

Corticosteroidi per via intravitreale per il trattamento dell'edema maculare: revisione e valutazione della qualità dell'evidenza

Marco Marchetti^{1,2}, Luz Irene Urbina¹, Marco Oradei¹, Matteo Ruggeri², Pierluigi Navarra³

¹ Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

² Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

³ Istituto di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

Intravitreal corticosteroids for the treatment of macular edema: review and assessment of quality of the evidence

Introduction: Treatment options for macular edema include intravitreal corticosteroids. Traditionally, an injectable suspension of triamcinolone acetonide (TA) had been employed off-label; in recent years, authorities have approved sustained-release drug delivery systems (DDSs) for corticosteroids. This review aims to compare the quality of the evidence on efficacy and safety of three different formulations of intravitreal corticosteroids: the dexamethasone (DEX) implant, the fluocinolone acetonide (FA) implant, and the preservative-free injectable suspensions of TA, in the management of two retinal pathologies: diabetic macular edema (DME) and macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO).

Methods: A search of clinical trials on MEDLINE from 01/01/2000 to 12/16/2015 was performed. Studies were included in the analysis if they met the following criteria: i) related to at least one of the preparations of interest in patients with DME or macular edema secondary to RVO; ii) included a control group treated with placebo, observation, sham procedures or conventional treatments; and iii) included visual acuity, retinal thickness and/or safety parameters as outcomes. Results were summarized in a narrative manner.

Results: Twenty-five publications from 19 RCTs were included. We observed increased attention of researchers towards TA compared to DEX and FA; however, studies for TA are less robust. Scientific publications related to DEX and FA implants are of higher quality, especially in terms of randomization and masking procedures.

Discussion: Although trials on TA are numerous, evidence on DEX and FA implants is more robust. Since their introduction, these relatively new DDSs have been included in the main guidelines for the management of macular edema.

Keywords: Dexamethasone, Evidence-based medicine, Fluocinolone acetonide, Intravitreal injections, Macular edema, Triamcinolone acetonide

Introduzione

L'edema maculare si verifica quando si accumulano liquidi e proteine nello spazio extracellulare della retina neurosensoriale, e si caratterizza da un ispessimento della macula. Tale

patologia si manifesta, principalmente, come complicanza di disturbi infiammatori, di retinopatie vascolari (tra le quali la retinopatia diabetica e l'occlusione venosa retinale) e della neovascolarizzazione coroideale (1).

La disabilità visiva associata all'edema maculare ha un grande impatto sulla qualità della vita dei pazienti nonché sulla sanità pubblica. Tale impatto giustifica il notevole interesse dei ricercatori nei confronti dei trattamenti utilizzati per questa patologia.

Nel presente documento si terrà conto di due condizioni in particolare, per le quali sono indicati i corticosteroidi intravitreali:

1. **Edema maculare diabetico (DME):** la retinopatia diabetica costituisce una complicanza microvascolare del diabete, ed è prevalente nel 34,6% dei diabetici (2). Quando in questa condizione si presenta la rottura della barriera

Accepted: December 5, 2016

Published online: January 13, 2017

Corresponding author:

Marco Marchetti
Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione
Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli"
Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo Agostino Gemelli 8
00168 Roma, Italy
marco.marchetti@policlinicogemelli.it

emato-retinica (BER), si verifica il DME, prevalente nel 6,81% degli individui con diabete (2). Il DME è la principale causa di perdita della vista in questi pazienti.

2. *Edema maculare secondario all'occlusione di una branca della vena centrale della retina (BRVO) o all'occlusione della vena centrale della retina (CRVO):* l'occlusione venosa retinica (RVO) è un'ostruzione del sistema venoso della retina dovuta alla formazione di trombi. La causa più comune è la compressione da arterie retiniche aterosclerotiche adiacenti. Altri possibili fattori eziologici sono la compressione esterna o la presenza di malattie della parete venosa quali la vasculite. La RVO può coinvolgere la vena centrale della retina (CRVO) o una sua branca (BRVO) (3). Le due complicanze principali della RVO sono l'edema maculare e l'ischemia retinica, la quale porta alla neovascolarizzazione dell'iride e della retina. L'edema maculare è la causa più comune della disabilità visiva nei pazienti con RVO, seguita dall'ischemia foveale (3).

I farmaci intravitreali consentono di somministrare una quantità efficace di farmaco nella camera vitrea garantendone un'azione mirata e la riduzione della dose circolante, limitando il rischio di eventi avversi sistemici (4). Per quanto riguarda i corticosteroidi somministrati per via intravitreale, storicamente è stata utilizzata la sospensione iniettabile di triamcinolone acetonide; negli ultimi anni, per prolungarne gli effetti e per limitare il numero di somministrazioni, sono stati autorizzati dalle autorità competenti (FDA, EMA e AIFA) impianti intravitreali a rilascio prolungato controllato: Iluvien® (fluocinolone acetone) e Ozurdex® (desametasone). Questi tre farmaci costituiscono l'oggetto della presente revisione; nella Tabella I si presentano in maniera sintetica le loro caratteristiche.

Considerando l'ipotesi che i farmaci esaminati vengano utilizzati sulla base di evidenze ampiamente variabili in termini di qualità metodologica e di robustezza, lo scopo della presente analisi è stato appunto verificare se le evidenze presenti in letteratura fossero comparabili tra loro in termini qualitativi. Una migliore analisi della qualità delle evidenze a corredo dei farmaci potrebbe infatti influenzare i processi approvativi e le raccomandazioni di utilizzo.

Nel primo decennio degli anni 2000, triamcinolone acetone (TA) è stato ampiamente utilizzato *off-label*, per via intravitreale o periculare, nel trattamento di diversi disturbi del vitreo e della retina (5-11), compresi l'infiammazione intraoculare e l'edema maculare, così come per la visualizzazione intraoperatoria durante vitrectomia.

Tra le formulazioni di TA presenti in commercio, quella usata più comunemente contiene alcool benzilico come conservante nel veicolo (Kenalog®-40/Kenacort®, Bristol-Myers Squibb) (12, 13). È stato suggerito che questo conservante sia responsabile di potenziali effetti tossici sulla retina (14-16) e di eventi avversi come l'endofthalmitis (17), a tale punto che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) avverte che si deve evitare la somministrazione di Kenacort® per via intravitreale (18), la quale costituisce un utilizzo *off-label*. Pertanto, gli studi riguardanti le specialità Kenacort®/Kenalog-40® e Triamhexal® (Hexal AG), sospensioni di TA contenenti conservanti, sono stati esclusi dalla presente revisione.

Tuttavia, non è confermato che l'alcool benzilico sia l'unica causa degli eventi avversi (17); inoltre, non è chiaro se

il TA senza conservanti (*preservative-free* TA, PFTA) abbia effettivamente una minore probabilità di causare una risposta infiammatoria, in confronto al TA con conservanti (17, 19, 20).

