

## IMPIANTO INTRAVITREALE A RILASCIO DI DESAMETASONE NEL TRATTAMENTO DELLE UVEITI NON INFETTIVE

Elisabetta MISEROCCHI, Maura DI NICOLA, Marco PASTORE, Giulio MODORATI,  
Francesco BANDELLO

Clinica Oculistica, Università Vita-Salute, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

### ABSTRACT

**Purpose :** to describe our experience in treating recalcitrant and severe cases of noninfectious posterior uveitis with the 0.7 mg dexamethasone intravitreal implant as adjunctive anti-inflammatory treatment.

**Procedures :** retrospective study. Twelve patients (8 females; 4 males; 14 affected eyes, 15 implants), with severe recalcitrant uveitis were treated. Patients had an inadequate control of uveitis despite different immunosuppressants and periocular corticosteroid therapy. Primary outcome measures evaluated were: decrease in uveitis activity, improvement in visual acuity, reduction of macular thickness, occurrence of adverse events.

**Results:** Uveitis activity decreased in all patients after the implant. The mean follow-up time from

injection was 9 months. Best corrected visual acuity improved from 20/80 to 20/40 at end of follow-up. The mean pre-operative retinal thickness improved from 496 $\mu$  to 226 $\mu$ . Adverse events encountered were: 3 eyes with intraocular pressure elevation, 1 vitreous hemorrhage and 1 subconjunctival hemorrhage. Three patients reduced the daily systemic corticosteroid dosage after treatment.

**Conclusions :** The 0.7 mg dexamethasone intravitreal implant appear to be a novel and promising adjunctive treatment for patients with severe posterior noninfectious uveitis recalcitrant to different immunosuppressive agents.

*Ottica fisiopat 2013; XVIII: 93-101*

93

### INTRODUZIONE

Le uveiti sono delle patologie rare responsabili di circa il 2.8-10% dei casi di cecità globale negli Stati Uniti.

Il calo visivo è più frequente nelle forme di uveite posteriore, intermedia e nelle panuveite che rappresentano il 30-40% dei casi totali di uveite, e nelle forme che hanno un decorso recidivante o cronico.

Sulla base di questi dati si comprende come l'uveite, benché sia una malattia oculare rara, possa avere un notevole impatto sulla qualità di vita del paziente.

La principale causa di calo dell'acuità visiva nei pazienti con uveite è l'edema maculare cronico che si manifesta in circa un terzo dei pazienti, ma anche altre cause possono incidere sulla prognosi

visiva dei pazienti con uveite quali la cataratta, il glaucoma, la membrana epiretinica, il distacco di retina e le complicanze vascolari ischemiche<sup>1,2</sup>. La terapia delle uveiti non infettive si basa sull'impiego di farmaci corticosteroidi topici (per i casi di uveiti anteriori) e sistemici (per i casi di uveiti posteriori o intermedie). Nel caso di patologie infiammatorie croniche e soprattutto bilaterali vengono impiegati farmaci sistemici immunosoppressori per limitare i noti effetti collaterali sistemici di una terapia steroidea prolungata quali osteoporosi, ipertensione arteriosa, diabete iatrogeno, ulcera peptica, ritardo di crescita (nei bambini), disturbi dell'umore, insonnia. Durante l'ultimo decennio, l'armamentario terapeutico a disposizione del paziente con uveite si è accresciuto enormemente, anche nell'ambito delle terapie intraoculari

### AUTORE CORRISPONDENTE

Elisabetta Miserocchi  
Clinica Oculistica,  
Università Vita-Salute,  
Istituto Scientifico San  
Raffaele  
Via Olgettina 60  
20132 Milano  
Tel. 02 26433512  
Fax. 02 26433643  
miserocchi.elisabetta@hsr.it

### PAROLE CHIAVE:

uveiti, edema maculare, corticosteroidi.

### KEY WORDS:

Uveitis, macular edema, corticosteroids.

e del drug delivery.

