Brolucizumab
Brolucizumab

M. Latasiewicz, C. Barnés

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):257-262
doi: 10.18176/annalsoftal.0076

Resumen

El edema macular diabético (EMD) es una complicación importante de la retinopatía diabética que amenaza la visión. Su prevalencia continúa aumentando a nivel mundial, lo que supone un importante desafío socioeconómico. El abordaje terapéutico del EMD ha evolucionado desde la fotocoagulación con láser hacia la terapia con inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF), que actualmente constituye el tratamiento de primera línea establecido. Brolucizumab, un fragmento de anticuerpo monocatenario humanizado de 26 kDa, fue desarrollado para administrar una alta concentración molar del fármaco con una mayor penetración tisular. Ensayos clínicos pivotales de fase III, incluidos KITE, KESTREL y KINGFISHER, han demostrado que brolucizumab no es inferior a aflibercept en términos de ganancia de agudeza visual, al tiempo que ofrece mejores resultados anatómicos, caracterizados por una mayor reducción del grosor foveal central y una resolución más rápida del fluido. La evidencia en vida real, como la del estudio BRADIR y diversas series clínicas observacionales, respalda además su eficacia en casos recalcitrantes, y sugiere el potencial de suspensión del tratamiento a largo plazo en pacientes estables. Aunque la inflamación intraocular sigue siendo una preocupación en cuanto a la seguridad, las tasas de incidencia en los ensayos de EMD fueron, en general, inferiores a las descritas en la degeneración macular asociada a la edad neovascular. Este artículo sintetiza el panorama actual, tanto clínico como en vida real, del uso de brolucizumab en el manejo del EMD.

Palabras clave: Brolucizumab. Edema macular diabético. Estudios en vida real.

Resum

L'edema macular diabètic (EMD) és una complicació important de la retinopatia diabètica que amenaça la visió. La seva prevalença continua augmentant a escala mundial, fet que suposa un important repte socioeconòmic. L'abordatge terapèutic de l'EMD ha evolucionat des de la fotocoagulació amb làser cap a la teràpia amb anti-factor de creixement endotelial vascular (VEGF), que actualment constitueix el tractament de primera línia establert. Brolucizumab, un fragment d'anticòs monocatenari humanitzat de 26 kDa, va ser desenvolupat per administrar una alta concentració molar del fàrmac amb una major penetració tissular. Assaigs clínics pivotals de fase III, incloent KITE, KESTREL i KINGFISHER, han demostrat que brolucizumab no és inferior a aflibercept en termes de guany d'agudesa visual, alhora que ofereix millors resultats anatòmics, caracteritzats per una major reducció del gruix foveal central i una resolució més ràpida del fluid.
L'evidència en vida real, com la de l'estudi BRADIR i diverses sèries clíniques observacionals, també dona suport a la seva eficàcia en casos recalcitrants i suggereix el potencial de suspensió del tractament a llarg termini en pacients estables. Tot i que la inflamació intraocular continua sent una preocupació pel que fa a la seguretat, les taxes d'incidència en els assaigs d'EMD van ser, en general, inferiors a les descrites en la degeneració macular associada a l'edat neovascular. Aquest article sintetitza el panorama actual, tant clínic com en vida real, de l'ús de brolucizumab en el maneig de l'EMD.

Paraules clau: Brolucizumab. Edema macular diabètic. Estudis en vida real.

Abstract

Diabetic macular edema (DME) is a major vision-threatening complication of diabetic retinopathy. Its prevalence continues to rise globally, posing significant socio-economic challenges. The treatment paradigm for DME has shifted from laser photocoagulation to anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy, which is now the established first-line intervention. Brolucizumab, a 26 kDa humanized single-chain antibody fragment, was developed to deliver a high molar concentration of drug with enhanced tissue penetration. Pivotal phase III clinical trials, including KITE, KESTREL, and KINGFISHER, have demonstrated that brolucizumab is non-inferior to aflibercept in visual acuity gains while providing superior anatomical outcomes, characterized by greater central foveal thickness reduction and faster fluid resolution.
Real-world evidence such as the BRADIR study and clinical observational series further supports its efficacy in recalcitrant cases and suggests potential for long-term treatment cessation in stable patients. While intraocular inflammation remains a safety concern, incidence rates in DME trials were generally lower than those reported in neovascular age-related macular degeneration. This article synthesizes the current clinical and real-world landscape of brolucizumab in DME management.

