiento con brolicizumab

La posología aprobada para brolicizumab en pacientes con DMAEn basada en los ensayos clínicos de fase III HAWK y HARRIER^{17,18} es la de un intervalo cada 8-12 semanas tras la fase de carga (3 inyecciones mensuales iniciales)²⁸. Otras pautas de tratamiento con brolicizumab están siendo aún estudiadas. Dados los resultados preliminares del estudio de fase IIIa MERLIN⁶⁵, se recomienda no pautar brolicizumab en intervalos inferiores a 8 semanas tras la fase de carga inicial^{28,66}. Por su parte, los ensayos clínicos de fase IIIb TALON⁶⁷ y TALON-EXT⁶⁸, todavía en curso, evalúan la eficacia y la seguridad de brolicizumab 6 mg en comparación con aflibercept 2 mg utilizando un régimen flexible de *treat-to-control* (*treat-and-extend*) en pacientes con DMAEn. Estos estudios proporcionarán nuevos datos sobre el uso de brolicizumab en intervalos de tratamiento más prolongados, de hasta 16 y 20 semanas, respectivamente. La evidencia en práctica clínica real a largo plazo en otros países proporcionará información adicional sobre el manejo y la pauta de brolicizumab en la práctica clínica. La pauta de inyección cada 8-12 semanas tras la fase de carga sigue siendo una opción de tratamiento importante y eficaz para los pacientes con DMAEn²⁸.

Mitigación de los EAAI y monitorización del tratamiento con brolicizumab

En HAWK y HARRIER, aproximadamente el 50% de los EAAI ocurrieron durante los 3 primeros meses del tratamiento de brolicizumab, el 75% durante los 6 primeros y cerca del 70%

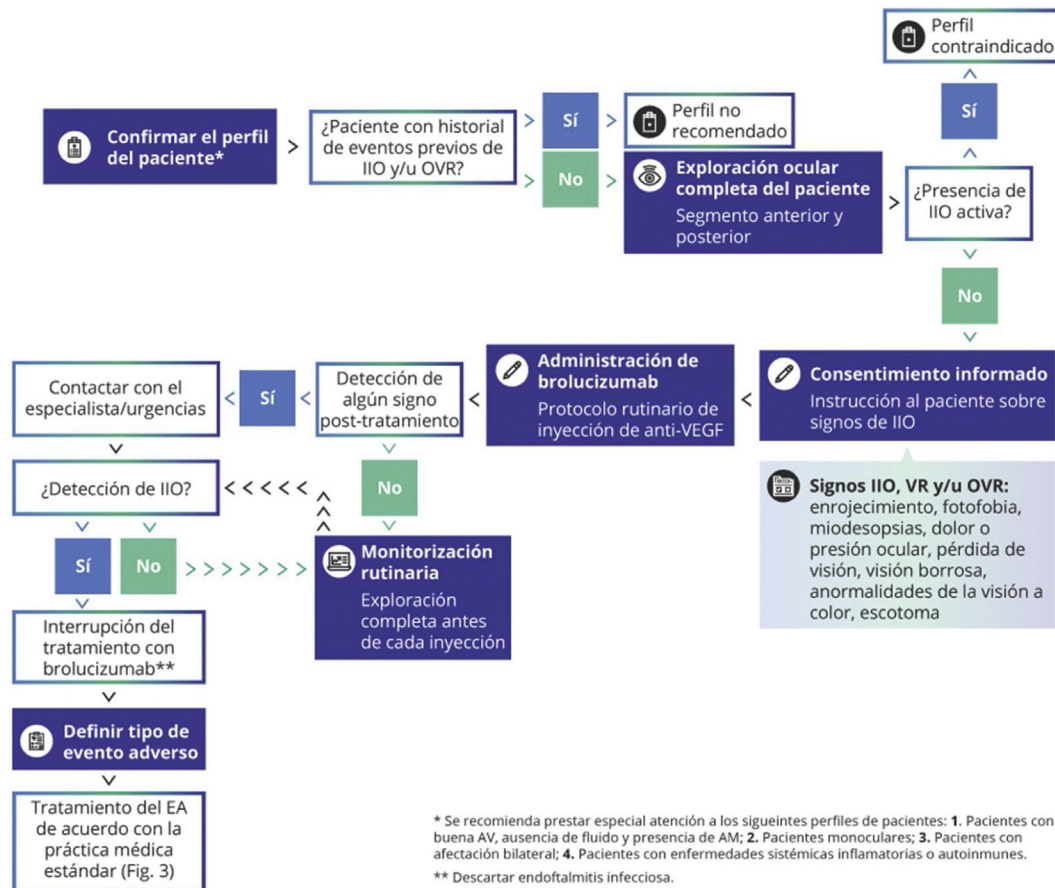


Figura 1 – Algoritmo médico de decisión para el tratamiento con brolucizumab. Se recomienda confirmar el adecuado perfil del paciente para el tratamiento con brolucizumab, realizar una exploración completa del paciente antes de cada inyección y monitorizar de manera rutinaria al paciente para descartar eventos de IIO. En presencia de inflamación intraocular activa, el tratamiento con brolucizumab está contraindicado y se debe interrumpir.

AM: atrofia macular; **AV:** agudeza visual; **IIO:** inflamación intraocular; **OVR:** oclusión vascular retiniana; **VEGF:** factor del crecimiento endotelial vascular; **VR:** vasculitis retiniana.

de los casos ocurrieron durante las 4 primeras inyecciones del fármaco. Sin embargo, algunos EAAI fueron reportados tras 18 meses del inicio del tratamiento, después de 8-10 inyecciones de brolucizumab, y, en algún caso, hasta 72 días después de la última inyección²⁶. Más del 50% de los EAAI fueron clasificados como leves, y la gran mayoría se resolvieron sin complicaciones²⁵. Se ha demostrado que la detección rápida y el tratamiento precoz son clave para minimizar el daño. Los datos de HAWK y HARRIER mostraron que los signos de IIO precedieron a los eventos de VR u OVR en algunos pacientes^{25,26}, lo que sugiere que estos EAAI pueden mitigarse mediante la realización de procedimientos clínicos básicos. Si no se detecta un evento adverso leve de IIO a tiempo y se sigue tratando al paciente con brolucizumab, el evento adverso puede empeorar y el paciente puede acabar desarrollando VR y/o OVR (fig. 2). Por todo ello, la comunidad médica y las sociedades científicas recomiendan realizar un seguimiento de los posibles síntomas asociados a la IIO en cada visita programada de los pacientes que reciben brolucizumab durante los primeros meses de tratamiento (fig. 1).