Gli eventi avversi più comuni associati alla somministrazione intravitreale di TA sono l'aumento della pressione intraoculare (21) e la progressione della cataratta (22). Un evento avverso meno frequente è l'endofthalmitis. Questa condizione è stata descritta in tre forme: endofthalmitis infettiva, endofthalmitis non infettiva o sterile e pseudoendofthalmitis (17). L'incidenza di endofthalmitis associata alla somministrazione intravitreale di TA è molto variabile; ricavare conclusioni dai dati pubblicati richiede un'attenta valutazione poiché la maggior parte degli studi sono retrospettivi e utilizzano protocolli e agenti terapeutici diversi (23).

Una percentuale tra lo 0,87% e il 7,3% (24, 25) dei pazienti sviluppa l'endofthalmitis non infettiva o sterile poco dopo l'iniezione intravitreale di TA o PFTA. Questa condizione è una reazione infiammatoria acuta nella quale, di solito, l'acuità visiva diminuisce in modo significativo, ma i pazienti raramente sperimentano dolore o disagio. Il miglioramento è veloce con una buona prognosi visiva.

I pazienti con endofthalmitis infettiva acuta presentano diminuzione della vista e dolore durante un periodo mediano di 7,5 giorni dopo l'iniezione; questa complicanza di solito ha un tempo di recupero prolungato ed è associata a risultati meno positivi in termini di acuità visiva (26). L'endofthalmitis infettiva ha un'incidenza stimata tra lo 0,43% e lo 0,87% (26, 27).

D'altra parte, la pseudoendofthalmitis è causata dalla migrazione di cristalli di TA nella camera anteriore, e non dall'infezione. I pazienti non presentano dolore; i sintomi della vista sono minimi e si risolvono senza trattamento nel giro di pochi giorni (28, 29). L'incidenza di pseudoendofthalmitis è tra lo 0,1% e il 6,7% (30-32).

I rapporti compilati nella banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci EudraVigilance (33) per il triamcinolone, concernenti i disturbi oculari, sono (aggiornati a marzo 2016) riferiti a: ipertensione oculare (22 casi), cataratta (59 casi), endofthalmitis non infettiva (8 casi) e pseudoendofthalmitis (7 casi).

A causa delle potenziali reazioni avverse correlate all'alcool benzilico, l'*American Academy of Ophthalmology* ha richiesto lo sviluppo di una formulazione di Kenalog®-40 (Kenacort®) senza conservanti (34). Le preparazioni galeniche di PFTA (formulazioni con conservanti che vengono "purificate") sono successivamente divenute disponibili, ma sono state sostituite in gran parte dal PFTA commercializzato con approvazione della FDA per uso intraoculare (Triesence®, Alcon Laboratories). Un secondo PFTA ha ricevuto l'approvazione negli Stati Uniti per l'uso intraoculare (Trivaris®, Allergan Inc), ma non è stato commercializzato. In Italia, l'immissione in commercio del PFTA Taioftal® (Sooft) è stata autorizzata nel 2013.

Tuttavia, le differenze tra le formulazioni commerciali di PFTA e la sospensione di TA con conservanti che viene "purificata" (e che, quindi, non contiene conservanti) non sono ben specificate, anche se i produttori dei primi commercializzano il prodotto come "specifico per l'occhio" (35).

Inoltre, in assenza di studi clinici di confronto diretto, la sovrapposibilità tra le diverse formulazioni di PFTA non è nota. Zacharias et al (13) hanno suggerito che il fatto che esse contengano cristalli di triamcinolone di diverse dimensioni

TABELLA I - Farmaci oggetto dello studio

Principio attivo		Desametasone (DEX)	Fluocinolone acetone (FA)	Triamcinolone acetone (TA)	
Nome commerciale	Ozurdex®	Iluvien®	Retisert®	Kenalog®/Kenacort®	Taioftal®
Composizione quantitativa	700 µg	190 µg	590 µg	40 mg/ml	80 mg/ml
Forma farmaceutica	Impianto intravitale in applicatore	Impianto intravitale in applicatore	Impianto intravitale	Sospensione iniettabile per uso intravitale	Sospensione iniettabile per uso intravitale
Confezione (Italia)	1 applicatore contenente 1 impianto	1 applicatore contenente 1 impianto	-	Flaconcini da 1 ml	1 flaconcino da 1 ml
Azienda	Allergan	Alimera Sciences	Bausch & Lomb	Bristol-Myers Squibb	Alcon
Autorizzazione all'immissione in commercio	<ul style="list-style-type: none"> • Unione Europea - EMA: EU/1/10/638/001 • Stati Uniti - FDA: NDA 022315 17/06/2009 	<ul style="list-style-type: none"> • Italia - AIFA: GU n. 138 del 17 giugno 2014 • Stati Uniti - FDA: NDA 201923 26/09/2014 	<ul style="list-style-type: none"> • Non autorizzato nell'Unione Europea • Stati Uniti - FDA: NDA 21-737 08/04/2005 	<ul style="list-style-type: none"> • Non approvato per uso endovenoso, intradermico o intraoculare (18) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stati Uniti - FDA: NDA 022048 11/2007 • Italia - AIFA: GU n. 213 dell'11 settembre 2013
	EMA	AIFA	FDA	AIFA	FDA
Indicazione autorizzata	Pazienti adulti con:	Compromissione visiva associata all'edema maculare diabetico (DME) cronico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili.	Uveite cronica non infettiva del segmento posteriore dell'occhio.	Malattie oculari infiammatorie che non rispondono agli steroidi per uso locale.	1. Oftalmia simpatica. 2. Arterite temporale. 3. Uveite. 4. Malattie infiammatorie oculari che non rispondono ai corticosteroidi topici.
	1. Riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME) in pazienti pseudofachici, o in pazienti che si ritiene abbiano una risposta insufficiente o siano non adatti a una terapia non-corticosteroidica.	Edema maculare secondario a occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o a occlusione venosa retinica centrale (CRVO).	Edema maculare diabetico (DME) in pazienti che sono stati precedentemente trattati con corticosteroidi e non hanno avuto un aumento clinicamente significativo della pressione intraoculare.	5. Visualizzazione durante vitrectomia.	5. Visualizzazione durante vitrectomia.
	2. DME in pazienti adulti.				
	2. e 3. Come stabilito da EMA.				
Classificazione ai fini della rimborsabilità ospedaliera in Italia	Classe H (farmaco erogabile a totale carico del SSN in ambito ospedaliero)	Classe C (farmaco a carico del cittadino)	-	Classe H	-

in sospensione potrebbe comportare diversità dei profili farmacocinetici (es. eliminazione dall'occhio) e farmacodinamici (durata dell'efficacia e comparsa di eventi avversi) tra le formulazioni.

La ricerca di un sistema di erogazione o via di somministrazione dei corticosteroidi che permetta di erogarli direttamente nel segmento posteriore dell'occhio e di ridurre al minimo l'assorbimento sistemico (pertanto, provocando minore tossicità), oltre a ridurre la necessità d'iniezioni intraoculari frequenti e i tassi di complicanze oculari, ha portato allo sviluppo d'impianti intravitreali di corticosteroidi a rilascio prolungato.

L'impianto di fluocinolone acetoneide (FA) Retisert® (Bausch & Lomb) è stato approvato dalla FDA nel 2005. Si tratta di una compressa incassata in un elastomero siliconico con un ugello di scarico e una membrana di alcool polivinilico (PVA) posizionata tra la compressa e l'orifizio; contiene 0,59 mg di fluocinolone acetoneide. Viene impiantato in sala operatoria, attraverso una sclerotomia via pars plana, e fissato alla sclera con una sutura (36). L'impianto non è biodegradabile e rilascia il farmaco a un tasso iniziale di 0,6 µg/die che decresce nel primo mese dopo l'impianto per arrivare a un tasso stabile di 0,3-0,4 µg/die, per un periodo di circa 30 mesi fino a un massimo di 3 anni (37).

L'impianto di desametasone (DEX) Ozurdex® (Allergan), approvato dalla FDA nel 2009 e dall'EMA nel 2010, è un polimero biodegradabile composto di una matrice di acido polilattico acido-glicolico che si dissolve completamente *in vivo* diventando diossido di carbonio e acqua (38). L'impianto contiene 700 µg di desametasone che vengono rilasciati nella cavità vitrea nel corso di un periodo di 6 mesi. La somministrazione avviene tramite un'iniezione con un applicatore attraverso la pars plana.

L'impianto di fluocinolone acetoneide Iluvien® (Alimera Sciences), autorizzato in Italia dal 2014, è un dispositivo iniettabile di uso intravitreale contenente 180 µg di fluocinolone acetoneide, che viene iniettato nell'occhio utilizzando un inseritore con un ago calibro 25; il metodo di somministrazione è simile a un'iniezione intravitreale. Iluvien è un piccolo tubo cilindrico di poliammide, di 3,5 mm di lunghezza e 0,37 millimetri di diametro, e rilascia fluocinolone acetoneide a basso dosaggio (inizialmente 0,25 µg/die) per un periodo di 36 mesi. Il dispositivo non è erodibile, pertanto rimane nella cavità vitreale anche dopo l'esaurimento del farmaco (39).

Seguendo l'anno di pubblicazione delle linee guida (3, 40-46) per il trattamento delle malattie d'interesse (Tab. II), si nota come si sia assistito nel tempo a un'evoluzione delle indicazioni sui diversi corticosteroidi consigliati. Le linee guida più datate riflettono la disponibilità del solo triamcinolone come corticosteroide, mentre a partire dal 2014 la disponibilità dei nuovi prodotti ha permesso di sostituirlo con questi agenti di più recente introduzione.

Obiettivo

Confrontare la qualità dell'evidenza sull'efficacia e la sicurezza di tre diverse formulazioni di corticosteroidi (impianto di desametasone, impianto di fluocinolone acetoneide e sospensione iniettabile di triamcinolone acetoneide senza conservanti) comprese nelle principali linee guida e approvate

all'immissione in commercio in Europa e/o negli Stati Uniti per il trattamento di tre diverse patologie dell'occhio [edema maculare diabetico (DME); edema maculare secondario a occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o a occlusione venosa retinica centrale (CRVO)].

Metodologia

La presente revisione e valutazione della qualità dell'evidenza deriva da un'analisi descrittiva della distribuzione nel tempo delle pubblicazioni che esaminano ognuna delle tre formulazioni di corticosteroidi per via intravitreale sotto studio, le quali sono state classificate inoltre secondo i livelli di evidenza.

Inizialmente, al fine di individuare le terapie indicate per il trattamento dell'edema maculare sulle quali basare la ricerca in letteratura, è stata eseguita una ricerca delle linee guida esistenti che offrono raccomandazioni per il trattamento di questa malattia, pubblicate in lingua inglese o italiana dal 2006. Questa ricerca è stata effettuata con l'unico termine di ricerca "macular edema" su: banca dati MEDLINE attraverso il motore di ricerca PubMed, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), e *National Guidance Clearinghouse* dell'AHRQ (www.guideline.gov); e con i termini di ricerca "macular edema" AND "guideline" su Google Scholar. I risultati della ricerca sono presentati nell'Introduzione della presente revisione per illustrare la descrizione dell'intervento oggetto di studio.

La strategia di ricerca principale è stata finalizzata a identificare gli studi pubblicati da gennaio 2000 al momento della ricerca (16/12/2015) sulla banca dati MEDLINE attraverso il motore di ricerca PubMed. La stringa di ricerca è riportata di seguito: (((((((Retinal disorders) OR "Retinal Diseases"[Mesh]) OR retinal disease) OR (((("Macular Edema"[Mesh]) OR diabetic macular edema) OR DME)))))) AND (((((((Triamcinolone acetoneide"[Mesh]) OR triamcinolone acetoneide) OR ((("Dexamethasone"[Mesh]) OR dexamethasone)) OR ((("Fluocinolone acetoneide"[Mesh]) OR fluocinolone acetoneide)) OR intravitreal corticosteroids). Nella ricerca sono stati applicati i seguenti limiti: (i) Tipologia di studio: Case Reports, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial; (ii) Disponibilità: Abstract; (iii) Periodo di pubblicazione: (dal 01/01/2000 al 16/12/2015); (iv) Lingua: (Inglese, Italiano); (v) Campo di ricerca: (Title); (vi) Genere: (Umani). Non sono state eseguite ricerche aggiuntive.

Per la presente valutazione sono stati considerati unicamente gli studi clinici d'accordo con la struttura PICO riportata nella Tabella III. Gli studi sono stati scelti in modo sequenziale, in base alla lettura dei titoli e degli abstract. I testi completi sono stati ulteriormente analizzati. I dati sulla struttura degli studi selezionati sono stati estratti e compilati in una tabella; successivamente, è stato utilizzato lo strumento della Cochrane Collaboration (47) per la valutazione del rischio di *bias* degli studi (Tab. IV). I risultati della revisione e della valutazione sono stati riportati e sintetizzati in modo narrativo.

Risultati

Sono state identificate 25 pubblicazioni che si riferiscono a 19 studi, le cui caratteristiche sono sintetizzate nella Tabella V.

Tutti gli studi analizzati corrispondono a *trials* clinici randomizzati e controllati. I dettagli sulle procedure di randomizza-

TABELLA II - Linee guida

Organizzazione che rilascia la linea guida	Data	Paese	Patologia/Pazienti	Corticosteroidi intravitreali inclusi nella raccomandazione		
				Impianto di DEX	Impianto di FA	Sospensione iniettabile di TA
AMD, ANAAO-ASSOMED, Consorzio Mario Negri Sud, FAND-AID, FIMMG, Gruppo di Studio Complicanze Oculari della SID, SIR, SOI-APIMO-AMOI, Tribunale dei Diritti del Malato (40)	2015	Italia	DME clinicamente significativo non centrale (centro della macula non coinvolto) DME centrale con riduzione dell'acuità visiva	X		
The Royal College of Ophthalmologists (3)	Luglio 2015	Regno Unito	Edema maculare secondario a CRVO non ischemica Edema maculare secondario a CRVO ischemica Edema maculare secondario a BRVO non ischemica Edema maculare secondario a BRVO ischemica	X		
Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group (41)	2014	—	DME non centrale o DME incipiente senza diminuzione dell'acuità visiva DME centrale con riduzione dell'acuità visiva DME trazionale DME in pazienti pseudofachici		Non specificato	X
American Optometric Association (42)	Febbraio 2014	Stati Uniti	DME clinicamente significativo DME clinicamente significativo centrale con riduzione dell'acuità visiva DME trazionale DME in pazienti pseudofachici DME non specificato		Non specificato	X
The Royal College of Ophthalmologists (43)	Luglio 2013	Regno Unito	DME clinicamente significativo non centrale DME clinicamente significativo centrale senza riduzione dell'acuità visiva (o con una riduzione minima) DME clinicamente significativo centrale con riduzione dell'acuità visiva (78-24 lettere) in pazienti fachici, spessore retinico centrale (CRT) $\geq 250 \mu\text{m}$ DME clinicamente significativo centrale con riduzione dell'acuità visiva (78-24 lettere) in pazienti pseudofachici, spessore retinico centrale (CRT) $\geq 250 \mu\text{m}$ DME clinicamente significativo centrale con riduzione dell'acuità visiva (<24 lettere) in pazienti pseudofachici, spessore retinico centrale (CRT) $\geq 250 \mu\text{m}$ DME trazionale		X X Non specificato	
Canadian Ophthalmological Society (44)	2012	Canada	DME clinicamente significativo senza ispessimento retinico centrale DME clinicamente significativo con ispessimento retinico centrale DME trazionale			
Sociedad Española de Retina y Vítreo (45)	2010	Spagna	Edema maculare secondario a CRVO Edema maculare secondario a BRVO	X X		X X
Sociedad Española de Retina y Vítreo (46)	2009	Spagna	DME focale/multifocale non trazionale DME misto/diffuso non trazionale DME focale/multifocale o misto/diffuso trazionale			X X X

BRVO = occlusione venosa retinica di branca; CRVO = occlusione venosa retinica centrale; DEX = desametasone; DME = edema maculare diabetico; FA = fluocinolone acetone; TA = triamcinolone acetone.

TABELLA III - Struttura PICO del quesito di ricerca

Pazienti	Adulti che presentino le seguenti patologie: <ul style="list-style-type: none"> • Edema maculare diabetico (DME) con riduzione della capacità visiva in pazienti pseudofachici, o in pazienti che si ritiene abbiano una risposta insufficiente o che non siano adatti a una terapia non-corticosteroidica. • Edema maculare secondario a occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o a occlusione venosa retinica centrale (CRVO).
Interventi	Almeno uno dei seguenti interventi: <ul style="list-style-type: none"> • Impianto intravitreale di desametasone. • Impianto intravitreale di fluocinolone acetone. • Sospensione iniettabile di triamcinolone acetone senza conservanti per uso intravitreale.
Comparatori	Almeno uno dei seguenti comparatori: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo. • Interventi standard.
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Acuità (acutezza) visiva. • Spessore retinico centrale. • Incidenza di eventi avversi.

PICO: P = population/patient; I = intervention/indicator; C = comparator/control; O = outcome.

TABELLA IV - Schema per la valutazione del rischio di *bias* (47)

Tipo di <i>bias</i>	Dominio	Giudizio
<i>Selection bias</i>	Generazione della lista di randomizzazione	È stata generata in modo adeguato la lista di assegnazione?
<i>Selection bias</i>	Occultamento della lista di assegnazione	È stata occultata in modo adeguato la lista di assegnazione?
<i>Performance bias</i>	Mascheramento (cecità) ai pazienti e al personale	È stata evitata in modo adeguato la rivelazione dell'allocatione ai gruppi di studio?
<i>Detection bias</i>	Mascheramento (cecità) nella valutazione degli <i>outcomes</i>	È stata evitata in modo adeguato la rivelazione dell'allocatione ai gruppi di studio?
<i>Attrition bias</i>	Dati incompleti	Sono stati affrontati in modo adeguato possibili dati incompleti?
<i>Reporting bias</i>	Rapporto selettivo	I rapporti non presentano indizi di selettività?
Altri tipi di <i>bias</i>	Altre fonti di <i>bias</i>	Lo studio non presenta altri problemi che possano rappresentare un rischio di <i>bias</i> ?

zione e il tipo di mascheramento vengono analizzati più avanti in questa sezione. I periodi di follow-up variavano tra i 6 e i 36 mesi. Il numero di pazienti arruolati in ogni studio variava da 14 a 1267 (21-1267 occhi).

Tredici studi hanno incluso pazienti con DME (DEX DDS Phase II (48, 49); PLACID (50); MEAD (51); BEVORDEX (52); Pearson et al (53); FAME (54, 55); Soheilian et al (56-58); DRCR.net, 2009 (59); DRCR.net, 2010 (60); Gil et al (61); Mirshahi et al (62); IBEME (63); Dehghan et al (64)); mentre i pazienti con edema maculare secondario a RVO sono stati analizzati in sette studi (DEX DDS Phase II (48, 49); GENEVA (65, 66); Gado et al (67); SCORE (68, 69); Çekiç et al (70); Ding et al (71); Ramezani et al (72)). Uno studio ha incluso un campione contenente pazienti con entrambe le diagnosi (DEX DDS Phase II). I criteri per l'inclusione dei partecipanti variano da studio a studio (Tab. V). Non è stato identificato alcuno studio che analizzasse l'impianto di FA in pazienti con

edema maculare secondario a RVO.

Gli studi DEX DDS Phase II (48, 49), GENEVA (65, 66) e MEAD (51) analizzano l'impianto di DEX e hanno effettuato sperimentazioni con due dosaggi diversi del farmaco: 0,35 mg e 0,7 mg. Lo studio di Gado et al (67) e gli studi PLACID (50) e BEVORDEX (52), tra i più recenti per questa preparazione farmaceutica, hanno applicato come trattamento sperimentale unicamente la dose di 0,7 mg, che corrisponde alla dose approvata dagli organismi regolatori per il medicinale Ozurdex®.

Lo studio di Pearson et al (53) analizza un impianto di FA contenente una dose di 0,59 mg, che corrisponde al medicinale Retisert®, approvato negli Stati Uniti dalla FDA. D'altra parte, gli studi FAME A e B (54, 55), realizzati per l'approvazione del medicinale Iluvien®, sperimentano con due impianti che si differenziano tra di loro nella quantità di farmaco che rilasciano in forma controllata dentro il vitreo: 0,2 µg/die e 0,5 µg/die. Iluvien® rilascia inizialmente 0,25 µg di FA/die.

TABELLA V - Studi inclusi nell'analisi

Studio	Pubblicazione	Tipo di studio	Pazienti – criteri d'inclusione (n)	Intervento	Comparatore	Tempo di follow-up riportato
DEX DDS Phase II	Kuppermann 2007 (48)	Studio clinico di fase II controllato, randomizzato, prospettico, multicentrico	Edema maculare persistente (≥ 90 giorni dopo trattamento con laser o farmaci) derivato da retinopatia diabetica, RVO, uveite o sindrome d'Irvine-Grass; BCVA da 20/40 (67-73 lettere) a 20/200 (34-38 lettere) (n = 315)	Impianto DEX	Osservazione	6 mesi
	Haller 2010 (49)	Studio clinico di fase II controllato randomizzato, prospettico, multicentrico, in cieco. Analisi di sottopopolazione	Edema maculare persistente (≥ 90 giorni dopo trattamento con laser o farmaci) derivato da retinopatia diabetica; BCVA da 20/40 (67-73 lettere) a 20/200 (34-38 lettere) (n = 171)	Impianto DEX	Osservazione	180 giorni
Ozurdex GENEVA	Haller 2010 (65)	Due studi clinici controllati randomizzati identici, multicentrici, in cieco	Edema maculare associato a BRVO e a CRVO (n = 1267)	Impianto DEX	Procedura simulata	6 mesi
	Haller 2011 (66)	Estensione in aperto (<i>open-label</i>) di due studi clinici controllati randomizzati	Edema maculare secondario a BRVO e a CRVO (n = 1256)	Impianto DEX	Procedura simulata iniziale + possibile impianto DEX	12 mesi (6 mesi degli studi iniziali + 6 mesi di estensione in aperto)
Ozurdex PLACID	Callanan 2013 (50)	Studio clinico controllato randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli	DME diffuso; BCVA da 34 a 70 lettere; CRT ≥ 275 μm (n = 253)	Impianto DEX + laser	Laser	12 mesi
Ozurdex MEAD	Boyer 2014 (51)	Studio clinico di fase III controllato randomizzato, multicentrico, in cieco	DME; BCVA tra 20/50 e 20/200; CRT ≥ 300 μm (n = 1048)	Impianto DEX	Procedura simulata	3 anni (39 mesi in pazienti trattati al mese 36)
BEVOR-DEX	Gillies 2014 (52)	Studio clinico di fase II controllato randomizzato, prospettico, multicentrico, in singolo cieco	DME (≥ 90 giorni dopo trattamento con laser); BCVA tra 17 e 72 logMAR (da 20/400 a 20/40) (n = 88 occhi)	Impianto DEX	BEV	12 mesi
	Gado 2014 (67)	Studio clinico controllato randomizzato	Edema maculare secondario a CRVO (n = 60; 60 occhi)	Impianto DEX	BEV	6 mesi
	Pearson 2011 (53)	Studio clinico controllato randomizzato, multicentrico, in cieco	DME refrattario o persistente (>12 settimane dopo trattamento laser); BCVA ≥ 20 lettere (n = 196)	Impianto FA	Cure standard (osservazione o laser)	3 anni
FAME A & B	Campochiaro 2011 (54)	Due studi clinici controllati, randomizzati, prospettici, multicentrici, in doppio cieco, a gruppi paralleli	DME persistente dopo trattamento maculare laser; BCVA tra 20/50 e 20/400; CRT ≥ 250 μm (n = 953)	Impianto FA	Procedura simulata	24 mesi
	Campochiaro 2012 (55)	Due studi clinici controllati, randomizzati, prospettici, multicentrici, in doppio cieco, a gruppi paralleli	DME persistente dopo trattamento maculare laser; BCVA tra 20/50 e 20/400; CRT ≥ 250 μm (n = 956)	Impianto FA	Procedura simulata	3 anni
SCORE	Ip 2009 (68)	Studio clinico randomizzato multicentrico prospettico	Edema maculare secondario a CRVO (n = 271)	TA	Osservazione	36 mesi
	Scott 2009 (69)	Studio clinico randomizzato multicentrico prospettico	Edema maculare secondario a BRVO (n = 411)	TA	Cure standard (osservazione o laser)	36 mesi
						To be continued...

TABELLA V - Continued

Studio	Pubblicazione	Tipo di studio	Pazienti – criteri d’inclusione (n)	Intervento	Comparatore	Tempo di follow-up riportato
	Soheilian 2007 (56)	Studio clinico randomizzato a tre bracci	DME clinicamente significativo senza trattamento precedente (n = 97; 103 occhi)	BEV + TA	BEV	12 settimane
	Soheilian 2009 (57)	Studio clinico randomizzato a tre bracci	DME clinicamente significativo senza trattamento (n = 129; 150 occhi)	BEV + TA	BEV	36 settimane
	Soheilian 2012 (58)	Studio clinico randomizzato a tre bracci	DME (n = 129; 150 occhi)	BEV + TA	BEV	24 mesi
	Çekiç 2010 (70)	Studio clinico interventistico, prospettico, randomizzato	Edema maculare secondario a BRVO (n = 52)	TA TA + BEV	BEV	6 mesi
	DRCR.net 2009 (59)	Studio clinico randomizzato multicentrico	DME; BCVA da 20/40 (73 lettere) a 20/320 (24 lettere); CRT ≥250 µm	TA	Laser	3 anni
	DRCR.net 2010 (60)	Studio clinico randomizzato multicentrico	DME; BCVA da 20/32 a 20/320; CRT ≥250 µm (n = 691; 854 occhi)	TA + laser	Iniezione simulata + laser RAN + laser RAN + laser differito ≥24 settimane	1 anno
	Ding 2011 (71)	Studio clinico interventistico prospettico	Edema maculare secondario a CRVO (n = 31; 32 occhi)	TA	BEV	9 mesi
	Gil 2011 (61)	Studio clinico randomizzato in doppio cieco	DME diffuso senza trattamento precedente; diabete tipo 2 (n = 14; 21 occhi)	TA	Laser	6 mesi
	Mirshahi 2010 (62)	Studio clinico controllato randomizzato	DME clinicamente significativo; diabete tipo 2; retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio; BCVA da 20/200 a 20/30; CRT ≥230 µm (n = 23; 46 occhi)	TA + laser	Laser	6 mesi
	IBEME 2008 (63)	Studio clinico controllato randomizzato prospettico	DME refrattario persistente dopo trattamento con fotocoagulazione laser; BCVA ≤20/40 (n = 28 randomizzati; 26 trattati)	TA	BEV	24 settimane
	Dehghan 2008 (64)	Studio clinico controllato randomizzato prospettico	DME clinicamente significativo refrattario persistente dopo trattamento con fotocoagulazione laser (n = 61; 88 occhi)	TA	Placebo	4 mesi
	Ramezani 2006 (72)	Studio clinico controllato randomizzato	Edema maculare secondario a CRVO; durata dell'edema maculare <2 mesi; BCVA <20/40 (n = 27)	TA	Iniezione simulata	4 mesi

BCVA = migliore correzione dell'acuità visiva; BEV = bevacizumab; BRVO = occlusione venosa retinica di branca; CRT = spessore retinico centrale; CRVO = occlusione venosa retinica centrale; DEX = desametasone; DME = edema maculare diabetico; FA = fluoresceina; LogMAR = logaritmo del minimo angolo di risoluzione (*Minimal Angle of Resolution*); RAN = ranibizumab; RVO = occlusione venosa retinica; TA = triamcinolone acetone.

Gli studi SCORE (68, 69), DRCR.net (2009) (59) e DRCR.net (2010) (60) hanno sperimentato con una sospensione di PFTA approvata negli Stati Uniti, Trivaris®; lo studio IBEME (63) e quello di Ding et al (71) hanno utilizzato PFTA preparato dal laboratorio Ophthalmos (Sao Paulo, Brasile) e da Pharm Co (Kunming, China), mentre che per lo studio di Gil et al (61) è stata utilizzata una preparazione di PFTA non specificata. Gli altri studi (56-58, 62, 64, 70, 72) hanno applicato una sospensione di TA non specificata dagli articoli. Non sono stati reperiti studi che avessero utilizzato i medicinali Taioftal® o Triesence®, entrambi sospensioni di PFTA in commercio.

Inoltre, alcuni studi hanno esplorato le terapie combinate TA + fotocoagulazione laser (60, 62) o TA + anti-VEGF (56-58, 70).

Gli interventi scelti come controllo dai ricercatori includono la sola osservazione (48, 49, 53, 68, 69) o impianti o iniezioni simulati (65, 66, 51, 54, 55, 64, 72) e/o gli interventi convenzionali indicati per l'edema maculare, quali il trattamento di fotocoagulazione laser (50, 53, 56-62, 68, 69), o i farmaci anti-VEGF (52, 56-58, 60, 63, 67, 70, 71).

La maggior parte degli studi ha esplorato tutti gli *outcomes* d'interesse per la presente revisione: acuità visiva, spessore della retina e sicurezza (incidenza di eventi avversi). Le misure dell'*outcome* variano da studio a studio.

La qualità metodologica degli studi inclusi è stata valutata secondo il rischio di distorsione (*bias*) utilizzando lo strumento della Cochrane Collaboration. I risultati della valutazione sono presentati nella Tabella VI ed esaminati di seguito:

- il numero di studi sull'impianto di DEX che presentano un basso rischio di *bias* in otto dei nove elementi della *check-list* Cochrane sono quattro (67%); gli altri due (33%) studi presentano un rischio basso in sette elementi della *check-list*;
- gli studi sull'impianto di FA presentano risultati positivi in cinque (1 studio) e sei (1 studio) dei nove elementi della *check-list*;
- tre studi sul TA intravitale (27%) presentano un basso rischio di *bias* assoluto. Altri tre studi sul TA presentano un basso rischio di *bias* in otto (1 studio; 9%), sette (1 studio) e cinque (1 studio) dei nove elementi della *check-list*;
- cinque degli studi sul TA (45%) presentano risultati negativi nell'analisi del rischio di *bias*.

È stato riscontrato che non tutti gli RCT inclusi nell'analisi presentano metodi chiari per l'allocazione di pazienti nei gruppi di studio.

In particolare, nel caso dell'impianto di FA, non sono chiari i metodi per l'allocazione di pazienti in nessuno dei due studi riportati; mentre nel caso della sospensione di TA, il rischio di *bias* è basso in cinque studi su undici (45%) e non chiaro nei restanti sei (55%). Tutti gli studi che analizzano l'impianto di DEX hanno compiuto procedure appropriate.

Il mascheramento è stato adeguato in quattro studi su sei (67%) relativi all'impianto di DEX, in uno studio su due (50%) relativi all'impianto di FA e in quattro studi su undici (36%) relativi al TA. Gli studi che hanno omesso informazioni sulle pratiche di mascheramento sono stati tre su undici (27%) relativi al TA; un altro studio sul TA (9%) ha avuto metodi non efficienti.

Per il 45% (n = 5) degli studi sul TA non sono stati ritrovati i protocolli che permettessero l'analisi dei metodi per l'individuazione del rischio di *reporting bias*.

Per la valutazione del rischio di altri *bias*, si è tenuta in conto la sponsorizzazione da parte dell'industria per l'esecuzione degli studi. Gli studi che hanno avuto questo tipo di sponsorizzazione sono stati classificati con alto rischio di *bias*, i risultati osservati si spiegano con il fatto che durante il periodo d'interesse, gli impianti intravitreali di corticosteroidi rappresentavano tecnologie per le quali l'industria aveva l'interesse di investire nella ricerca. Dall'altra parte, il TA è stato studiato dagli anni 1990, e durante il periodo 2000-2015 ha avuto un solo studio sponsorizzato.

Complessivamente, quindi, la qualità degli studi sull'impianto di DEX appare superiore. In questi studi l'unico elemento a rischio di *bias* è la sponsorizzazione dell'azienda produttrice degli impianti. Peraltro, trattandosi di una criticità comune negli studi registrativi di qualsiasi entità terapeutica, tale elemento non appare così rilevante da abbassare il livello complessivo di qualità delle evidenze. È inoltre da rimarcare il fatto che tale criticità, per altro verso, fornisce migliori garanzie nel senso dell'esecuzione degli studi in aderenza ai criteri di *good clinical practice* (GCP).

Discussione

Lo sviluppo di forme farmaceutiche che permettono un rilascio controllato e prolungato di corticosteroidi a livello intravitale ha incrementato la disponibilità di studi recenti sugli impianti contenenti desametasone (DEX) e fluocinolone acetone (FA) nel trattamento dell'edema maculare. Triamcinolone acetone (TA) è stato ampiamente impiegato come trattamento dell'edema maculare fin dagli anni '90, ma la formulazione senza conservanti è presente e studiata dalla letteratura solo a partire dal 2007.

Alla disponibilità e pubblicazione dei risultati degli studi sulle nuove formulazioni farmaceutiche, è collegata la loro inclusione nelle linee guida più recenti così come la rispettiva autorizzazione all'immissione in commercio. Nel 2013, le linee guida del RCO (Regno Unito) hanno raccomandato l'utilizzo dell'impianto di FA nei pazienti facichi e pseudofacichi con DME centrale clinicamente significativo con riduzione dell'acuità visiva (78-24 lettere) e con spessore retinico centrale (CRT) ≥ 250 μ m. Le linee guida pubblicate a partire dal 2015 raccomandano l'utilizzo dell'impianto di DEX per il trattamento del DME centrale con riduzione dell'acuità visiva (40) e dell'edema maculare secondario a RVO non ischemica (3).

La presente revisione ha come obiettivo la valutazione della qualità complessiva degli studi pubblicati sull'utilizzo di corticosteroidi intravitreali nel trattamento dell'edema maculare. L'analisi eseguita ha portato all'identificazione della letteratura che esplora l'uso delle tre formulazioni (TA, impianto di FA e impianto di DEX) come monoterapia o in combinazione con i trattamenti standard. Gli studi considerati nella nostra revisione hanno analizzato tali terapie confrontandole con procedure simulate o con la sola osservazione o rispetto ai trattamenti standard come il laser o i farmaci anti-VEGF. Relativamente al follow-up, il periodo di osservazione è andato

e5

YES = Basso rischio di *bias*.
 NO = Alto rischio di *bias*.
 UNCLEAR = Rischio di *bias* non chiaro.
 GRAVE = migliore correzione dell'acuità visiva; CRT = spessore retinico centrale; DEX = desametasone; FA = fluocinolone acetone; TA = triamcinolone acetone.

³UNCLEAR = Rischio di *bias* non chiaro.

da un minimo di 6 mesi sino a 3 anni.

La valutazione qualitativa di tali studi ha portato a una serie di considerazioni illustrate di seguito in maniera sintetica.

Per quanto riguarda triamcinolone acetone, sono stati reperiti studi eterogenei in termini di popolazione studiata, tipologia d'intervento sperimentale (formulazioni, dosaggi e intervalli di ritrattamento variabili), tipo d'intervento di controllo e misure degli *outcomes* di efficacia e sicurezza. Non è scopo di questa revisione esaminare i risultati di efficacia e di sicurezza a cui sono giunti i singoli studi, quanto la loro qualità metodologica. Da questo punto di vista appare più difficile esprimere giudizi in merito a triamcinolone acetone, poiché questo fa riferimento a formulazioni diverse, i cui risultati non possono essere considerati sovrapponibili, sia perché fanno riferimento a prodotti non omogenei sia perché questi sono stati utilizzati con posologie diverse o addirittura non specificate. Si segnala inoltre che attualmente in Italia è in commercio anche una formulazione di TA per uso terapeutico per la quale questa revisione di letteratura non ha identificato alcuno studio. Un altro limite è correlato all'inclusione di studi che utilizzano tutte le diverse formulazioni di PFTA, giacché potrebbe non essere possibile assumere una proprietà transitiva tra di esse, d'accordo con i risultati di sperimentazioni *in vivo* (13) che indicano differenze in termini di farmacocinetica e farmacodinamica.

A prescindere dall'eterogeneità, tuttavia, l'insieme delle evidenze sull'impianto di DEX e di fluocinolone si osserva metodologicamente più robusto, specialmente in termini di procedure di randomizzazione e mascheramento, entrambe fondamentali per l'ottenimento di risultati di elevata validità interna ed esterna nell'ambito degli studi clinici randomizzati, oltre che per la chiara identificazione della posologia. I dati sull'impianto di fluocinolone fanno però riferimento al solo utilizzo per DME.

Nonostante tutte e tre le formulazioni di corticosteroidi incluse siano approvate all'immissione in commercio e comprese nelle linee guida per il trattamento dell'edema maculare, è da sottolinearsi la necessità di riesaminare i requisiti per l'approvazione dei farmaci e il loro inserimento nelle raccomandazioni cliniche, così come l'importanza del monitoraggio *post-marketing* per la generazione di nuove evidenze che arricchiscano l'insieme delle prove.

I potenziali *bias* della presente revisione sono legati ai limiti definiti per l'inclusione dei dati, i quali appartengono solo a pubblicazioni su riviste indicizzate nella banca dati MEDLINE. Inoltre un limite potenziale è rappresentato dal fatto che questo lavoro non ha confrontato, perché non rientrante tra i suoi obiettivi, l'efficacia e la sicurezza dei diversi farmaci, ma solo la qualità dell'evidenza prodotta per ognuno di essi.

I dati delle pubblicazioni incluse presentano eterogeneità e non permettono di essere ulteriormente analizzati tramite metanalisi. È importante che ulteriori studi clinici siano in futuro disegnati in modo che possano essere comparabili ai *trials* esistenti. Le future ricerche cliniche dovrebbero confrontare in modo diretto le diverse formulazioni farmaceutiche di corticosteroidi intravitreali nel trattamento del DME e dell'edema maculare secondario a RVO.

Inoltre, l'esecuzione di ricerca primaria che esplori la differenza in termini di efficacia e di reazioni avverse tra le

diverse formulazioni disponibili di PFTA, suggerita da alcuni autori, potrà essere di aiuto per la comprensione degli effetti di questi farmaci in particolare. È da tenere in considerazione che, poiché la somministrazione di questi farmaci prevede pratiche invasive, non devono essere trascurati gli effetti indesiderati associati e le possibili complicanze (endofthalmitide settica e/o asettica, ipertensione oculare, emorragia sottocongiuntivale e/o endovitreal, insorgenza/progressione di cataratta, distacco della retina, dolore, arrossamento oculare e sensazione di corpo estraneo, transitoria comparsa di corpi mobili). Solo sulla base di studi di efficacia con casistica numericamente qualificata potranno essere messe in evidenza con chiarezza le reali indicazioni e applicazioni nella pratica clinica.

Acknowledgement

We greatly appreciate the critical review of the manuscript and valuable comments provided by Silvia Adami (Sezione Attuazione Programmazione Sanitaria, Settore Farmaceutico Regionale, Regione Veneto), Stefano Bianchi (UOC Farmacia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord), Adele De Francesco (UO SC Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria "Mater Domini", Catanzaro), and Massimo Medaglia (Dipartimento Farmaceutico e UO Farmacia, Ospedale Luigi Sacco, Milano). We also thank Francesca Rolli, Paola Codella and Federica Romano for building the PubMed search query and participating in the selection of the articles.

Disclosures

Financial support: The project received unconditioned financial support by Allergan Italia S.p.A.

Conflict of interest: M. Marchetti, P. Navarra and M. Oradei have received consulting fees from Allergan; L.I. Urbina and M. Ruggeri have no competing financial interests to declare.

Meeting presentation: An extended version of the present manuscript was presented at the Experts Meeting on Retinal Diseases, April 7, 2016, Rome, Italy. The event was organized by Allergan Italia S.p.A.

Bibliografia

1. Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:11-21.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3):556-64.
3. The Royal College of Ophthalmologists. Retinal Vein Occlusion (RVO) Clinical Guidelines. July, 2015. <https://www.rcophth.ac.uk>. Accessed on January 2016.
4. Lee SS, Hughes PM, Robinson MR. Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20:511-9.
5. Chung EJ, Freeman WR, Azen SP, et al. Comparison of combination posterior sub-Tenon triamcinolone and modified grid laser treatment with intravitreal triamcinolone treatment in patients with diffuse diabetic macular edema. *Yonsei Med J*. 2008;49:955-64.
6. Gewaily D, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD007324.
7. Patel PJ, Zaheer I, Karia N. Intravitreal triamcinolone acetone for macular oedema owing to retinal vein occlusion. *Eye*. 2008;22:60-4.
8. Roth DB, Cukras C, Radhakrishnan R, et al. Intravitreal triamcinolone acetone injections in the treatment of retinal vein occlusions. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008;39:446-54.

9. Roth DB, Verma V, Realini T, et al. Long-term incidence and timing of intraocular hypertension after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology*. 2009;116:455-60.
10. Jermak CM, Dellacroce JT, Heffez J, Peyman GA. Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:503-22.
11. Sakamoto T, Hida T, Tano Y, et al. [Survey of triamcinolone acetonide for ocular diseases in Japan]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2007;111:936-45.
12. Chang LK, Gomes NL, Zhou J, Chang S. Physical properties of commercially available formulations of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(9):1265-6.
13. Zacharias LC, Lin T, Migon R, et al. Assessment of the differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between four distinct formulations of triamcinolone acetonide. *Retina*. 2013;33(3):522-31.
14. Macky TA, Helmy D, El Shazly N. Retinal toxicity of triamcinolone's vehicle (benzyl alcohol): An electrophysiologic and electron microscopic study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:817-24.
15. Morrison VL, Koh HJ, Cheng L, et al. Intravitreal toxicity of the kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. *Retina*. 2006;26:339-44.
16. Kai W, Yanrong J, Xiaoxin L. Vehicle of triamcinolone acetonide is associated with retinal toxicity and transient increase of lens density. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1152-9.
17. Stepien KE, Eaton AM, Jaffe GJ, et al. Increased incidence of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide in spring 2006. *Retina*. 2009;29(2):207-13.
18. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota Informativa Importante su KENACORT (triamcinolone acetonide). Gravi Disturbi Oculari A Seguito Di Uso Off-Label. 08/03/2007. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/111.192630.1175613.865453763a.pdf>. Accessed March, 2016.
19. Li Y, Chen H, Hou J, et al. Further characterization of ocular safety profile of commercially available preserved and preservative-free triamcinolone acetonide. *Retina*. 2012;32(2):364-74.
20. Dodwell DG, Krimmel DA, de Fiebre CM. Sterile endophthalmitis rates and particle size analyses of different formulations of triamcinolone acetonide. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1033-40.
21. Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1999;27(6): 431-2.
22. Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, et al. Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophthalmology*. 2005;112(1):139-43.
23. Safneck JR. Endophthalmitis: A review of recent trends. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(2):181-9.
24. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ, et al. Presumed sterile endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36:24-9.
25. Maia M, Farah ME, Belfort RN, et al. Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservative. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1122-4.
26. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:791-6.
27. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina*. 2003;23(5):686-91.
28. Sharma MC, Lai WW, Shapiro MJ. Pseudohypopyon following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Cornea*. 2004;23: 398-9.
29. Moshfeghi AA, Scott IU, Flynn HW Jr, Puliafito CA. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:489-92.
30. Sutter FKP, Gillies MC. Pseudoendophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:972-4.
31. Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. [Ocular side-effects and complications of intravitreal triamcinolone acetonide injection]. *Ophthalmologe*. 2004;101:121-8.
32. Thompson JT. Cataract formation and other complications of intravitreal triamcinolone for macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:629-37.
33. EudraVigilance. European database of suspected adverse drug reaction reports. www.adrreports.eu/. Accessed on March 2016.
34. Karmel M. Diabetic retinopathy: Six doctors target three cases. *American Academy of Ophthalmology EyeNet Magazine*; March 2007. <https://www.aao.org/eyenet/article/diabetic-retinopathy-six-doctors-target-three-case?march-2007>. Accessed March, 2016.
35. Spitzer MS, Ziemssen F, Yörük E, et al. [Preservative-free triamcinolone versus purified triamcinolone preparations]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2011;228(7):626-30.
36. Cabrera M, Yeh S, Albin TA. Sustained-release corticosteroid options. *J Ophthalmol*. 2014;2014:164692.
37. Driot JY, Novack GD, Rittenhouse KD, et al. Ocular pharmacokinetics of fluocinolone acetonide after Retisert intravitreal implantation in rabbits over a 1-year period. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004;20(3):269-75.
38. de Smet MD. Corticosteroid intravitreal implants. *Dev Ophthalmol*. 2012;51:122-33.
39. Haghighi N, Soheilian M, Abdekhoodaie MJ. Sustained release intraocular drug delivery devices for treatment of uveitis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6(4):317-29.
40. Associazione Medici Diabetologi AMD, ANAEO-ASSOMED-Associazione Medici Dirigenti, Consorzio Mario Negri Sud, et al. Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. 2015. <http://www.siditalia.it/component/jdownloads/category/109-complicanze-del-diabete>. Accessed January, 2016.
41. Mitchell P, Wong TY. Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(3):505-13.e1-8.
42. American Optometric Association. Eye care of the patient with diabetes mellitus. Evidence-based clinical practice guideline. February 7, 2014. <http://www.aoa.org/Documents/EBO/EyeCareOfThePatientWithDiabetesMellitus%20CPG3.pdf>. Accessed January, 2016.
43. The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic Retinopathy Guidelines. Updated July, 2013. <https://www.rcophth.ac.uk>. Accessed January, 2016.
44. Hooper P, Boucher MC, Cruess A, et al.; Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(2 Suppl):S1-30, S31-54.
45. Gómez-Ulla F, Abalades MJ, Basauri E, et al.; Sociedad Española de Retina y Vitreo. SERV clinical practice guidelines: management of retinal vein occlusion. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(9):294-309.
46. Pareja-Ríos A, Serrano-García MA, Marrero-Saavedra MD, et al. Guidelines of clinical practice of the SERV (Spanish Retina and Vitreous Society): management of ocular complications of diabetes. *Diabetic retinopathy and macular oedema*. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(9):429-50.
47. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. <https://handbook.cochrane.org/>. Accessed January, 2016.
48. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al.; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(3):309-17.
49. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al.; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with

- diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(3):289-96.
50. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al.; Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1843-51.
 51. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al.; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.
 52. Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2473-81.
 53. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1580-7.
 54. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al.; FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626-35.e2.
 55. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al.; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-32.
 56. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*. 2007;27(9):1187-95.
 57. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1142-50.
 58. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, et al. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina*. 2012;32(2):314-21.
 59. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3):245-51.
 60. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-77.e35.
 61. Gil AL, Azevedo MJ, Tomasetto GG, et al. Treatment of diffuse diabetic maculopathy with intravitreal triamcinolone and laser photocoagulation: randomized clinical trial with morphological and functional evaluation. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(5):343-7.
 62. Mirshahi A, Shenazandi H, Lashay A, et al. Intravitreal triamcinolone as an adjunct to standard laser therapy in coexisting high-risk proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema. *Retina*. 2010;30(2):254-9.
 63. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008; 92(1):76-80.
 64. Dehghan MH, Ahmadi H, Ramezani A, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2008;28(1):7-17.
 65. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al.; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-46.e3.
 66. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al.; Ozurdex GENEVA Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011; 118(12):2453-60.
 67. Gado AS, Macky TA. Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomized comparison. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2014;42(7):650-5.
 68. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al.; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1101-14.
 69. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al.; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1115-28.
 70. Çekiç O, Cakır M, Yazıcı AT, et al. A comparison of three different intravitreal treatment modalities of macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res*. 2010;35(10):925-9.
 71. Ding X, Li J, Hu X, et al. Prospective study of intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina*. 2011;31(5):838-45.
 72. Ramezani A, Entezari M, Moradian S, et al. Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion; a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(12):1601-6.