Resta il fatto che, nonostante la grande varietà di farmaci disponibili per il trattamento dell'uveite, ad oggi i corticosteroidi rappresentano ancora il gold standard terapeutico per il trattamento dell'infiammazione intraoculare. I corticosteroidi sono poco costosi, agiscono rapidamente e sono potenti, caratteristiche che li hanno resi la terapia di prima linea potenzialmente per tutti i pazienti con patologie infiammatorie oculari non infettive<sup>3-6</sup>.

Lo sviluppo del drug delivery nasce dall'esigenza di limitare gli effetti collaterali di una terapia sistemica con steroidi o immunosoppressori e questo è particolarmente indicato in pazienti giovani, con malattia monolaterale o asimmetrica o in pazienti che presentino controindicazioni all'uso di terapie sistemiche.

Le iniezioni intravitreali di triamcinolone si erano dimostrate efficaci nel ridurre l'edema maculare in pazienti con uveite, ma la durata dell'efficacia era limitata nel tempo e questo rendeva necessaria la ripetizione di continue iniezioni, esponendo così il paziente ad un aumentato di rischio di complicanze chirurgiche.

L'idea del drug delivery che quindi rilasci il farmaco in una durata di tempo superiore eviterebbe la necessità di iniezioni ripetute, mantenendo delle concentrazioni terapeutiche costanti nel tempo all'interno della cavità vitrea.

Il primo impianto intravitreale ad essere valutato per il trattamento dell'uveite è stato il Retisert, un

impianto che rilascia fluocinolone acetone per una durata di 30 mesi e che deve essere impiantato chirurgicamente con fissaggio sclerale. In termini di efficacia il trial clinico randomizzato che ha valutato l'impianto si è dimostrato estremamente valido, con una riduzione del numero di recidive di uveite post-impianto statisticamente significativa. Gli eventi avversi gravi si sono però verificati nel 95% dei pazienti impiantati, in particolar modo l'ipertono oculare (50% dei casi) e la necessità di intervento chirurgico per glaucoma, 32% dei casi, la cataratta (86% dei casi). Per tali motivi l'impianto non è mai stato approvato in Europa per il trattamento delle uveiti posteriori non infettive<sup>7,8</sup>.

L'evoluzione più recente degli impianti a rilascio di cortisone, approvato recentemente in Europa e in Italia per il trattamento delle uveiti posteriori non infettive è il sistema di rilascio di desametasone (Ozurdex®; Allergan Inc., Irvine, Calif., USA). Questo consiste in un impianto intravitreale biodegradabile completamente riassorbibile a rilascio di desametasone che ha potenti proprietà anti-infiammatorie ed un vantaggioso profilo di sicurezza. Studi recenti hanno dimostrato che questo impianto è in grado di migliorare l'acuità visiva e lo spessore maculare in differenti patologie oculari, quali l'edema maculare associato a occlusione venosa retinica<sup>9,10</sup> e ad uveite<sup>11-13</sup>. Lo Huron study è lo studio clinico randomizzato che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'impianto

di desametasone in monoterapia nel trattamento delle uveiti intermedie e posteriori non infettive<sup>11</sup>. L'impianto di desametasone è risultato efficace nella riduzione dell'opacità vitreale e nel miglioramento dell'acuità visiva negli occhi trattati rispetto al gruppo placebo nell'arco delle 26 settimane di studio. L'impianto di desametasone è stato inoltre ben tollerato e presentava un buon profilo di sicurezza. Lo scopo del nostro studio è stato quello di descrivere la nostra esperienza nel trattamento dei pazienti con uveite posteriore non infettiva recidivante tramite l'impianto intravitreale a rilascio di desametasone di 0,7 mg come trattamento anti-infiammatorio adiuvante.

## METODI

Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva su dodici pazienti con uveite posteriore non infettiva cronica, trattati con impianto intravitreale a rilascio di desametasone da agosto 2011 a giugno 2012.

Lo studio è stato condotto in accordo con i principi della Dichiarazione di Helsinki ed è stato ottenuto il consenso informato da ogni paziente. Tutti i pazienti sono stati gestiti presso il Servizio di Immunopatologia Oculare ed Uveiti dell'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano, dove sono stati seguiti sempre dallo stesso specialista (EM).

I pazienti inclusi nello studio avevano mostrato un controllo inadeguato dell'infiammazione intraoculare e presentavano una recidiva di uveite posteriore (edema maculare,

coroidite, vitreite, vasculite retinica) nonostante l'utilizzo della terapia immunosoppressiva sistemica (farmaci convenzionali e biologici) e della terapia corticosteroidica perioculare. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione oftalmologica completa che comprendeva la misurazione dell'acuità visiva, la biomicroscopia con lampada a fessura, la misura della pressione intraoculare, l'oftalmoscopia indiretta e la valutazione con Spectral Domain optical coherence tomography (SD-OCT) ad ogni visita. La fluorangiografia è stata eseguita nel corso della prima visita e ripetuta secondo necessità durante il follow-up.

Le visite oftalmologiche dopo l'impianto venivano effettuate a distanza di una settimana e successivamente a cadenza mensile, in base anche all'attività di malattia e alla risposta al trattamento.

I dati registrati comprendevano: caratteristiche demografiche dei pazienti, durata dell'uveite, caratteristiche dell'uveite (eziologia e classificazione anatomica), patologie sistemiche associate, acuità visiva corretta, spessore maculare centrale misurato tramite OCT, complicanze oculari, terapie immunosoppressive sistemiche concomitanti, follow-up e comparsa di eventi avversi.

I principali parametri valutati hanno incluso: riduzione nel grado di attività di uveite (torbidità vitreale), miglioramento dell'acuità visiva, riduzione dello spessore maculare, riduzione della terapia steroidea e/o immunosoppressiva associata, presenza di eventi avversi. L'attività di malattia è stata valutata in accordo

Tabella 1

## Caratteristiche demografiche dei pazienti

Pz	Sesso	Età	Diagnosi	Localizzazione	Impianto di Desametasone	Indicazioni al trattamento
1	M	47	HLA-B27	Posteriore	OD; OS	EMC, vitreite
2	F	53	Sclerosi Multipla	Intermedia	OD	EMC
3	M	62	Coroidite serpiginosa	Posteriore	OD 2 ;OS	Coroidite attiva Riduzione di steroidi sistemici
4	F	73	Idiopatica	Intermedia	OS	EMC
5	F	82	Artrite Reumatoide	Posteriore	OD	EMC
6	F	57	Coroidite multifocale idiopatica	Posteriore	OD	Coroidite attiva
7	F	76	Artrite reumatoide	Posteriore	OS	EMC
8	M	52	Sarcoidosi	Posteriore	OD	EMC, vitreite
9	F	45	Idiopatica	Intermedia	OD	EMC
10	M	46	Behçet	Posteriore	OS	EMC, vasculite retinica
11	F	37	Sarcoidosi	Posteriore	OS	EMC, vitreite
12	F	32	Behçet	Posteriore	OD	EMC, vasculite retinica

Legenda: EMC=edema maculare cistoide; OD=occhio destro; OS=occhio sinistro

con i criteri SUN (Standardization Uveitis Nomenclature)<sup>14</sup>. L'impianto intravitreale a rilascio di desametasone è stato inserito in camera vitrea attraverso la pars plana tramite un apposito applicatore monouso da 22 gauge in anestesia topica. I pazienti sono stati trattati con antibiotico topico 4 volte al giorno a partire da 3 giorni prima dell'iniezione fino a 7 giorni dopo di essa.

## RISULTATI

Dodici pazienti Caucasici affetti da uveite (8 femmine; 4 maschi; 14 occhi affetti, 15 impianti) sono stati trattati con impianto intravitreale a rilascio di desametasone da 0,7 mg<sup>16</sup>. Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono riassunte nella tabella 1. L'età media dei pazienti ( $\pm$  SD) era di 55,16  $\pm$  15 anni (range 32-82)

ed il follow-up medio dall'iniezione è risultato di 9 mesi (range 6-11). L'eziologia dell'uveite era: idiopatica (n=4), malattia di Behçet (n=2), sarcoidosi (n=2), artrite reumatoide (n=2), HLA-B27 (n=1) e sclerosi multipla (n=1). L'indicazione al trattamento con impianto intravitreale a rilascio di desametasone è stata edema maculare in 10 pazienti, vasculite retinica attiva in 2 pazienti, vitreite in 3 pazienti e coroidite attiva in 2 pazienti. Nel paziente numero 3 affetto da coroidite serpiginosa, l'indicazione all'impianto è stata la necessità di riduzione della terapia steroidea sistemica a causa di importanti effetti collaterali legati allo steroide (ipertensione severa e frattura ossea patologica). Tutti i pazienti hanno ricevuto un impianto a rilascio di desametasone, mentre due pazienti hanno ricevuto più di un impianto in entrambi gli occhi.

Tabella 2

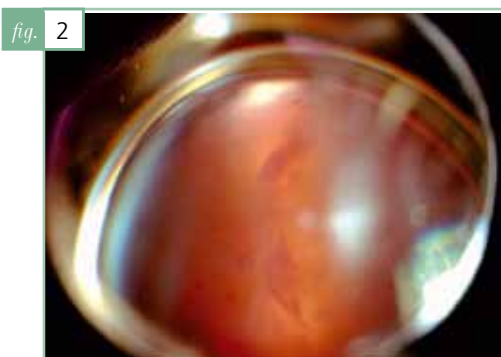
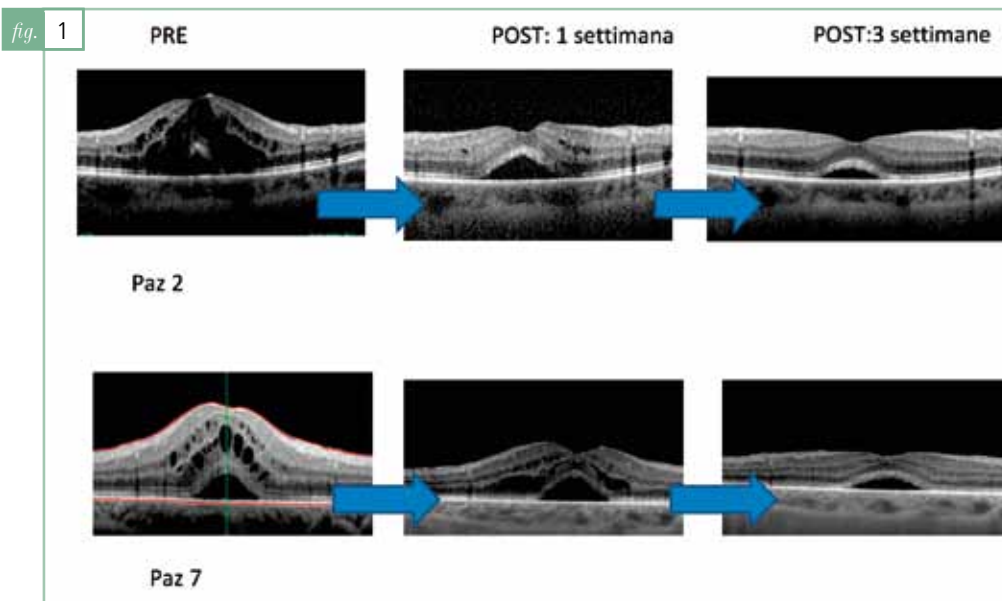
**Acuità visiva, follow-up, trattamento sistemico ed eventi avversi dei pazienti**

Pz	AV iniziale	AV finale	Follow-up (mesi)	Trattamento sistemico (INIZIALE)	Trattamento sistemico (FINALE)	Eventi avversi
1	20/63 20/100	20/25 20/63	9 OD 7 OS	PRN 37.5mg/die MTX, GOL	PRN 20 mg/die MTX, GOL	-
2	20/80	20/20	11	MTX	MTX	-
3	20/63 20/40	20/63 20/40	11 OD 9 OS	PRN 25 mg/die MTX	PRN7.5 mg/die MTX	Rialzo IOP (27 mmHg)
4	20/80	20/50	8	MTX, CSA	MTX, CSA	-
5	20/100	20/63	6	MTX Infliximab	MTX Infliximab	Emoviteo
6	20/50	20/25	10	PRN 37.5 mg/die MTX	PRN 20 mg/die MTX	-
7	20/80	20/32	9	PRN 10 mg/die	PRN 10 mg/die	Emorragia sottocongiuntivale
8	20/125	20/40	8	PRN 12.5 mg/die MTX	PRN 12.5 mg/die MTX	-
9	20/200	20/50	9	MTX, CSA	MTX, CSA	Rialzo IOP (25 mmHg)
10	20/125	20/40	10	Interferon beta	Interferon beta	-
11	20/80	20/32	9	PRN 25 mg/die	PRN 25 mg/die	Rialzo IOP (28 mmHg)
12	20/50	20/20	10	Infliximab PRN 7.5 mg/die	Infliximab PRN 7.5 mg/die	-

Legenda: AV=acuità visiva; PRN= prednisolone; GOL= golimumab; MTX=metotrexato; CSA=ciclosporina

La tabella 2 mostra i risultati riguardanti acuità visiva, follow-up, terapia sistemica associata prima e dopo il trattamento ed eventi avversi. L'acuità visiva corretta media prima dell'impianto è risultata pari a 20/80 e l'acuità visiva post trattamento al termine del follow-up è risultata pari a 20/40 negli occhi trattati. Lo spessore retinico medio pre impianto misurato tramite tomografia a coerenza ottica era di  $496 \pm 123 \mu\text{m}$  (range 320-682) ed il valore

medio al termine del follow-up era di  $226 \pm 66 \mu\text{m}$  (range 160-331). Le immagini OCT mostrano la riduzione dell'edema maculare dopo l'impianto intravitreale (Fig. 1). Un aumento transitorio di pressione intraoculare (con valori al di sotto di 30 mmHg) è stato osservato in 3 pazienti in seguito all'impianto; l'aumento di pressione intraoculare è diventato considerevole a due settimane di distanza ed è stato controllato con terapia topica anti



**fig. 1** Riduzione dell'edema maculare nella paziente 2 e nella paziente 7 dopo 1 e 3 settimane dall'impianto.

**fig. 2** Emovitreo dopo impianto intravitreale.

glaucomatosa (combinazione di beta-bloccanti e dorzolamide due volte al dì) in tutti i pazienti. Fra gli eventi avversi oculari, va segnalata la comparsa di emovitreo (Fig. 2), il giorno dopo l'impianto, in un paziente che era in trattamento con anticoagulanti orali; l'emovitreo si è risolto dopo un mese con miglioramento dell'acuità visiva e risoluzione dell'edema maculare. Un altro paziente ha sviluppato una minima emorragia sottocongiuntivale che si è risolta spontaneamente una settimana dopo la procedura chirurgica. Tutti i nostri pazienti erano stati precedentemente sottoposti a terapia immunosoppressiva sistemica e corticosteroidi a causa delle patologie autoimmuni associate oppure a causa

dell'uveite cronica recidivante, prima di essere sottoposti all'impianto. Per tre dei nostri pazienti è stato possibile ridurre il dosaggio quotidiano di corticosteroidi grazie al trattamento con l'impianto intravitreale di desametasone.

## DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato che l'impianto intravitreale a rilascio di desametasone da 0,7 mg può essere considerato come un efficace trattamento adiuvante in pazienti con uveite cronica resistente a trattamento anti-infiammatorio convenzionale. Prima dell'iniezione intravitreale, i nostri pazienti erano stati trattati con diversi steroidi sistemici e/o farmaci immunosoppressori ed iniezioni pericoculari di steroidi. Nonostante queste differenti strategie di trattamento, i nostri pazienti avevano presentato delle recidive di infiammazione intraoculare sotto forma di edema maculare, vitreite o vasculite retinica. A questi pazienti è stato offerto l'impianto intravitreale a rilascio di desametasone da 0,7 mg come trattamento adiuvante.

Tutti i pazienti hanno mostrato riduzione dell'attività di malattia e un miglioramento dell'acuità visiva in seguito all'impianto intravitreale a rilascio di desametasone. Tra i 14 occhi trattati, c'è stato un miglioramento medio dal valore di base dell'acuità visiva di 3.3 linee al termine del follow up (range 0-6 linee).

Abbiamo osservato una riduzione rispetto al valore di base dello spessore retinico centrale misurato con OCT nei nostri pazienti con edema maculare; la riduzione dello spessore maculare è stata estremamente rapida e visibile attorno alla seconda settimana dal trattamento. Questi dati sono in accordo con altre serie presenti in letteratura<sup>11-13</sup>.

Tra i nostri pazienti trattati, nessuno ha necessitato di una terapia chirurgica o laser per glaucoma, analogamente ai risultati di altri studi più ampi presenti in letteratura<sup>11,15</sup>. Lo sviluppo di cataratta non è stato osservato nel nostro limitato gruppo di pazienti, benché questa complicanza sia stata riportata in circa il 15% degli occhi trattati con impianto intravitreale a rilascio di desametasone<sup>9-13</sup>.

Tutti i nostri pazienti hanno mantenuto la terapia immunosoppressiva sistemica in seguito all'impianto a rilascio di desametasone e in 3 pazienti, siamo stati in grado di ridurre la terapia steroidea sistemica dopo l'impianto. Nel paziente numero 3 affetto da coroidite serpiginosa, che ha ricevuto 3 impianti consecutivi in entrambi gli occhi, la principale indicazione per l'impianto è stata rappresentata dalla necessità di ridurre la terapia steroidea a causa di importanti collaterali ad essa correlati.

In questo studio abbiamo dimostrato che l'impianto intravitreale a rilascio di desametasone può essere un efficace trattamento adiuvante per ridurre l'infiammazione intraoculare in pazienti con uveite recidivante già in terapia sistemica immunosoppressiva. I pazienti con uveite e patologie infiammatorie intraoculari hanno grande necessità di farmaci efficaci che non solo eliminino l'infiammazione e prevengano le recidive, ma che proteggano anche i pazienti da potenziali effetti collaterali della terapia sistemica.

Nei pazienti con uveite posteriore recidivante ed importante calo visivo che richiedono una rapida risoluzione della vitreite o dell'edema maculare, l'impianto intravitreale a rilascio di corticosteroidi può rappresentare un'efficace alternativa terapeutica rispetto all'aumento della terapia immunosoppressiva sistemica. Tuttavia bisogna ricordare che la selezione del paziente prima di inserire un impianto intraoculare a rilascio di corticosteroidi è importante; questo consiglio vale non soltanto per gli specialisti di uveite ma anche per gli oftalmologi generali e coloro che non hanno una pratica quotidiana coi pazienti uveitici.

È di importanza fondamentale quindi escludere cause infettive associate alle uveiti (in particolare forme virali che possono provocare retiniti fulminanti), e le sindromi masquerade (linfoma intraoculare) la cui diagnosi errata produrrebbe effetti disastrosi con perdita permanente della visione. Particolare cautela va anche posta per i pazienti con ipertono oculare persistente all'impianto che non sono quindi candidati ideali a ricevere tale

terapia. La valutazione accurata dei rischi-benefici per la sospensione di una terapia anti-coagulante in un paziente con patologia cardiovascolare associata all'uveite è consigliata prima di effettuare un impianto per evitare sanguinamenti prolungati.

In conclusione, questo sistema di rilascio di desametasone sembra essere un nuovo e promettente approccio al trattamento dell'uveite recidivante che si aggiunge all'"armamentario terapeutico" per la gestione del paziente con uveite non infettiva. Ulteriori studi clinici randomizzati saranno sicuramente necessari per determinare l'efficacia relativa ed i profili di sicurezza tra i differenti tipi di uveite e per determinare gli effetti a lungo termine dell'utilizzo ripetuto dell'impianto a rilascio di desametasone nel trattamento delle uveiti recidivanti.

## RIASSUNTO

*Obiettivo dello studio: descrivere la nostra esperienza di trattamento di casi gravi di uveiti posteriori su dodici pazienti con uveite posteriore non infettiva cronica, trattati con impianto intravitale a lento rilascio di desametasone 0,7 mg.*

*Procedure: questo studio retrospettivo, è stato condotto in accordo con i principi della Dichiarazione di Helsinki ed è stato ottenuto il consenso informato da ogni paziente.*

*I pazienti inclusi nello studio avevano mostrato un controllo inadeguato dell'infiammazione intraoculare e presentavano una recidiva di uveite posteriore (edema maculare, coroidite, vitreite, vasculite retinica) nonostante l'utilizzo della terapia*

*immunosoppressiva sistemica (farmaci convenzionali e biologici) e della terapia corticosteroidica perioculare.*

*Outcome primari: riduzione nel grado di attività di uveite (torbidità vitreale), miglioramento dell'acuità visiva, riduzione dello spessore maculare, riduzione della terapia steroidea e/o immunosoppressiva associata, presenza di eventi avversi.*

*Risultati: riduzione nel grado di attività di uveite (torbidità vitreale), in tutti i pazienti trattati con impianto intravitale a lento rilascio di desametasone 0,7 mg.*

*Il tempo medio di follow up dopo l'impianto è stato di 9 mesi.*

*La migliore acuità visiva corretta è passata da 20/80 a 20/40 alla fine del follow-up. Lo spessore centrale della retina è migliorato da 496 $\mu$  a 226  $\mu$ .*

*Eventi avversi: 3 occhi con incremento della pressione intraoculare, un'emorragia del vitreo e un'emorragia sottocongiuntivale. Per tre pazienti è stato possibile ridurre il dosaggio quotidiano di corticosteroidi grazie al trattamento con l'impianto intravitale di desametasone.*

*Conclusioni: l'impianto intravitale a lento rilascio di desametasone 0,7 mg sembra essere un nuovo e promettente approccio al trattamento dell'uveite recidivante che si aggiunge all'"armamentario terapeutico" per la gestione del paziente con uveite posteriore non infettiva.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. *The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey.* Br J Ophthalmol **80**: 844-848, 1996
2. Nussenblatt RB. *The natural history of uveitis.* Int Ophthalmology **14**: 303-308, 1990



3. Sherif Z, Pleyer U. *Corticosteroids in ophthalmology: past-present-future*. *Ophthalmologica* **216** :305-315, 2002
4. Taylor SR, Isa H, Joshi L, Lightman S. *New developments in corticosteroid therapy for uveitis*. *Ophthalmologica* **224**: 46-53, 2010
5. Cunningham ET Jr, Wender JD. *Practical approach to the use of corticosteroids in patients with uveitis*. *Can J Ophthalmol* **45**: 352-358, 2010
6. Edelman JL. *Differentiating intraocular glucocorticoids*. *Ophthalmologica* **224**: 25-30, 2010
7. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, Pearson PA, Comstock TL. *Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant :three-year clinical trial results*. *Arch Ophthalmol* **126**: 1191-1201, 2008
8. Ghosn CR, Li Y, Orilla WC, Lin T, Wheeler L, Burke JA, Robinson MR, Whitcup SM. *Treatment of experimental anterior and intermediate uveitis by a dexamethasone intravitreal implant*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**: 2917-2923, 2011
9. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM. *Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results*. *Ophthalmology* **118**: 2453-2460, 2011
10. Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, Kuppermann BD, Wong TY, Mitchell P, Whitcup SM, Kowalski JW. *Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant*. *Ophthalmology* **119**: 1190-1198, 2012
11. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, Li XY, Cui H, Whitcup SM. *Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis*. *Arch Ophthalmol* **129**: 545-553, 2011
12. Myung JS, Aaker GD, Kiss S. *Treatment of noninfectious posterior uveitis with dexamethasone intravitreal implant*. *Clin Ophthalmol* **4**: 1423-1426, 2010
13. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM. *Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome*. *Am J Ophthalmol* **147**: 1048-1054, 2009
14. The standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group. *Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first International workshop*. *Am J Ophthalmol* **140**: 509-516, 2005
15. Saraiya NV, Patel SS, Goldstein DA. *A report of high intraocular pressure with the dexamethasone intravitreal implant*. *Arch Ophthalmol* **129**: 1638-1639, 2011
16. Miserocchi E, Modorati G, Pastore MR, Bandello F. *Dexamethasone intravitreal implant: an effective adjunctive treatment for recalcitrant noninfectious uveitis*. *Ophthalmologica* **228**(4): 229-323, 2012