En HAWK y HARRIER, casi el 25% de los EAAI fueron reportados en visitas no programadas²⁵. Por lo tanto, es importante

que los médicos también instruyan a los pacientes para detectar precozmente los síntomas y signos característicos de la IIO. Los pacientes deben estar atentos a signos como enrojecimiento, fotofobia, dolor o presión ocular, miodesopsias, defectos en el campo visual, visión borrosa, anomalías de la visión a color; metamorfopsia, escotoma o pérdida de visión^{61,69,70} (fig. 1). El tiempo de reacción es clave para evitar cuadros de VR u OVR graves que acaben afectando a la visión. El paciente debe informar de inmediato al especialista o al centro sanitario para poder tomar las medidas de mitigación adecuadas. En presencia de IIO activa, el tratamiento con brolucizumab está contraindicado y se debe interrumpir (fig. 1).

Inflamación intraocular

Antes del inicio del tratamiento con brolucizumab se debe descartar la presencia de inflamación activa en el paciente²⁸. Para ello, será necesario hacer una exploración completa del segmento anterior y posterior del ojo del paciente con detalle⁷¹ (fig. 1) para detectar: 1) células en el humor acuoso mediante exploración del segmento anterior con lámpara de hendidura;

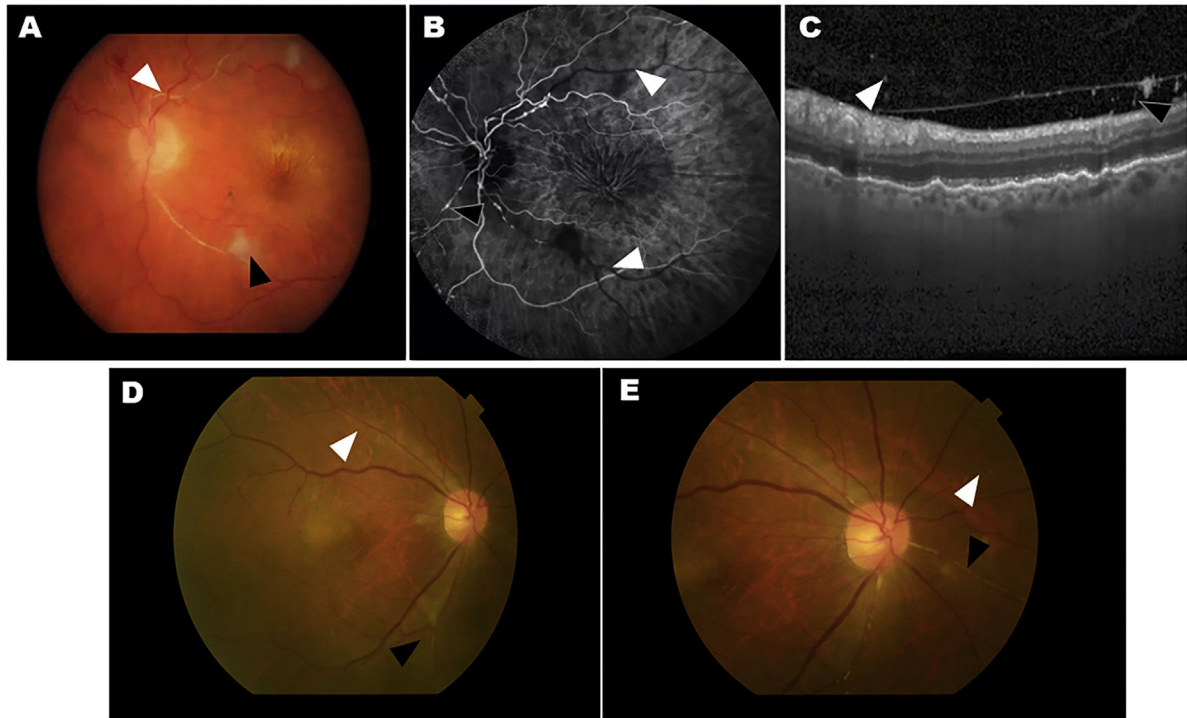


Figura 2 – Dos casos de ojos con eventos adversos relacionados con inflamación intraocular (IIO) de los estudios HAWK y HARRIER. A-C, caso 1: iridociclitis y OVR. A) La fotografía en color del fondo de ojo muestra un blanqueamiento de la arteria retiniana compatible con oclusión vascular retiniana (OVR, punta de flecha blanca) y una mancha algodónosa (punta de flecha negra). B) La angiografía fluoresceínica en la fase venosa demuestra la falta de perfusión de las arterias de la retina (puntas de flecha blanca) y el *box-carring* arterial (punta de flecha negra). C) La imagen de tomografía de coherencia óptica (OCT) muestra la presencia de células en el vítreo en la hialoides posterior. D-E, caso 2: uveítis y OVR. La fotografía en color del fondo de ojo muestra un estrechamiento pequeño y focal de las arteriolas retinianas (punta de flecha blanca) y la oclusión (punta de flecha negra).

Figura cortesía de Michael Singer et al.²⁵, de acuerdo con la licencia internacional 4.0 de Creative Commons.

2) turbidez vítrea mediante fundoscopia en midriasis con lámpara de hendidura (la fotografía a color del fondo de ojo debe ser considerada también), y 3) la presencia de células en la hialoides posterior en la imagen de OCT (por sus siglas en inglés, *optical coherence tomography*) (fig. 3). Es importante no confundir la presencia de células en la hialoides con un desprendimiento del vítreo posterior. Es posible no detectar la presencia de células en la hialoides posterior, pero sí cierta turbidez que impide la correcta toma de las imágenes^{72,73}. En estos casos, el oftalmólogo juega un papel importante en la detección precoz de la IIO. En este sentido, un reciente análisis *post hoc* de las imágenes de OCT de pacientes en HAWK ha hallado la presencia de depósitos pre-retinianos hiperreflectivos con anterioridad al EAAI⁷⁴. A nivel de imagen, estos signos son similares a depósitos pre-retinianos hallados en otras patologías retinianas de carácter inflamatorio, aunque de diferente etiología⁷⁵⁻⁷⁸.

Es fundamental distinguir la IIO no infecciosa de la endoftalmitis infecciosa, ya que estas dos afecciones pueden tener presentaciones clínicas comunes, pero tienen diferentes cursos de manejo^{71,79} (fig. 1). A diferencia de la IIO no infecciosa, la endoftalmitis infecciosa se desarrolla precozmente, típicamente durante la primera semana después de la inyección intravítrea del agente anti-VEGF, y se caracteriza por un inicio agudo o subagudo de dolor, malestar, agudeza visual reducida,

epífora, hiperemia conjuntival, quemosis, edema palpebral, hipopión y reacción celular del segmento anterior y vítreo o fibrina^{71,80}. Se pueden tomar muestras del humor acuoso y vítreo para conocer la naturaleza de la infección, y esta deberá ser tratada de acuerdo con la práctica médica estándar^{71,81}. Por el contrario, la IIO se presenta más tardíamente tras la inyección del anti-VEGF (en el caso de brolocizumab, de media, 20 días desde la última inyección)^{82,83} y no suele presentar hipopión ni el resto de los signos agudos. Es importante descartar cualquier enfermedad infecciosa o sistémica subyacente que pueda contribuir o agravar estos EAAI.

Vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana

Durante el primer año de tratamiento se recomienda hacer una exploración ocular completa antes de repetir el tratamiento con brolocizumab para descartar cualquier signo de IIO (fig. 1). Si existen algunos de estos signos (salvo casos de uveítis anterior, exclusivamente), es recomendable realizar una angiografía fluoresceínica (AF) para confirmar el diagnóstico, describir mejor la naturaleza del evento adverso y descartar la presencia de VR^{83,84} u OVR^{22,26} (fig. 2). La VR y la OVR tienen presentaciones clínicas variadas, pudiendo ser central, afectando el nervio óptico y la mácula, periférica o

INFLAMACIÓN INTRAOCULAR	VASCULITIS RETINIANA	OCLUSIÓN VASCULAR RETINIANA
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: <ul style="list-style-type: none"> Fundoscopia con lámpara de hendidura Fotografía a color de fondo de ojo OCT 	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: <ul style="list-style-type: none"> Fundoscopia AF campo amplio OCT campo amplio AVI* OCT-A* 	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: <ul style="list-style-type: none"> Fundoscopia AF campo amplio OCT campo amplio AVI* OCT-A*
SIGNOS: <ul style="list-style-type: none"> Inflamación anterior o posterior Células en el humor acuoso Turbidez vítrea Células en la hialoides posterior 	SIGNOS: <ul style="list-style-type: none"> Células en la hialoides posterior Envainamiento perivascular Retraso o ausencia de perfusión Hiperfluorescencia del endotelio Fuga tardía del colorante en los capilares de la papila óptica 	SIGNOS: <ul style="list-style-type: none"> Células en la hialoides posterior Arterial: manchas algodinosas, blanqueamiento de la retina, envainamiento arterial, mancha rojo cereza, <i>box-carring</i>, edema sobre la papila óptica Venosa: calibres venosos irregulares, hemorragias perivenulares
TRATAMIENTO: <ul style="list-style-type: none"> CS tópicos, alta frecuencia (PRDL, 1%; DXM, 0,1%) Casos refractarios: complementar con CS orales o inyecciones subtenonianas (TACA, 40 mg/mL) 	TRATAMIENTO: <ul style="list-style-type: none"> Vitritis: CS orales (PRD, 30 mg/día) VR: Pulsos IV mPRDL (250-500 mg; 3-5 días) + pauta descendente (PRD 30 mg/día; 8-12 semanas) Pauta de mantenimiento (0,1 mg/kg; 5-10 mg/día) <p>Casos severos o refractarios: implante intravítreo DXM</p>	TRATAMIENTO: <ul style="list-style-type: none"> CS orales (PRD, 30 mg/día) Pulsos IV mPRDL (500 mg; 3-5 días) + pauta descendente (PRD 30 mg/día; 8-12 semanas) Implante intravítreo DXM Pulsos IV ciclofosfamida <p>Casos severos o refractarios: vitrectomía + FPR</p> <p>Neovascularización secundaria: FPR</p>

* La AVI y la OCT-A pueden ser utilizadas a discreción del especialista.

Figura 3 – Cuadro resumen de signos y tratamientos de los eventos adversos asociados con IIO (EAAI). Los corticosteroides son la opción terapéutica de primera línea para el tratamiento de la IIO. Según la gravedad de la inflamación, su evolución y la localización, los médicos deben establecer la vía de administración, la dosis y la posología del tratamiento.

AF: angiografía fluoresceínica; AVI: angiografía con verde de indocianina; CS: corticosteroides; DXM: dexametasona; FPR: fotocoagulación panretiniana; IIO: inflamación intraocular; IV: intravenoso; mPRDL: metilprednisolona; OCT: tomografía de coherencia óptica; OCT-A: angio-OCT; OVR: oclusión vascular retiniana; PRD: prednisona; PRDL: prednisolona; TACA: acetónido de triamcinolona; VR: vasculitis retiniana.

multifocal, afectando a vasos de gran y pequeño calibre. Por lo general, la VR afecta primero a las arterias retinianas y, más tarde, a las venas retinianas con hemorragias perivenulares, con presencia o ausencia de eventos oclusivos⁸². Se recomienda utilizar técnicas de imagen de campo amplio para revisar la retina central y periférica, documentar la extensión completa de las áreas afectadas y detectar cualquier actividad o progresión de la enfermedad que podría pasarse por alto utilizando imágenes convencionales^{26,62,64}. En el caso de no contar con técnicas de imagen de campo amplio, se deben utilizar los procedimientos estándar, tomando imágenes de los sectores periféricos. La angiografía con verde de indocianina (AVI) o la angio-OCT (OCT-A) pueden ser utilizadas a discreción del especialista para evaluar cambios en el flujo vascular de los plexos vasculares retinianos y en la vasculatura coriocapilar^{22,82-85} (fig. 3).

En casos de vasculitis retiniana, la fundoscopia puede ser útil para revelar signos típicos, como el envainamiento perivascular (focal o multifocal)^{69,86}, pero debe ser confirmada mediante AF. El retraso o la ausencia de la perfusión en las

arterias retinianas, la hiperfluorescencia del endotelio vascular retiniano o la fuga tardía del colorante en los capilares dilatados de la papila óptica en la AF son signos de VR^{69,87} (fig. 3).

En casos de oclusión vascular retiniana, el examen del fondo del ojo puede ser útil para revelar signos de isquemia, como la presencia de manchas algodinosas (típico en oclusiones arteriolas retinianas precapilares), blanqueamiento de la retina, envainamiento arterial y la mancha rojo cereza en la mácula, observada en casos de oclusión aguda de la arteria central de la retina. Otros signos pueden ser atenuación de las arterias retinianas, segmentación del flujo de sangre de los vasos retinianos (*box-carring*), edema sobre la papila óptica, calibres venosos irregulares y hemorragias perivenulares intrarretinianas^{70,87}. El examen de imagen por OCT es recomendable para detectar la presencia de células en el vítreo posterior y explorar el grosor de la mácula (presencia de edema)⁶⁹. La AF es recomendable para confirmar la oclusión vascular, evaluar el grado de isquemia y delimitar el área afectada^{69,70,88} (fig. 3).

Tratamiento de los eventos adversos asociados a inflamación

Las recomendaciones para el tratamiento de los EAAI vendrán guiadas por la práctica médica habitual y por la severidad del evento adverso. La duración y la intensidad del tratamiento administrado dependerán de la respuesta de cada paciente. Idealmente, este tipo de eventos deben ser tratados por un especialista en retina o uveítis.

En HAWK y HARRIER, los investigadores reportaron más del 50% de los eventos adversos relacionados con IIO como leves, con una duración media de 54 días, el 40% como moderados, con una duración media de 88 días, y menos del 6% como graves, con una duración media de 237 días. Más del 80% de los EAAI se resolvieron sin secuelas²⁵; algunos sin necesidad de tratamiento^{22,25}. No hubo correlación entre el número de inyecciones de brolicizumab recibidas y la severidad del EAAI²⁵. En algunos pacientes, los signos de IIO precedieron a los eventos de VR u OVR^{25,26}, por lo que la detección rápida y el tratamiento precoz son clave para evitar el empeoramiento del EAAI y minimizar el daño sobre la visión del paciente.

Los corticosteroides son la opción terapéutica de primera línea para el tratamiento de la IIO^{89,90}. Por lo tanto, una vez que se confirma el diagnóstico de IIO, se recomienda el inicio de la terapia con corticosteroides. Según la gravedad de la inflamación, su evolución y la localización, los médicos deben establecer la vía de administración, la dosis y la posología del tratamiento (fig. 3). Si los síntomas empeoran con el uso de corticosteroides, se debe reconsiderar la etiología infecciosa^{62,63} (fig. 1).

Los tratamientos con corticosteroides pueden incrementar la presión intraocular (PIO)⁹¹ e inducir la formación de cataratas⁹². Se recomienda comprobar la PIO para descartar hipertensión ocular inducida por corticosteroides o inflamación. Si es necesario, se puede pautar medicación para reducir la PIO (betabloqueantes o inhibidores de la anhidrasa carbónica). Por este motivo, se debe prestar especial atención al historial médico del paciente para asegurarse de que no tenga un riesgo mayor de sufrir un efecto secundario inducido por corticosteroides. En casos de intolerancia, efectos secundarios importantes o contraindicaciones a los corticosteroides, se pueden considerar otras opciones de tratamiento, como agentes inmunomoduladores o agentes no esteroideos⁹³. Sin embargo, por el momento, no existe evidencia de la efectividad de estas terapias en estas condiciones^{62,63}; será necesaria más información sobre la etiología de los EAAI inducidos por brolicizumab para determinar su potencial terapéutico.

Uveítis anterior

La inflamación en cámara anterior sin presencia de inflamación vascular es un evento adverso leve, pero puede ser el signo inicial de cuadros más graves. Antes de pautar el tratamiento del evento adverso se recomienda realizar una AF para tener un diagnóstico certero y descartar la presencia de uveítis posterior o VR^{22,26}. Por regla general, la uveítis anterior puede manejarse bien con terapia corticosteroidea tópica, preferiblemente sustancias activas de alta potencia (acetato

de prednisolona, 1%; dexametasona, 0,1%) y con una frecuencia elevada (hasta cada hora en casos de inflamación severa de puntuación igual o superior a +3 en la escala SUN)^{90,94,95}. Si hay falta de respuesta, la terapia tópica se puede complementar con corticosteroides orales o mediante inyecciones subtenonianas (acetónido de triamcinolona, 40 mg/ml)⁹⁶. Se debe reducir la frecuencia y ajustar la dosis (o usar principios activos menos potentes) conforme la inflamación vaya remitiendo. La uveítis anterior puede requerir tratamiento durante varias semanas (fig. 3).

Uveítis posterior, vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana

Si la inflamación afecta al humor vítreo y/o al segmento posterior del ojo, se recomienda confirmar la presencia de vasculitis retiniana mediante AF^{22,26} y reforzar el tratamiento con una pauta intensiva de corticosteroides intravítreos y/o sistémicos. Es importante monitorizar cuidadosamente a los pacientes con VR desde el principio para evaluar el alcance y la gravedad de la filtración vascular e identificar cualquier complicación isquemizante para permitir una intervención oportuna⁷⁰. La aparición de VR es un momento clave, puesto que todavía no se ha producido la isquemia y, por tanto, el daño estructural irreversible y la afectación visual.

En el caso de que la IIO consista solo en vitritis, se recomiendan corticosteroides orales (30 mg/día). Si, además, se objetiva VR, se recomiendan pulsos de metilprednisolona por vía intravenosa (250-500 mg durante 3-5 días) y, después, continuar con prednisona 30 mg/día en pauta descendente durante un período de 8-12 semanas en función de la evolución clínica del evento⁹⁷. Los efectos secundarios del uso de corticosteroides sistémicos a largo plazo son bien conocidos⁹⁸. Por eso, idealmente, el tratamiento esteroideo debe ser retirado de manera paulatina. Si es necesario, se debe reducir gradualmente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento (0,1 mg/kg; 5-10 mg/día)⁹⁹ (fig. 3). Una alternativa a los pulsos de metilprednisolona, o como tratamiento adyuvante en casos severos o refractarios, es el implante intravítreo de dexametasona¹⁰⁰ (fig. 3). Sin embargo, es preferible evitar el tratamiento intraocular en este tipo de casos. Por su parte, el implante intravítreo de fluocinolona no es recomendable debido a que el inicio de su efecto es tardío (hasta un mes en algunos casos) y su duración demasiado prolongada para estos casos (hasta 3 años)¹⁰¹. En el caso de producirse una vasculitis oclusiva, se pueden plantear dosis más elevadas de metilprednisolona (pulsos de 500 mg durante 3-5 días), asociar de inicio el implante de dexametasona o, incluso, pulsos intravenosos de ciclofosfamida, en cuyo caso se recomienda la colaboración con el servicio de medicina interna, con el de reumatología o con el de inmunología. En estos casos, la vitrectomía asociada a la fotocoagulación panretiniana puede ser una alternativa con un beneficio potencial^{22,23}; sin embargo, la evidencia clínica sobre esta opción es limitada (fig. 3).

Es muy importante monitorizar exhaustivamente a los pacientes con eventos oclusivos vasculares retinianos. Los cuadros isquemizantes graves pueden desarrollar neovascularización secundaria. La fotocoagulación panretiniana puede usarse en caso de neovascularización secundaria y

considerarse en pacientes con isquemia periférica extensa antes de la aparición de nuevos vasos⁶² (fig. 3).

Conclusiones

Hasta el momento, los estudios HAWK y HARRIER son la evidencia clínica más reciente y robusta sobre la eficacia y la seguridad de brolocizumab^{17,18}. Los primeros datos en práctica clínica real ofrecen evidencia preliminar sobre la incidencia y el manejo de los EAAI; sin embargo, estos están limitados por tamaños de muestra pequeños y cortos períodos de seguimiento de los estudios de los que se han obtenido²⁹⁻⁴². Además de los reportes estándar de seguridad, actualmente se está llevando a cabo un análisis sistemático enfocado en múltiples frentes en un esfuerzo por comprender mejor la naturaleza de los EAAI tras el tratamiento con brolocizumab y de cómo abordarlos^{25,26,62,64}.