Keywords: Brolucizumab. Diabetic macular edema. Real-world studies.

5.3. Brolucizumab
Brolucizumab

M. Latasiewicz[1,2], C. Barnés[1,3]

[1]Servei d'Oftalmologia. Consorci Sanitari Integral. Barcelona. España. [2]Department of Ophthalmology. Buckinghamshire Healthcare NHS Trust. Stoke Mandeville Hospital. Aylesbury. Reino Unido. [3]Hospital Universitari Dexeus. Barcelona. España.

Correspondencia:
Marta Latasiewicz
E-mail: mjlatasiewicz@csi.cat

Introducción

El EMD se produce como consecuencia de la alteración de la barrera hematorretiniana, lo que provoca acumulación de líquido intrarretiniano y subretiniano y, en consecuencia, pérdida visual. Continúa siendo una de las principales causas de discapacidad visual en la población en edad laboral. El tratamiento estándar consiste en la administración intravítrea periódica de fármacos anti-VEGF para reducir la permeabilidad vascular. Sin embargo, la elevada carga terapéutica asociada a las inyecciones frecuentes suele provocar una mala adherencia y resultados subóptimos en la práctica clínica real[1].

Brolucizumab (RTH258) representa una evolución estructural dentro de la terapia anti-VEGF[2]. Como fragmento variable monocatenario humanizado, posee un bajo peso molecular de 26 kDa, significativamente menor que los 115 kDa de aflibercept o los 148 kDa de bevacizumab[2]. Esta estructura compacta permite administrar 6 mg del fármaco en un volumen estándar de 0,05 mL, proporcionando una dosis molar aproximadamente 12 veces superior a la de aflibercept. Esta alta concentración molar está diseñada para aumentar la duración de acción y potenciar el efecto de "secado" retiniano[3].

Resultados de los ensayos clínicos

La Tabla 1 resume los principales ensayos clínicos de brolucizumab en EMD. La eficacia y seguridad de brolucizumab se establecieron principalmente a través de los ensayos de fase III KESTREL y KITE[4]. Estos estudios compararon brolucizumab 6 mg frente a aflibercept 2 mg en pacientes *naïve*. Los estudios KITE y KESTREL demostraron que, a las 52 semanas, brolucizumab fue no inferior a aflibercept en el cambio medio de mejor agudeza visual corregida (BCVA, *best corrected visual acuity*) respecto al basal[4]. Más importante aún, brolucizumab mostró una superioridad anatómica, con mejoras significativas en el grosor foveal central (CFT, *central foveal thickness*) y un mayor porcentaje de ojos con mácula libre de fluido. Los datos a 100 semanas confirmaron la durabilidad de estos resultados, con más de la mitad de los pacientes tratados con brolucizumab manteniendo intervalos de dosificación de 12 o 16 semanas[5].

Tabla 1. Comparación de resultados entre los principales ensayos clínicos y estudios de vida real con aflibercept 2 mg en edema macular diabético.

Ensayo/referencia	Agentes evaluados	Hallazgos principales
KITE/KESTREL[4,5] PMID: 35038415 PMID: 37460036	Brolucizumab (6 mg) frente a aflibercept (2 mg)	No inferioridad en BCVA; superior reducción del CFT y resolución del fluido[4,5]
KINGFISHER[6,7] PMID: 37971723 PMID: 40500587	Brolucizumab frente a aflibercept (cada cuatro semanas)	No inferioridad en BCVA; mayor proporción de ojos libres de fluido a las 52 semanas[6]. La mejoría fue independiente del tratamiento previo[7]

BCVA: mejor agudeza visual corregida; CFT: grosor foveal central.

El ensayo KINGFISHER fue un estudio comparativo directo que evaluó brolucizumab 6 mg frente a aflibercept 2 mg administrados cada cuatro semanas. Brolucizumab alcanzó el objetivo primario de no inferioridad en BCVA, mostrando una mejoría de 12,2 letras frente a 11,0 letras con aflibercept. También se volvió a demostrar superioridad anatómica: el 41,6 % de los ojos tratados con brolucizumab estaban libres de fluido en la semana 52, comparado con el 22,2 % del grupo aflibercept (p <0,001). La reducción media del CFT también fue significativamente mayor con brolucizumab (–237,8 µm) que con aflibercept (–196,5 µm)[6]. Un análisis *post hoc* reveló que la eficacia de brolucizumab era independiente de la exposición previa a anti-VEGF[7].

Resultados en vida real

Los datos en vida real aportan información fundamental sobre el comportamiento de brolucizumab en poblaciones heterogéneas, especialmente en pacientes con enfermedad recalcitrante que han fracasado con otras terapias. Un resumen de estos estudios se presenta en la Tabla 2.

Se han observado mejoras estructurales y funcionales significativas tras una única dosis, tanto en pacientes *naïve* como resistentes al tratamiento, como demostraron Bragança *et al.*[8]. El estudio prospectivo japonés AFI (*Anterior Flare Intensity*) utilizó fotometría de *flare* para monitorizar inflamación subclínica. En ojos fáquicos, el AFI disminuyó significativamente seis semanas después de la inyección de brolucizumab, correlacionándose con una reducción del grosor retiniano. Estos hallazgos sugieren que, además de reducir la permeabilidad vascular, brolucizumab podría contribuir a estabilizar la barrera hematoacuosa en este tipo de ojos[9].

Los beneficios anatómicos y funcionales de brolucizumab en EMD recalcitrante, junto con su capacidad para prolongar los intervalos terapéuticos, se han demostrado en varios estudios adicionales[10-12]. En un estudio en vida real realizado en Japón con 56 ojos,

Tabla 2. Resumen de estudios observacionales y en vida real de brolucizumab en edema macular diabético.

Ensayo/referencia	Diseño del estudio	Población	Hallazgos principales
Bragança *et al.*[8] PMID: 38344619	Análisis retrospectivo tras dosis única de brolucizumab	59 ojos *naïve* y EMD con necesidad de inyecciones frecuentes/Portugal	Mejoría anatómica y funcional sin problemas de seguridad
Flare Study[9] PMID: 38217767	Análisis prospectivo multicéntrico tras dosis única de brolucizumab	37 ojos con EMD/Japón	Reducción del AFI en ojos fáquicos; sin casos de inflamación intraocular[9]
Hirano *et al.*[10] PMID: 40500587	Retrospectivo: brolucizumab	56 ojos con EMD/Japón	Reducción del CFT y mejoría a largo plazo con una media de 3,8 inyecciones/año. Tasa de inflamación intraocular del 7,4%[10]
Hansraj *et al.*[11] PMID: 41029784	Prospectivo: brolucizumab	19 ojos con EMD recalcitrante/India	Reducción del CFT y aumento del intervalo medio entre inyecciones. Tasa de inflamación intraocular del 5,2%[11]
Pastore *et al.*[12] PMID: 39767218	Retrospectivo: brolucizumab	EMD previamente tratado/Italia	Mejoría anatómica y funcional; 64% de pacientes en tratamiento cada 12 semanas tras cinco inyecciones[12]
BRADIR *Study*[13](Chakraborty *et al.*) PMID: 39263686	Retrospectivo unicéntrico: brolucizumab frente a aflibercept	58 ojos con EMD recalcitrante/India	Mayor efecto secante y menos inyecciones con brolucizumab[13]
Rübsam *et al.*[14] PMID: 38542043	Prospectivo observacional: brolucizumab frente a aflibercept	35 ojos *naïve* y refractarios/Alemania	
Chakraborty *et al.*[15] PMID: 39429440	Retrospectivo: brolucizumab frente a implante de dexametasona (Ozurdex®)	40 ojos con EMD y puntos hiperreflectivos intrarretinianos/India	Ambos tratamientos mejoraron visión y CFT, aunque Ozurdex® mostró una posible superioridad con menos intervenciones[15]
KITE *Case*[16] Series PMID: 38541760	Análisis posterior al ensayo y serie de casos	Pacientes con EMD tras ensayo clínico	El 75% de los pacientes suspendieron el tratamiento durante más de 36 meses[16]

AFI: (estudio prospectivo japonés) *Anterior Flare Intensity*; BCVA: mejor agudeza visual corregida; CFT: grosor foveal central; EMD: edema macular diabético.

se observaron mejoras mantenidas de la BCVA y reducciones del CFT, con una media de 3,8 inyecciones anuales. Sin embargo, se notificó una tasa relevante de inflamación intraocular del 7,1%[10].

Los estudios comparativos frente a aflibercept han confirmado la no inferioridad funcional observada en los ensayos clínicos, así como una mayor eficacia para conseguir y mantener la sequedad macular durante periodos más prolongados. El estudio BRADIR, un análisis retrospectivo en vida real realizado en India sobre EMD recalcitrante, mostró que a las 52 semanas el 76,67% de los ojos cambiados a brolucizumab alcanzaron sequedad macular completa, frente al 50% en el grupo aflibercept ($p = 0,036$). Además, el número medio de inyecciones fue menor en el grupo de brolucizumab (3,93 frente a 4,75), indicando una menor carga terapéutica[13].

Rübsam *et al*. evaluaron tanto pacientes *naïve* como refractarios en un estudio prospectivo de 35 ojos aleatorizados para recibir brolucizumab o aflibercept. Se obtuvieron mejoras anatómicas y funcionales en todos los grupos; sin embargo, los intervalos de tratamiento fueron más largos con brolucizumab a las 36 semanas. En el grupo *naïve*, el intervalo medio fue de 11,3 semanas con brolucizumab frente a 6,5 semanas con aflibercept, mientras que en el grupo recalcitrante fue de 9,3 frente a 5,3 semanas, respectivamente[14].

Un estudio retrospectivo que comparó brolucizumab con el implante de dexametasona (Ozurdex®) en 40 ojos con EMD y puntos hiperreflectivos intrarretinianos mostró que ambos tratamientos mejoraban la visión y reducían el CFT. Sin embargo, el implante de dexametasona mostró una posible superioridad, requiriendo menos inyecciones e intervenciones adicionales[15].

Además, los estudios sobre suspensión terapéutica han demostrado que, en el seguimiento a largo plazo de pacientes del ensayo KITE, tres de cada cuatro pacientes consiguieron un control suficientemente estable como para interrumpir el tratamiento durante más de 36 meses tras la finalización del estudio[16]. Este hallazgo sugiere que el potente efecto secante de brolucizumab podría permitir periodos prolongados libres de enfermedad en un subgrupo de pacientes.

Discusión

Los datos disponibles, tanto procedentes de ensayos clínicos como de práctica clínica real, posicionan de forma consistente a brolucizumab como el anti-VEGF con mayor eficacia anatómica en el tratamiento del edema macular diabético. Su capacidad para conseguir una resolución más completa del fluido intrarretiniano y subretiniano, en comparación con aflibercept 2 mg, constituye su principal ventaja diferencial[4-6].

Sin embargo, esta superioridad anatómica no se traduce en beneficios adicionales en agudeza visual, lo que limita su impacto funcional[4,6]. Esta disociación entre resultados anatómicos y visuales, junto con su perfil de seguridad, ha condicionado su posicionamiento actual, alejándolo del uso en primera línea.

Al mismo tiempo, la aparición de nuevas estrategias terapéuticas ha redefinido el algoritmo de tratamiento. Aflibercept 8 mg ha demostrado una mayor durabilidad manteniendo eficacia funcional y anatómica, mientras que faricimab introduce un enfoque dual dirigido tanto a la permeabilidad como a la estabilidad vascular. Estas alternativas ofrecen un equilibrio más favorable entre eficacia, duración y seguridad en pacientes *naïve*. Sin embargo, todavía faltan estudios comparativos entre brolucizumab y estos nuevos agentes.

En este contexto, el papel de brolucizumab se está redefiniendo como estrategia de intensificación terapéutica. Su elevada potencia anatómica lo convierte en una opción especialmente útil en pacientes con EMD persistente o recalcitrante, en quienes no se ha logrado una resolución completa del fluido con otros tratamientos[8,10-12]. En estos casos, puede contribuir a mejorar el control estructural de la enfermedad y facilitar la ampliación de los intervalos terapéuticos[5,10,13].

No obstante, su utilización debe valorarse frente a su perfil de seguridad. El riesgo de inflamación intraocular, vasculitis retiniana y oclusión vascular, aunque infrecuente, obliga a una cuidadosa selección de pacientes y a una monitorización estrecha[17-23]. Esta consideración es clave en la toma de decisiones clínicas y refuerza su papel como tratamiento para situaciones específicas más que como opción generalizada.

En conjunto, el manejo actual del EMD se orienta hacia una estrategia individualizada, en la que la elección del tratamiento depende no solo de la eficacia, sino también de la durabilidad, la seguridad y las características del paciente. En este contexto, brolucizumab mantiene un papel relevante como opción de rescate o intensificación en casos seleccionados.

Conclusiones

Brolucizumab es un anti-VEGF de alta potencia con clara superioridad anatómica frente a aflibercept, aunque con resultados visuales comparables[4-6]. Su capacidad para lograr una resolución más completa del fluido macular y ampliar los intervalos de tratamiento lo convierten en una opción eficaz en el manejo del edema macular diabético.

La evidencia en vida real respalda su utilidad, especialmente en pacientes con enfermedad recalcitrante, en quienes puede mejorar el control estructural y reducir la carga terapéutica[10-13]. Sin embargo, su perfil de seguridad exige un uso cuidadoso. El riesgo de inflamación intraocular y eventos vasculares retinianos requiere una adecuada selección de pacientes y un seguimiento estrecho[17-23].

En el contexto terapéutico actual, con la disponibilidad de alternativas como faricimab y aflibercept a dosis altas, brolucizumab no se considera un tratamiento de primera línea, sino más bien una herramienta de intensificación en pacientes seleccionados. Su principal valor reside en su capacidad para optimizar el control anatómico en casos complejos, dentro de una estrategia terapéutica personalizada.

Puntos clave

- Brolucizumab ofrece mayor eficacia anatómica que aflibercept, logrando mejor resolución del fluido y permitiendo intervalos de tratamiento más amplios, con resultados visuales similares.
- En la práctica real, es especialmente útil en casos recalcitrantes, al mejorar el control estructural y reducir la carga terapéutica, aunque requiere precaución por su perfil de seguridad.
- No es de primera línea, sino una opción de intensificación en pacientes seleccionados, destacando por su papel en el control anatómico de casos complejos dentro de un enfoque personalizado.

Bibliografía

1. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4(6):151-69.
2. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R, Bandello F, *et al*. Single-Chain antibody fragment VEGF Inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: a randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080-9.
3. Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, Verma R, Clemens A, Holz FG. Brolucizumab: a newly developed anti-VEGF molecule for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2021;244(2):93-101.
4. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Escobar Barranco JJ, Figueira J, Souied E, *et al*. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2022;238:157-72.
5. Wykoff CC, Garweg JG, Regillo C, Souied E, Wolf S, Dhoot DS, *et al*. KESTREL and KITE phase 3 studies: 100-week results with brolucizumab in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2024;260:70-83.
6. Singh RP, Barakat MR, Ip MS, Wykoff CC, Eichenbaum DA, Josh S, *et al*. Efficacy and Safety of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema: The KINGFISHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(12):1152-60.
7. Ip M, Chaudhary V, He F, Bouillaud E, Kim Y, Igwe F, *et al*. Brolucizumab for Diabetic Macular Edema in Participants with/without prior Anti-VEGF Exposure: KINGFISHER Study Post Hoc Analysis. *Ophthalmol Retina*. 2026:10(4):394-402.
8. Bragança F, Ferreira A, Leite J, Coelho J, Borges T, Caiado F, *et al*. Real-World Experience With Brolucizumab 6 mg for Diabetic Macular Edema. *Cureus*. 2024;16(1):e52176.
9. Ichihashi Y, Takamura Y, Hirano T, Shimura M, Yoneda K, Konno K, *et al*. Flare levels after intravitreal injection of brolucizumab for diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(6):1745-53.
10. Hirano T, Chiku Y, Hoshiyama K, Takahashi Y, Ito S, Murata T. Real-world outcomes, including intraocular inflammation, after intravitreal brolucizumab for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol*. 2025;69(5):724-73.
11. Hansraj S, Narula R, Raval VR, Narayanan R, Tyagi M. Real world outcomes of intravitreal brolucizumab for persistent diabetic macular edema. *Int J Retina Vitreous*. 2025;11(1):101.
12. Pastore MR, Milan S, Gouigoux S, Colombo O, Rinaldi S, Cirigliano G, *et al*. Brolucizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema: An Optical Coherence Tomography-Based Analysis. *Diagnostics*. 2024;14(24):2858.
13. Chakraborty D, Sharma A, Mondal S, Sheth J, Sinha TK, Boral S, *et al*. Brolucizumab versus aflibercept for recalcitrant diabetic macular edema in Indian real-world scenario – The BRADIR study. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2024;36:102152.
14. Rübsam A, