

Estudio retrospectivo del uso de bevacizumab intravítreo en un hospital público de la Argentina

Alejo Martínez Peterlin, Gustavo Pin Hidalgo, Magalí Sansinanea, Gonzalo Ariel Méndez, Beatriz Berlatto, Patricia Paglieri, Florencia Settecase, Diana Anzorena, Luisa Poffer, Felipe Crocco, Andrea Valeiras

Servicio de Oftalmología, Hospital Interzonal General de Agudos Prof. Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Recibido: 3 de abril de 2024.

Aprobado: 17 de mayo de 2024.

Autor corresponsal

Dr. Alejo Martínez Peterlin

Servicio de Oftalmología

Hospital Interzonal General Agudos Prof. Dr. Rodolfo Rossi

Calle 37, no. 183

(B1902AVG) La Plata, Buenos Aires, Argentina

+54 (221) 421-8523/5644

alejo.martinezp@hotmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(2): e204-e213.

Resumen

Objetivo: Describir los resultados obtenidos con la utilización de inyecciones intravítreas de bevacizumab para patologías vitreoretinales.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico donde se examinó la evolución de pacientes que recibieron al menos una inyección intravítrea de bevacizumab entre febrero de 2021 y marzo de 2024. Se recopiló información sobre edad, sexo, diagnóstico, agudeza visual mejor corregida inicial y final, cambio en al menos 1 décima, cumplimiento del esquema de tratamiento, motivo de suspensión del tratamiento, espesor macular inicial y final, y eventos adversos serios.

Resultados: El estudio incluyó 84 ojos de 77 pacientes con edad media de 56,3 años (rango: 23-89). Se administraron 218 inyecciones con un promedio de 2,56 inyecciones por ojo y 2,8 por paciente. Las principales patologías tratadas fueron edema macular diabético (34,52%) y edema macular secundario a oclusiones vasculares (33,3%). El esquema primario de 3 dosis se cumplió en el 72,62% de los casos. Se observó una mejora en la agudeza visual en el 72,1% de los pacientes con una reducción del espesor macular promedio de 110,74 μm . Los efectos adversos serios fueron poco frecuentes, con un caso de hipertensión arterial (0,4%) y un caso de desprendimiento de retina regmatógeno (0,4%).

Conclusión: El tratamiento con inyecciones intravítreas de bevacizumab resultó seguro y efectivo para mejorar la agudeza visual en patologías vi-

treorretinales y constituyó además una estrategia beneficiosa en cuanto a su costo en el contexto de la salud pública.

Palabras clave: bevacizumab, inyecciones intravítreas, retina, salud pública, medicamentos *off-label*.

A retrospective study of the use of intravitreal bevacizumab in a public hospital in Argentina

Abstract

Objective: To describe the results obtained with the use of intravitreal injections of bevacizumab for vitreo-retinal pathologies.

Materials and methods: A single-center retrospective study examined the evolution of patients who received at least one intravitreal injection of bevacizumab between February 2021 and March 2024. Information was collected on age, sex, diagnosis, initial and final best-corrected visual acuity, change in at least 1 decimal place, compliance with the treatment schedule, reason for discontinuation of treatment, initial and final macular thickness, and serious adverse events.

Results: The study included 84 eyes of 77 patients with a mean age of 56.3 years (range: 23-89). A total of 218 injections were administered, with an average of 2.56 injections per eye and 2.8 per patient. The main pathologies treated were diabetic macular edema (34.52%) and macular edema secondary to vascular occlusions (33.3%). The primary scheme of 3 doses was complied with in 72.62% of the cases. An improvement in visual acuity was observed in 72.1% of patients, with an average macular thickness reduction of 110.74 μm . Serious adverse effects were infrequent, with a case of high blood pressure (0.4%) and one case of rhegmatogenous retinal detachment (0.4%).

Conclusion: Treatment with intravitreal injections of bevacizumab proved to be safe and effective in improving visual acuity in vitreoretinal pathologies, being also a cost-beneficial strategy in the context of public health.

Keywords: bevacizumab, intravitreal injections, retina, public health, off-label medication.

Estudo retrospectivo do uso de bevacizumabe intravítreo em um hospital público da Argentina

Resumo

Objetivo: Descrever os resultados obtidos com o uso de injeções intravítreas de bevacizumabe para patologias vitreoretinianas.

Materiais e métodos: Estudo retrospectivo unicêntrico que examinou a evolução de pacientes que receberam pelo menos uma injeção intravítrea de bevacizumabe entre fevereiro de 2021 e março de 2024. Foram coletadas informações sobre idade, sexo, diagnóstico, melhor acuidade visual corrigida inicial e final, alteração em pelo menos um décimo, adesão ao regime de tratamento, motivo da interrupção do tratamento, espessura macular inicial e final e eventos adversos graves.

Resultados: O estudo incluiu 84 olhos de 77 pacientes com idade média de 56,3 anos (variação: 23-89). Foram administradas 218 injeções, com uma média de 2,56 injeções por olho e 2,8 por paciente. As principais patologias tratadas foram edema macular diabético (34,52%) e edema macular secundário a oclusões vasculares (33,3%). O esquema primário de 3 doses foi concluído em 72,62% dos casos. Foi observada melhora na acuidade visual em 72,1% dos pacientes com redução da espessura macular média de 110,74 μm . Os efeitos adversos graves foram raros, com um caso de hipertensão arterial (0,4%) e um caso de descolamento de retina regmatogênico (0,4%).

Conclusão: O tratamento com injeções intravítreas de bevacizumabe foi seguro e eficaz na melhoria da acuidade visual em patologias vitreoretinianas e foi além disso, uma estratégia benéfica em termos de custo no contexto da saúde pública.

Palavras-chave: bevacizumabe, injeções intravítreas, retina, saúde pública, medicamentos *off-label*.

Introducción

Los antiangiogénicos (anti-VEGF) son drogas que inhiben el crecimiento de vasos sanguíneos anormales en la retina bloqueando el VEGF, su aplicación forma parte del tratamiento de primera

línea en patologías vitreoretinales y constituyen además una herramienta costo efectiva frente a otros tratamientos disponibles en la actualidad¹⁻².

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante, se une al VEGF e inhibe su interacción. Este medicamento fue originalmente aprobado por la FDA en el año 2005 para el tratamiento endovenoso de las metástasis del cáncer colorrectal y otros tumores. En los últimos años una gran cantidad de trabajos científicos han publicado su utilización *off label* mediante inyecciones intraoculares (intravítreas) avalando su seguridad y eficacia en el tratamiento de patologías oculares²⁻⁶.

El bevacizumab fraccionado ha demostrado tener un rendimiento mayor dado que a partir de cada vial (bevacizumab 100mg/4ml) se obtiene un total de 30 dosis, en contraste con los frascos monodosis de las otras drogas antiangiogénicas disponibles en el mercado (ranibizumab, faricimab, brolucizumab, aflibercept) de eficacia similar. Esto representa un importante ahorro en el gasto público en salud, motivo por el cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo incluyó en el listado de medicamentos esenciales^{1,6}.

El objetivo de este trabajo es mostrar los resultados obtenidos luego de la implementación de las inyecciones intravítreas de bevacizumab para patologías vitreoretinales en nuestro hospital desde febrero de 2021 hasta marzo de 2024.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional analítico donde se obtuvo la información de todos los pacientes en los que se realizó al menos una inyección intravítrea de antiangiogénico bevacizumab en nuestro hospital desde febrero de 2021 hasta marzo de 2024. En relación con los aspectos bioéticos, por su característica retrospectiva observacional no requirió la aprobación del comité de ética, pero igualmente el protocolo fue analizado y evaluado por la comisión de investigación y docencia del servicio de oftalmología de la institución. Los datos fueron tratados de forma confidencial conservando la

identidad de los pacientes. Asimismo, los médicos participantes adhirieron a la declaración de Helsinki.

En cada paciente se recabó información acerca de su edad, sexo, diagnóstico, agudeza visual mejor corregida (AVMC) inicial y final con tabla de Snellen, en décimas —distinguiendo tres grupos: *buena* (los que tienen 7 o más décimas), *regular* (entre 1 y 6) y *mala* (con menos de 1 décima)—, el cambio en al menos 1 décima (mejor, sin cambios, peor), número de dosis, si habían completado o no el esquema inicial de tres dosis mensuales, en caso de haber suspendido el tratamiento, el motivo, el espesor macular inicial y final (en micras), y eventos adversos serios (según CONETEC: evento que resulta en la muerte, amenaza la vida, requiere de internación o prolongación de la estadía hospitalaria, causa discapacidad persistente o significativa o incapacidad o eventos o reacciones consideradas como el investigador como medicamento importantes)¹.

Se tomó como guía para la indicación de antiangiogénicos un protocolo realizado en nuestro servicio en conjunto con el servicio de Farmacia y el Comité de Ética de nuestro hospital para la aplicación intravítrea de bevacizumab donde se incluye la descripción de cada patología, la formulación y preparación del fármaco (basados en la guía de la Sociedad Española de Farmacia), los criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento y cómo realizar el seguimiento. Ese protocolo está basado en recomendaciones de tanto de sociedades nacionales (CAO, SARyV)⁵ como internacionales (PAAO, ICO y AAO)⁶.

Se incluyeron dentro de este estudio todos aquellos pacientes en los que se habían realizado al menos una inyección intravítrea de antiangiogénico bevacizumab, que fueran mayores de 18 años al momento de la inyección y que hayan dado su consentimiento para su realización.

Se realizó el análisis estadístico y creación de tablas con plantillas de Excel y *Google Sheets*.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 84 ojos de 77 pacientes. De esos 77, 40 (51,94%) eran mujeres

Tabla 1. Causas de abandono de tratamiento.

CAUSAS	Neto	%
Pérdida de seguimiento	7	30,43
No completó tiempo aún	7	30,43
Falta de respuesta	2	8,70
Paciente no quiere	2	8,70
Profesional deja de indicar	2	8,70
Completo pero falta tiempo	1	4,35
Prequirúrgico retinopatía diabética	1	4,35
Desprendimiento de retina	1	4,35
Total	23	100

y las edades estuvieron en un rango de entre 23 y 89 años con una media de 56,3 años. Se realizaron en total 218 inyecciones intravítreas de antiangiogénico bevacizumab en el período estudiado, lo que da un promedio de 2,56 inyecciones por ojo y 2,83 inyecciones por paciente.

Discriminando por patologías, 29 (34,52%) se debieron a edema macular diabético (EMD), 28 (33,33%) a edema macular secundario a oclusiones vasculares (EMOV), 13 (15,47%) a membranas neovasculares miópicas (MNV-Miop), 5 (5,95%) a retinopatía diabética proliferativa (RDP), 3 (3,57%) a membrana neovascular secundaria a uveítis (MNV-U), lo mismo que para membrana neovascular de origen desconocido, y 1 (1,2%) por degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo húmeda o exudativa, membrana neovascular de tipo aneurismática tipo 1 (MNVAT1) y para prequirúrgico de cirugía vitreorretinal. El esquema primario de 3 dosis se cumplió en 61 ojos (72,62%). En los 23 casos restantes (26,2%) no se completó por diversas causas (tabla 1).

De los ojos que cumplieron con el mínimo de 3 dosis (61 ojos) se realizó un análisis comparativo entre las agudezas visuales y espesores maculares iniciales y finales en cada patología y en general. En cuanto a la agudeza visual, se observan los resultados obtenidos discriminándola entre

buena, regular o mala de forma inicial (tabla 2) y final (tabla 3) respectivamente. Si se toma en cuenta la mejoría en al menos 1 línea, se puede observar que 44 pacientes (72,13%) mejoraron, 12 (19,65%) se mantuvieron y 5 (8,2%) empeoraron.

Para el espesor macular se tuvieron en cuenta datos de 33 ojos que poseían los datos de espesor macular antes y después de las tres dosis. En la tabla 4 se observa que el espesor macular central inicial promedio fue de 414,7 μm y descendió a 304 μm . Los datos discriminados por patología también se presentan en la tabla 4. La reducción promedio fue de 110,74 μm y tal disminución fue mayor en los grupos de EMOV donde se redujo un 48,61% y de MNVAT1 donde bajó un 30,57%. En la figura 1 se observa el porcentaje de descenso del espesor macular discriminado por cada una de las patologías, destacando que el menor cambio se observó en el subgrupo de MNV de origen desconocido.

En cuanto a efectos adversos serios, se detectó un caso de crisis HTA que resultó en consulta en guardia y observación (0,45%) y un caso de desprendimiento de retina regmatógeno (0,45%).

Discusión

El uso de antiangiogénicos intravítreos en los últimos años ha revolucionado el tratamiento de patologías oftalmológicas. Su uso, extendido en el mundo, ha demostrado ser eficaz y seguro en múltiples patologías vitreoretinales, principalmente en aquellas donde el factor de crecimiento endotelial (VEGF) está implicado en su fisiopatología, como por ejemplo la retinopatía y el edema macular diabético, el edema macular por oclusiones vasculares y las membranas neovasculares coroideas de distintos orígenes^{1-6, 9}.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante que se une con el VEGF e inhibe su interacción. En el proceso, previene la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos. Este medicamento fue originalmente aprobado por la FDA en el año 2005 para el tratamiento endovenoso de las metástasis del cáncer colorrectal y otros tumores. En los últimos años una gran

Tabla 2. Agudeza visual inicial.

61 ojos: esquema completo				
AV inicial	BUENA (10-7)	REGULAR (6-1)	MALA (<1)	TOTAL
EM X OV	1	12	10	23
EMD	3	14	3	20
MNV MIOP	0	6	5	11
RDP	0	2	1	3
MNV X UVE	0	1	0	1
MNVAT1	0	1	0	1
MNV ORIG DESX	0	2	0	2
Total	4	38	19	61

Tabla 3. Agudeza visual final.

AV final	BUENA (10-7)	REGULAR (6-1)	MALA (<1)	TOTAL
EMOV	7	9	7	23
EMD	12	8	0	20
MNV MIOP	2	9	0	11
RDP	0	1	2	3
MNV-U	1	0	0	1
MNVAT1	0	1	0	1
MNV de origen desconocido	0	2	0	2
Total	22	30	9	61

Tabla 4. Espesores maculares (n= 33 casos).

ESPELOR MACULAR INICIAL	N	PROMEDIO INICIAL	PROMEDIO FINAL	% descenso
EMOV	14	483,8	248,60	48,62
EMD	12	401	320,75	20,01
MNV Miop	5	360	276,80	23,11
MNVAT1	1	435	302,00	30,57
MNV de origen desconocido	1	394	372,00	5,58
Total	33	414,76	304,03	26,70

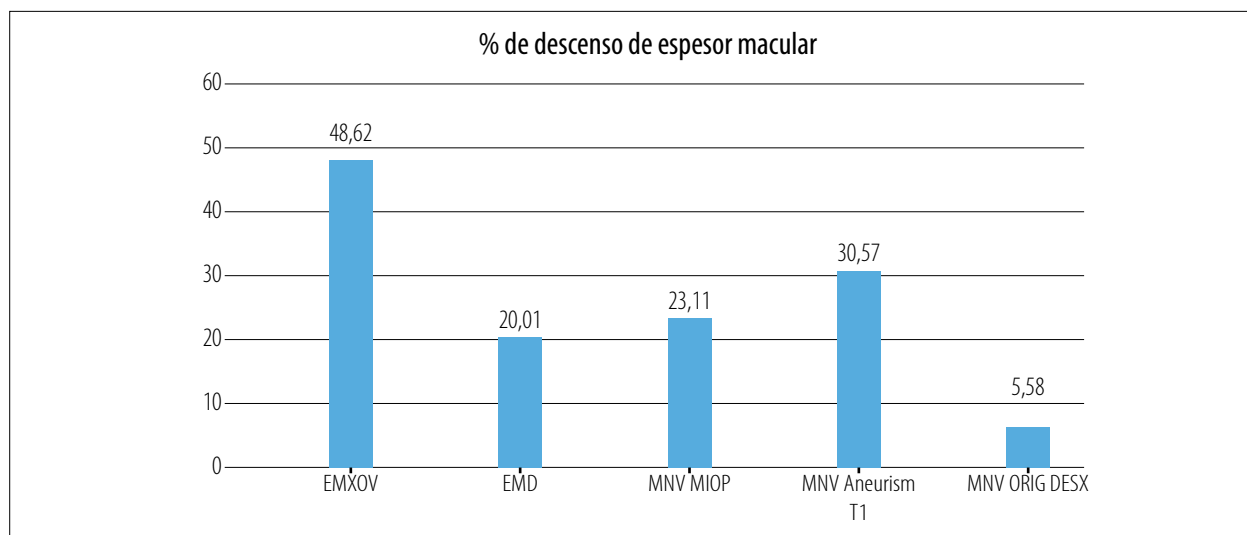


Figura 1. Porcentaje de cambio de espesor macular evaluado por OCT (n = 33 casos).

cantidad de trabajos científicos han publicado su uso *off label* mediante inyecciones intraoculares (intravítreas), avalando su seguridad y eficacia en el tratamiento de patologías oculares¹⁻².

Para conocer su eficacia hay que observar cada patología en particular. Para el EMD, los antiangiogénicos son la primera línea de tratamiento, demostrando ser más efectivos que el láser solo o láser y triamcinolona intravítrea con una eficacia similar entre antiangiogénicos, donde el aflibercept es levemente mejor¹⁰⁻¹². Para el bevacizumab, se demuestra su eficacia en el estudio BOLT donde se compara con láser y da mejores resultados que este último¹³. En nuestra experiencia, la mayoría de los pacientes mejoraron luego de las tres dosis mensuales, dejando sin pacientes el grupo de mala AV final y aumentando el número de pacientes en el grupo de buena AV final. Algo similar sucedió con el espesor macular donde se observó una gran disminución llegando muchas veces a valores normales.

En los pacientes con edema macular secundario a oclusiones vasculares pasó algo similar. La utilización de antiangiogénicos es de primera línea según las distintas guías y estudios^{5, 14-23}. Nuestros pacientes demostraron una gran mejoría tanto en agudeza visual como en espesor macular, pero a diferencia del grupo de EMD,

hubo pacientes que finalizaron en el grupo mala AV, principalmente aquellos que tenían una agudeza visual baja desde inicio, probablemente por la naturaleza isquémica de la oclusión vascular donde el pronóstico visual ya de por sí es malo²⁴ y los antiangiogénicos solos no son suficientes para evitar ni la pérdida visual ni el glaucoma neovascular²⁵.

Otro gran grupo fueron las membranas neovasculares miópicas en donde también se constató una excelente respuesta a las inyecciones debido a la falta de pacientes con mala AV final, no así las membranas de otros orígenes. La eficacia y seguridad de los anti-VEGF en membranas neovasculares miópicas está desarrollado de manera eximia en la investigación llevada a cabo por Mallone, donde indica que los efectos de las inyecciones de bevacizumab se mantienen durante 10 años con la mayor mejoría en los primeros dos y con un 40% de casos de regresión total de la membrana⁹. Otro dato importante es que la agudeza visual inicial está íntimamente relacionada con el resultado visual final. Está descrito además que esta patología sin tratamiento tiene un pobre pronóstico visual²⁶. Otros estudios anuncian que el aumento de espesor coroido también está relacionado con una falta de respuesta²⁷; en nuestro caso, al no contar con un OCT EDI no pudimos realizar tal medición.

Existe un grupo importante que es el de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo exudativa en el cual no encontramos pacientes que hayan completado las tres dosis del esquema primario como para poder realizar un análisis. La DMAE es una de las principales causas de disminución de agudeza visual a nivel mundial, principalmente en países desarrollados²⁸. En el caso de la DMAE exudativa, los antiangiogénicos también son de primera línea, basados en estudios como el ANCHOR, MARINA, CATT e IVAN^{1, 8, 28-33}. Otros estudios muestran que bevacizumab no es inferior en esta patología que otros antiangiogénicos en mejorar agudeza visual y espesor macular³⁴⁻³⁷, ya que a bevacizumab lo utilizan profesionales en Estados Unidos como primera línea³⁸.

Asimismo, existen otras drogas antiangiogénicas aprobadas para efectuar inyecciones intraoculares como el ranibizumab, brolucizumab y aflibercept, todas ellas similares al bevacizumab en cuanto a eficacia en la mejoría de la pérdida visual y en la presentación de eventos adversos oculares y sistémicos en la mayoría de las patologías vitreoretinales^{12, 39-40}. Por su parte el bevacizumab fraccionado ha demostrado tener un rendimiento mayor, dado que a partir de cada vial (bevacizumab 100 mg/4 ml) se obtiene un total de 30 dosis, en contraste con los frascos monodosis de las otras drogas antiangiogénicas disponibles en el mercado. Esto representa un importante ahorro en el gasto público en salud, motivo por el cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo incluyó en el listado de medicamentos esenciales⁷ y en noviembre de 2019 en la Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnología en Salud (CONETEC) emitió un informe para aprobación de la cobertura del bevacizumab fraccionado en la DMAE exudativa¹.

El fraccionamiento de bevacizumab para uso intraocular ha generado controversias por el riesgo de contaminación y la consecuente endoftalmitis. Sin embargo, el riesgo potencial de este evento reportado en países donde el fraccionamiento se realiza en condiciones adecuadas es una complicación infrecuente, como en nuestro caso donde no se detectaron cuadros así, con una

tasa similar a la de cualquier otro antiangiogénico (0,06%)^{1, 12}.

Otra diferencia importante entre los distintos antiangiogénicos y lo que hace al bevacizumab tan importante en la salud pública es el costo (USD 1.850 para 2,0 mg para aflibercept, USD 1.170 para 0,3 mg de ranibizumab y USD 60 para 1,25 mg bevacizumab)⁴¹. La aplicación de bevacizumab es 40 veces más económica que los demás^{1, 42}, lo que lo convierte en una estrategia costo-efectiva a fin de mejorar no solo la visión sino también la calidad de vida de los pacientes, principalmente en quienes padecen DMAE húmeda⁴³⁻⁴⁴, donde se estima un ahorro de 18 billones de dólares en 10 años en caso de usar bevacizumab en lugar de otros antiangiogénicos⁴⁵.

La tasa de complicaciones y efectos adversos con estos tratamientos es baja⁴⁶, según CONETEC¹, donde en una revisión de la bibliografía acerca del uso en DMAE exudativa se estipuló que es de aproximadamente del 2,9% para bevacizumab. El problema con este dato es que, como aclaran en la guía, no es muy fiable debido a que dentro de este grupo se encuentran eventos adversos leves —como vómitos— y graves, como perforaciones intestinales. En cuanto a la tasa de complicaciones de nuestro estudio, tuvimos 2 en las 218 inyecciones (0,9%). Una situación adversa general fue la de un paciente que sufrió una crisis hipertensiva que necesitó consulta en guardia y observación. El otro caso fue un desprendimiento de retina que llevó a cirugía vitreoretinal. En cuanto al evento adverso más temido —la endoftalmitis—, está descrita una tasa menor al 0,5%¹, que en nuestra experiencia fue de 0%, probablemente asociado también a un número no tan grande de inyecciones.

Como críticas a nuestro trabajo, no se tomó el parámetro de agudeza visual con los estándares de ETDRS ni LogMAR, lo que restringe la posibilidad de compararlo de forma directa con otros estudios. Otro dato importante fue la dificultad para lograr tener un buen seguimiento debido a la carencia de medios de los pacientes, lo que hacía muy difícil en un principio, hasta poder contar en el último año con un equipo OCT de calidad en el sector público de nuestra región para poder

tener buenas medidas de análisis imagenológico y medición de espesores maculares.

Conclusión

El tratamiento con inyecciones intravítreas de bevacizumab no solo resultó efectivo y seguro para mejorar la agudeza visual y evitar complicaciones en la progresión de las enfermedades proangiogénicas como son la retinopatía diabética o las oclusiones vasculares, sino que además es una estrategia beneficiosa en cuanto al costo en salud. Por tal razón el uso de este fármaco en patologías oculares sigue siendo indispensable en nuestra práctica diaria hospitalaria.

Referencias

1. Argentina. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). *Bevacizumab en degeneración macular asociada a la edad*. Buenos Aires: CONETEC, 2019. (Informe de evaluación de tecnologías sanitarias; 2). Disponible en https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/02-informe-bevacizumab_0.pdf
2. Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 417-420.
3. American Academy of Ophthalmology (AAO). *Age related macular degeneration*. San Francisco: AAO, 2019. (Preferred practice pattern guidelines).
4. American Academy of Ophthalmology (AAO). *Retinal vein occlusion*. San Francisco: AAO, 2019. (Preferred practice pattern guidelines).
5. Barriá von-Bischhoffshausen F, Martínez Castro F, Verdaguer Terradella J (eds.). *Actualización de la guía clínica de retinopatía diabética para Latinoamérica: dirigida a oftalmólogos y profesionales de la salud*. Pantego, Texas: Asociación Panamericana de Oftalmología (PAAO); Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera (IAPB). Programa Visión 2020; Consejo Internacional de Oftalmología (ICO), 2016.
6. World Health Organization (WHO). *World Health Organization model list of essential medicines*. 23rd list. Geneva: WHO, 2023. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf>
7. Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV). *Guía consensuada sobre diagnóstico y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad*. Buenos Aires: SARyV, 2021. Disponible en: https://www.saryv.org.ar/images/Guia_consensuada_DMAE.pdf
8. Mallone F, Giustolisi R, Franzone F *et al*. Ten-year outcomes of intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: analysis of prognostic factors. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14: 1042.
9. Do DV, Nguyen QD, READ-2 Study Group *et al*. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 139-145.
10. Bressler SB, Odia I, Glassman AR *et al*. Changes in diabetic retinopathy severity when treating diabetic macular edema with ranibizumab: DRCR.net protocol I 5-year report. *Retina* 2018; 38: 1896-1904.
11. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net protocol T. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28: 636-643.
12. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A *et al*. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 972-979.
13. Campochiaro PA, Heier JS, BRAVO Investigators *et al*. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1102.e1-1112.e1.
14. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L *et al*. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein

- occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012; 119: 802-809.
15. Brown DM, Campochiaro PA, CRUISE Investigators *et al.* Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1124.e1-1133.e1.
 16. Boyer D, Heier J, Brown DM *et al.* Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012; 119:1024-1032.
 17. Holz FG, Roider J, Ogura Y *et al.* VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 278-284.
 18. Yilmaz T, Cordero-Coma M. Use of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: a systematic review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 787-793.
 19. Russo V, Barone A, Conte E *et al.* Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2009; 29: 511-515.
 20. Hykin P, Prevost AT, LEAVO Study Group *et al.* Clinical effectiveness of intravitreal therapy with ranibizumab vs aflibercept vs bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 1256-1264.
 21. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol* 2011; 56: 281-299.
 22. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G *et al.* Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology* 2012; 119: 1184-1189.
 23. Sadda SR (ed.). *Ryan's Retina*. 7th ed. London: Elsevier, 2023.
 24. Lee, YH, Kim YC. Central retinal thickness changes and risk of neovascular glaucoma after intravitreal bevacizumab injection in patients with central retinal vein occlusion. *Sci Rep* 2022; 12: 2051.
 25. Ng, DSC, Ho M, Iu LPL, Lai, TYY. Safety review of anti-VEGF therapy in patients with myopic choroidal neovascularization. *Expert Opin Drug Saf* 2022; 21: 43.54.
 26. Aljundi W, Grading F, Langenbacher A *et al.* Choroidal thickness as a possible predictor of non-response to intravitreal bevacizumab for macular edema after retinal vein occlusion. *Sci Rep* 2023; 13: 451.
 27. Bro T, Derebecka M, Jørstad ØK, Grzybowski A. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258: 503-511.
 28. Rosenfeld PJ, Brown DM, MARINA Study Group *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1131.
 29. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, ANCHOR Study Group *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444.
 30. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire GM *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388-1198.
 31. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP *et al.* Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; 119: 1399-1411.
 32. Chakravarthy U, Harding SP, IVAN Study Investigators *et al.* Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1258-1267.
 33. Krebs I, Schmetterer L, MANTA Research Group *et al.* A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients

with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 266-271.

34. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122: 146-152.

35. Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM *et al.* Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration. The BRAMD Study. *PLoS One* 2016; 11: e0153052.

36. Kodjikian L, Souied EH, GEFAL Study Group *et al.* Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology* 2013; 120: 2300-2309.

37. American Society of Retina Specialists. *Preferences and trends survey 2018*. Chicago: ASRS, 2018.

38. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193-1203.

39. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H *et al.* Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012; 119: 2312-2318.

40. Ross EL, Hutton DW, Diabetic Retinopathy Research Network *et al.* Cost-effectiveness of af-

libercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network comparative effectiveness trial. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 888-896.

41. Glasser DB, Parikh R, Lum F, Williams GA. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor cost savings achievable with increased bevacizumab reimbursement and use. *Ophthalmology* 2020; 127: 1688-1692.

42. Elshout M, Webers CAB, van der Reis MI, Schouten JSAG. A systematic review on the quality, validity, and usefulness of current cost-effectiveness studies for treatments of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2018; 96: 770-778.

43. Low A, Faridi A, Bhavsar KV *et al.* Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 442-451.

44. Hutton DW, Newman-Casey PA, Tavag M *et al.* Switching to less expensive blindness drug could save medicare Part B \$18 billion over a ten-year period. *Health Aff (Millwood)* 2014; 33: 931-939.

45. Poku E, Rathbone J, Wong R *et al.* The safety of intravitreal bevacizumab monotherapy in adult ophthalmic conditions: systematic review. *BMJ Open* 2014; 4: e005244.