Los actuales tratamientos anti-VEGF han demostrado ser eficaces y seguros en el manejo de la DMAEn; sin embargo, todavía existen importantes necesidades no cubiertas por este tipo de terapias^{7,9,14,15}. Brolocizumab es un anti-VEGF de nueva generación capaz de proporcionar un control de la enfermedad efectivo acompañado de una mayor durabilidad^{17,18}. Aunque los EAAI (VR y OVR) detectados durante la comercialización de brolocizumab suelen ser poco frecuentes²⁸ y asequibles de manejar si se detectan precozmente, pueden estar asociados con una pérdida de agudeza visual^{26,62}. El tratamiento con brolocizumab requiere, por tanto: 1) una detallada evaluación inicial para descartar a aquellos pacientes con perfiles no recomendados para brolocizumab; 2) la exploración del paciente antes de cada inyección para descartar la presencia de inflamación activa; 3) un seguimiento de los signos de alarma para la detección precoz de posibles EAAI, especialmente durante los primeros 6 meses del tratamiento, y 4) un tratamiento inmediato en el caso de que se desarrollen EAAI (fig. 1).

Los pacientes tratados con brolocizumab deben estar concienciados y adoptar un papel activo en el proceso de monitorización. Se les debe instruir para saber identificar los síntomas precoces de la inflamación ocular y concienciar sobre la importancia del tratamiento precoz. Estos síntomas son signos de alerta que el paciente no debe entrar a valorar, sino comunicarlos inmediatamente al centro sanitario correspondiente (fig. 1). Es recomendable que el especialista comparta con ellos información educacional al respecto, ya sea la vinculada al *Risk Management Plan* de Novartis o la asociada a los protocolos propios de los centros hospitalarios. Además, es deseable informar y formar a los servicios de urgencias de los centros hospitalarios para que sepan atender y explorar a estos pacientes, e identificar y manejar este tipo de eventos adversos.

La DMAEn es una dolencia que requiere un tratamiento y un seguimiento estrictos⁷, lo que supone un consumo elevado de recursos sanitarios¹⁰². En este sentido, brolocizumab es una alternativa terapéutica diferente y necesaria que viene a cubrir importantes necesidades actualmente desatendidas. Las recomendaciones propuestas en este trabajo están basadas en la evidencia publicada hasta el momento y en la experiencia de los autores para implementar un manejo correcto de

brolocizumab por parte de la comunidad oftalmológica, garantizar la seguridad del paciente y, en el caso de que se produzca algún EAAI, minimizar su impacto sobre la visión. La evidencia en práctica clínica real a largo plazo en otros países y los resultados de la investigación realizada hasta este momento proporcionarán información adicional sobre cómo manejar brolocizumab en la práctica clínica.

Avales

Este trabajo cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) y la Sociedad Española de Inflamación Ocular (SEIOO).

Financiación

Para la contratación de los servicios de BCNscience para la redacción y traducción de este manuscrito se ha contado con la colaboración de Novartis Farmacéutica S.A.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido de manera equitativa en la preparación, redacción y revisión del manuscrito. El presente trabajo se ha desarrollado a partir de la evidencia científica publicada y de la experiencia de los autores. El contenido del manuscrito ha sido escogido y elaborado por los autores de manera independiente. Novartis Farmacéutica S.A. ha contribuido en la financiación de los servicios de redacción y traducción del texto, pero no ha participado en la elaboración, revisión y/o aprobación del manuscrito.

Conflicto de intereses

Alejandro Fonollosa ha sido consultor de Novartis, Bayer y Brill, y ha realizado conferencias remuneradas para Abbvie, Allergan y Brill.

Roberto Gallego-Pinazo ha sido consultor de Carl Zeiss Meditec, Novartis, ORA Clinical y Roche, ha realizado conferencias remuneradas para Alimera, Allergan, Heidelberg Engineering, Horus Pharma, Novartis, NTC Pharma y Roche, y ha ejercido como investigador para Celltrion, Ionis, Iveric BioPharma, Novartis y Roche.

Laura Sararols ha sido consultora de Novartis, Bayer, Allergan y Roche, y ha ejercido como investigadora para Celltrion, Chengdu Khanghon, Ionis, Iveric BioPharma, Novartis, Bayer y Roche.

Alfredo Adán ha sido consultor, ha realizado conferencias remuneradas y ha ejercido como investigador para Novartis, Bayer, Abbvie y Alimera.

Maribel López Gálvez ha sido consultora de Novartis, Bayer, Allergan, Roche, Alimera y Ferrer.

Marta S. Figueroa ha sido consultora de Novartis, Bayer, Allergan, Roche, Alcon y Zeiss, y ha ejercido como investigadora para Novartis, Roche, Allergan, Chengdu Kanghong Biothechnology, Gyroscope, Celltrion y Opthea Limited.

Aparte de los mencionados, los autores no tienen otras filiações relevantes o participaciones financieras con ninguna

organización o entidad con un interés o conflicto financiero con el tema o los materiales discutidos en el manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Kent C. Macular degeneration: Is laser still relevant? *Rev Ophthalmol.* 2009 [consultado Jun 2021]. Disponible en: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/macular-degeneration-is-laser-still-relevant>.
- Sharma A, Bandello F, Kuppermann BD, Makam D. Wet AMD in 2018: Drugs in development research efforts are going beyond targeting VEGF. *Retin Physician.* 2018;15:40-5 [consultado Jun 2021]. Disponible en: <https://www.retinalphysician.com/issues/2018/april-2018/wet-amd-in-2018-drugs-in-development>.
- Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: Year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:209-13.e2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2011.10.016>.
- Bressler NM, Doan QV, Varma R, Lee PP, Suñer IJ, Dolan C, et al. Estimated cases of legal blindness and visual impairment avoided using ranibizumab for choroidal neovascularization: Non-Hispanic white population in the United States with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:709-17, <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.140>.
- Skaat A, Chetrit A, Belkin M, Kinori M, Kalter-Leibovici O. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:214-21.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2011.08.035>.
- Borooh S, Jeganathan VS, Ambrecht AM, Oladiwura D, Gavin M, Dhillon B, et al. Long-term visual outcomes of intravitreal ranibizumab treatment for wet age-related macular degeneration and effect on blindness rates in south-east Scotland. *Eye (Lond).* 2015;29:1156-61, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2015.83>.
- Abreu-González R, Pina Marín B, Gómez-Baldó L, Gallego-Pinazo R, en representación de los investigadores del estudio AMD-MANAGE. Evaluación de la carga de la enfermedad en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular en España: resultados del estudio AMD-MANAGE. 48.º Congreso Sociedad Canaria de Oftalmología. 2021 (comunicación personal). [consultado Nov 2021]. Disponible en: <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/video-congreso-2021-viernes/>.
- Arias Barquet L, Esteban Vega AI, García Arumí J, Hidalgo Vega A, Ruiz Moreno JM, Sánchez Fierro J. Objetivo DMAE: Situación actual y propuestas de mejora para la atención socio-sanitaria de la DMAE. Barcelona: Nephila Health Partnership, S.L.; 2020.
- Monés J, Singh RP, Bandello F, Souied E, Liu X, Gale R. Undertreatment of neovascular age-related macular degeneration after 10 years of anti-vascular endothelial growth factor therapy in the real world: The need for a change of mindset. *Ophthalmologica.* 2020;243:1-8, <http://dx.doi.org/10.1159/000502747>.
- Chakravarthy U, Williams M, AMD Guidelines Group. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on AMD: Executive Summary [published correction appears in *Eye (Lond)*. 2013 Dec;27(12):1432. multiple investigator names added]. *Eye (Lond)*. 2013;27:1429-31, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2013.233>.
- Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol.* 2014;98:1144-67, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305702>.
- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2020;127:P1-65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.024>.
- Guía de Práctica Clínica de la SERV: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y atrófica. 2014 [consultado Jun 2021]. Disponible en: https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_01_segundaRevision.pdf.
- Singer M. Two-year real-world treat and extend patterns and fluid outcomes among neovascular age-related macular degeneration patients treated with anti-VEGFs. ARSRS 2020 Annual Meeting (comunicación personal) [consultado Sep 2021]. Disponible en: <https://www.asrs.org/content/documents/asrs-2020-annual-meeting-program.6.30.20.pdf>.
- Chandra S, Arpa C, Menon D, Khalid H, Hamilton R, Nicholson L, et al. Ten-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2020;34:1888-96, <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-020-0764-9>.
- Nguyen QD, Das A, Do DV, Dugel PU, Gomes A, Holz FG, et al. Brolicizumab: Evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127:963-76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.12.031>.
- Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized double-masked trials of brolicizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127:72-84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.017>.
- Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, et al. HAWK and HARRIER: Ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolicizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2021;128:89-99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.06.028>.
- Beovu update for ASRS members [consultado Jun 2021]. Disponible en: <https://www.asrs.org/clinical/clinical-updates>.
- Haug SJ, Hien DL, Uludag G, Ngoc TTT, Lajevardi S, Halim MS, et al. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolicizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;18:100680, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100680>.
- Jain A, Chea S, Matsumiya W, Halim MS, Yaşar Ç, Kuang G, et al. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolicizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;18:100687, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100687>.
- Witkin AJ, Hahn P, Murray TG, Arevalo JF, Blinder KJ, Choudhry N, et al. Occlusive retinal vasculitis following intravitreal brolicizumab. *J Vitreoretin Dis.* 2020;4:269-79, <http://dx.doi.org/10.1177/2474126420930863>.
- Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, Freund KB, Walter SD, John V, et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolicizumab. *Ophthalmology.* 2020;127:1345-59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.04.017>.
- Kondapalli SSA. Retinal vasculitis after administration of brolicizumab resulting in severe loss of visual acuity. *JAMA*

- Ophthalmol. 2020;138:1103-4, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.2810>.
25. Singer M, Albin TA, Seres A, Baumal CR, Parikh S, Gale R, et al. Clinical characteristics and outcomes of eyes with intraocular inflammation after brolocizumab: Post hoc analysis of HAWK and HARRIER. *Ophthalmol Retina*. 2022;6:97-108, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oret.2021.05.003>.
 26. Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, Tadayoni R, Albin TA, Kaiser PK, et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion-related events with brolocizumab: Post hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*. 2020;128, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.11.011>, 1050-313107759.
 27. European Medicines Agency (EMA) approves safety label update for Novartis Beovu® [consultado Jun 2021]. Disponible en: <https://www.novartis.com/news/media-releases/european-medicines-agency-ema-approves-safety-label-update-novartis-beovu>.
 28. Beovu® [summary of product characteristics] [consultado Ene 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf.
 29. Khanani AM, Zarbin MA, Barakat MR, Albin TA, Kaiser PK, Agashivala BGN, et al. Safety outcomes of brolocizumab in neovascular age-related macular degeneration: Results from the IRIS Registry and Komodo Healthcare Map. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140:20-1458528, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.4585>.
 30. Avaylon J, Lee S, Gallemore RP. Case series on initial responses to intravitreal brolocizumab in patients with recalcitrant chronic wet age-related macular degeneration. *Int Med Case Rep J*. 2020;13:145-52, <http://dx.doi.org/10.2147/IMCRJ.S252260>.
 31. Sharma A, Kumar N, Parachuri N, Sadda SR, Corradetti G, Heier J, et al. Brolocizumab-early real-world experience: BREW study. *Eye (Lond)*. 2021;35:1045-7, <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-020-1111-x>.
 32. Rave V, Sharma K, Wagner A, Kapoor K. Real-world analysis of brolocizumab in neovascular AMD. ARVO 2021 Annual Meeting (comunicación personal) [consultado Sep 2021]. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2772823>.
 33. Enríquez AB, Baumal CR, Crane AM, Witkin AJ, Lally DR, Liang MC, et al. Early experience with brolocizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139:441-8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.7085>.
 34. Montesel A, Bucolo C, Sallo FB, Eandi CM. Short-term efficacy and safety outcomes of brolocizumab in the real-life clinical practice. *Front Pharmacol*. 2021;12:720345, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.720345>.
 35. Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, Nakamura K, Akiyama H. Short-term outcomes of intravitreal brolocizumab for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration with type 1 choroidal neovascularization including polypoidal choroidal vasculopathy. *Sci Rep*. 2021;11:6759, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-86014-7>.
 36. Bulirsch LM, Saßmannshausen M, Nadal J, Liegl R, Thiele S, Holz FG. Short-term real-world outcomes following intravitreal brolocizumab for neovascular AMD: SHIFT study. *Br J Ophthalmol*. 2021 Apr 12:bjophthalmol-2020-318672, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318672>.
 37. Maruko I, Okada AA, Iida T, Hasegawa T, Izumi T, Kawai M, et al. Brolocizumab-related intraocular inflammation in Japanese patients with age-related macular degeneration: A short-term multicenter study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259:2857-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-021-05136-w>.
 38. Hamou SJ, Raimondo CD, Weber P, Woods BC. A retrospective study on the use of brolocizumab for the treatment of NVAMD: A 1-year private practice experience. ARVO 2021 Annual Meeting (comunicación personal) [consultado Sep 2021]. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2773390>.
 39. Aziz AA, Khanani AM, London N, Hagen MM, Danzig CJ, Kulkarni AD, et al. Real world efficacy and safety of brolocizumab in neovascular AMD: The REBEL study. ARVO 2021 Annual Meeting (comunicación personal) [consultado Sep 2021]. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2772808>.
 40. Walter SD, Saba NJ. Real-world efficacy and safety of brolocizumab. ARVO 2021 Annual Meeting (comunicación personal) [consultado Sep 2021]. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2774044>.
 41. Haensli C, Pfister IB, Garweg JG. Switching to brolocizumab in neovascular age-related macular degeneration incompletely responsive to ranibizumab or aflibercept: Real-life 6 month outcomes. *J Clin Med*. 2021;10:2666, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10122666>.
 42. Bilgic A, Kodjikian L, March de Ribot F, Vasavada V, Gonzalez-Cortes JH, Abukashabah A, et al. Real-world experience with brolocizumab in wet age-related macular degeneration: The REBA study. *J Clin Med*. 2021;10:2758, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10132758>.
 43. Lucentis® [summary of product characteristics] [consultado Jun 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_es.pdf.
 44. Eylea® [summary of product characteristics] [consultado Jun 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_es.pdf.
 45. Georgopoulos M, Polak K, Prager F, Prunte C, Schmidt-Erfurth U. Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol*. 2009;93:457-62, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2008.138479>.
 46. Ness T, Feltgen N, Agostini H, Böhringer D, Lubrich B. Toxic vitreitis outbreak after intravitreal injection. *Retina*. 2010;30:332-8, <http://dx.doi.org/10.1097/iae.0b013e3181baf691>.
 47. Agrawal S, Joshi M, Christoforidis JB. Vitreous inflammation associated with intravitreal anti-VEGF pharmacotherapy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:943409, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/943409>.
 48. Goldberg RA, Shah CP, Wiegand TW, Heier JS. Noninfectious inflammation after intravitreal injection of aflibercept: Clinical characteristics and visual outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2014;158:733-7.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2014.06.019>.
 49. Fine HF, Roth DB, Shah SP, Haque T, Wheatley HM. Frequency and characteristics of intraocular inflammation after aflibercept injection. *Retina*. 2015;35:681-6, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000398>.
 50. Hahn P, Chung MM, Flynn HW Jr, Huang SS, Kim JE, Mahmoud TH, et al. Postmarketing analysis of aflibercept-related sterile intraocular inflammation. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:421-6, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.5650>.
 51. Kim JY, You YS, Kwon OW, Kim SH. Sterile inflammation after intravitreal injection of aflibercept in a Korean population. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29:325-30, <http://dx.doi.org/10.3341/kjo.2015.29.5.325>.

52. Knickelbein JE, Chew EY, Sen HN. Intraocular inflammation following intravitreal injection of anti-VEGF medications for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol.* 2016;23:69-70, <http://dx.doi.org/10.3109/09286586.2015.1122067>.
53. Souied EH, Dugel PU, Ferreira A, Hashmonay R, Lu J, Kelly SP. Severe ocular inflammation following ranibizumab or aflibercept injections for age-related macular degeneration: A retrospective claims database analysis. *Ophthalmic Epidemiol.* 2016;23:71-9, <http://dx.doi.org/10.3109/09286586.2015.1090004>.
54. Kaya M, Öner FH, Akbulut Yağcı B, Ataş F, Öztürk T. Non-infectious intraocular inflammation following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection. *Turk J Ophthalmol.* 2021;51:32-7, <http://dx.doi.org/10.4274/tjo.galenos.2020.84042>.
55. Cox JT, Elliott D, Sobrin L. Inflammatory complications of intravitreal anti-VEGF injections. *J Clin Med.* 2021;10:981, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10050981>.
56. Mansour AM, Bynoe LA, Welch JC, Pesavento R, Mahendradas P, Ziemssen F, et al. Retinal vascular events after intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:730-5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01535.x>.
57. Chuang LH, Wang NK, Chen YP, Wu WC, Lai CC. Mature vessel occlusion after anti-VEGF treatment in a retinal arteriovenous malformation. *BMC Ophthalmol.* 2013;13:60, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2415-13-60>.
58. Gao X, Borkar D, Obeid A, Hsu J, Ho AC, Garg SJ. Incidence of retinal artery occlusion following intravitreal antivascular endothelial growth factor injections. *Acta Ophthalmol.* 2019;97:e938-9, <http://dx.doi.org/10.1111/aos.14058>.
59. Do D. Absence of safety signal for occlusive retinal vasculitis with intravitreal aflibercept injection. *Retina Society 2020 Annual Meeting (comunicación personal)* [consultado Jun 2021]. Disponible en: <https://avenue.live/retina-society/presentations/do-diana-absence-of-safety-signal.pdf>.
60. Schmouder RL, Maciejewski B, Karle A, Glick J, Rubic-Schneider T, Ledieu D, et al. Immunologic features of Beovu®-associated retinal vasculitis/retinal vascular occlusion. *EURETINA 2021 Annual Meeting (comunicación personal)* [consultado Sep 2021]. Disponible en: <https://d2jcwvofn1bqhq.cloudfront.net/wp-content/uploads/2020/12/12161221/EURETINA-2021-Virtual-Abstracts-Free-Papers-2.pdf>.
61. Witkin AJ, Hahn P, Murray TG, Arevalo JF, Blinder KJ, Choudhry N, et al. Brolucizumab-associated intraocular inflammation in eyes without retinal vasculitis. *J Vitreoretin Dis.* 2021;5:326-32, <http://dx.doi.org/10.1177/2474126420975303>.
62. Baumal CR, Bodaghi B, Singer M, Tanzer DJ, Seres A, Joshi MR, et al. Expert opinion on management of intraocular inflammation retinal vasculitis, and vascular occlusion after brolucizumab treatment. *Ophthalmol Retina.* 2021;5:519-27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oret.2020.09.020>.
63. Holz FG, Heinz C, Wolf A, Hoerauf H, Pleyer U. Intraokulare Entzündungen bei Brolucizumab-Anwendung: Patientenmanagement - Diagnose - Therapie [Intraocular inflammation with brolucizumab use: Patient management-diagnosis-therapy]. *Ophthalmologe.* 2021;118:248-56, <http://dx.doi.org/10.1007/s00347-021-01321-8>.
64. Sharma A, Kumar N, Parachuri N, Kuppermann BD, Bandello F, Regillo CD, et al. Brolucizumab-foreseeable workflow in the current scenario. *Eye (Lond).* 2021;35:1548-50, <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-020-01324-w>.
65. NCT03710564. Study of safety and efficacy of brolucizumab 6 mg dosed every 4 weeks compared to aflibercept 2 mg dosed every 4 weeks in patients with retinal fluid despite frequent anti-VEGF injections (MERLIN) [consultado Jun 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03710564>.
66. Novartis reports one year results of Phase III MERLIN study evaluating Beovu® every four week dosing and provides update on Beovu clinical program [consultado Jun 2021]. Disponible en: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-reports-one-year-results-phase-iii-merlin-study-evaluating-beovu-every-four-week-dosing-and-provides-update-beovu-clinical-program>.
67. NCT04005352. Study to assess the efficacy and safety of brolucizumab 6 mg compared to aflibercept 2 mg in a treat-to-control regimen (TALON) [consultado Jun 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04005352>.
68. NCT04597632. An extension study assessing the efficacy and safety of brolucizumab in a treat-to-control regimen in patients with neovascular age-related macular degeneration who have completed the CRTH258A2303 (TALON) study (TALON Ext) [consultado Jun 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04597632>.
69. Abroug N, Zina S, Khairallah M, Ksiai I, Kechida M, Ben Amor H, et al. Diagnosing retinal vasculitis and its implications for treatment. *Exp Rev Ophthalmol.* 2019;14:151e167, <http://dx.doi.org/10.1080/17469899.2019.1613153>.
70. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Retinal and Ophthalmic Artery Occlusions Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2020;127:259-87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.028>.
71. Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58:11-9, <http://dx.doi.org/10.4103/0301-4738.58468>.
72. Invernizzi A, Cozzi M, Staurenghi G. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in uveitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019;47:357-71, <http://dx.doi.org/10.1111/ceo.13470>.
73. Keane PA, Karampelas M, Sim DA, Sadda SR, Tufail A, Sen HN, et al. Objective measurement of vitreous inflammation using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2014;121:1706-14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.03.006>.
74. Ehlers JP. The safety-specific, next-generation (SAGE) optical coherence tomography (OCT) analysis from HAWK: Preliminary findings associated with intraocular inflammation (comunicación personal). *EURETINA 2021 Annual Meeting* [consultado Sep 2021]. Disponible en: <https://www.euretina.org/resource/prize-papers-9-amd-iii/>.
75. Reddy S, Cunningham ET Jr, Spaide RF. Syphilitic retinitis with focal inflammatory accumulations. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2006;37:429-31, <http://dx.doi.org/10.3928/15428877-20060901-13>.
76. Fu EX, Geraets RL, Dodds EM, Echandi LV, Colombero D, McDonald HR, et al. Superficial retinal precipitates in patients with syphilitic retinitis. *Retina.* 2010;30:1135-43, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181cdf3ae>.
77. Pichi F, Veronese C, Lembo A, Invernizzi A, Mantovani A, Herbort CP, et al. New appraisals of Kyrleis plaques: A multimodal imaging study. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:316-21, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-308246>.

78. Invernizzi A, Agarwal AK, Ravera V, Mapelli C, Riva A, Staurengi G, et al. Comparing optical coherence tomography findings in different aetiologies of infectious necrotising retinitis. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:433-7, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310210>.
79. Subbiah S, McAvoey CE, Best JL. Retinal vasculitis as an early sign of bacterial post-operative endophthalmitis. *Eye (Lond)*. 2010;24:1410-1, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2010.18>.
80. Rayess N, Rahimy E, Storey P, Shah CP, Wolfe JD, Chen E, et al. Postinjection endophthalmitis rates and characteristics following intravitreal bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:88-93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2016.02.028>.
81. Schwartz SG, Flynn HW, Emerson GG, Choudhry N, Ferrone PJ, Goldberg RA, et al. Distinguishing between infectious endophthalmitis and noninfectious inflammation following intravitreal anti-VEGF injection. *J Vitreoretin Dis*. 2018;3:42-4, <http://dx.doi.org/10.1177/2474126418806832>.
82. Tranos P, Karasavidou EM, Gkorou O, Pavesio C. Optical coherence tomography angiography in uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019;9:21, <http://dx.doi.org/10.1186/s12348-019-0190-y>.
83. Rosenbaum JT, Sibley CH, Lin P. Retinal vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:228-35, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000271>.
84. Herbort CP. Fluorescein and indocyanine green angiography for uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009;16:168-87, <http://dx.doi.org/10.4103/0974-9233.58419>.
85. El-Asrar AM, Herbort CP, Tabbara KF. A clinical approach to the diagnosis of retinal vasculitis. *Int Ophthalmol*. 2010;30:149-73, <http://dx.doi.org/10.1007/s10792-009-9301-3>.
86. Levy-Clarke GA, Nussenblatt R. Retinal vasculitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45:99-113, <http://dx.doi.org/10.1097/01.iio.0000155905.95303.1d>.
87. Mehta N, Marco RD, Goldhardt R, Modi Y. Central retinal artery occlusion: Acute management and treatment. *Curr Ophthalmol Rep*. 2017;5:149-59, <http://dx.doi.org/10.1007/s40135-017-0135-2>.
88. Gao SS, Jia Y, Zhang M, Su JP, Liu G, Hwang TS, et al. Optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:OCT27-36, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.15-19043>.
89. Cunningham ET Jr, Wender JD. Practical approach to the use of corticosteroids in patients with uveitis. *Can J Ophthalmol*. 2010;45:352-8, <http://dx.doi.org/10.3129/i10-081>.
90. Valdes LM, Sobrin L. Uveitis therapy: The corticosteroid options. *Drugs*. 2020;80:765-73, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01314-y>.
91. Phulke S, Kaushik S, Kaur S, Pandav SS. Steroid-induced glaucoma: An avoidable irreversible blindness. *J Curr Glaucoma Pract*. 2017;11:67-72, <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10028-1225>.
92. Skalka HW, Prchal JT. Effect of corticosteroids on cataract formation. *Arch Ophthalmol*. 1980;98:1773-7, <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1980.01020040625007>.
93. Dick AD, Rosenbaum JT, al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézin AP, Chee SP, et al. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*. 2018;125:757-73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.017>.
94. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:509-16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057>.
95. McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: Benefits and risks. *Drug Saf*. 2002;25:33-55, <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200225010-00004>.
96. McKay KM, Borkar DS, Sevgi DD, Susarla G, Papaliadis GN, Sobrin L. Comparison of modified posterior sub-tenon's vs trans-septal triamcinolone injection for non-infectious uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;4:1-8, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2019.1698748>.
97. Charkoudian LD, Ying GS, Pujari SS, Gangaputra S, Thorne JE, Foster CS, et al. High-dose intravenous corticosteroids for ocular inflammatory diseases. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20:91-9, <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2011.646382>.
98. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1833-8, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.100008>.
99. Jabs DA. Immunosuppression for the uveitides. *Ophthalmology*. 2018;125:193-202, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.007>.
100. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:545-53, <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.339>.
101. Pouwels XGLV, Petersohn S, Carrera VH, Denniston AK, Chalker A, Raatz H, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for treating recurrent non-infectious uveitis: An evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2020;38:431-41, <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-019-00851-z>.
102. Cruess AF, Zlateva G, Xu X, Soubrane G, Pauleikhoff D, Lotery A, et al. Economic burden of bilateral neovascular age-related macular degeneration: Multi-country observational study. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:57-73, <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200826010-00006>.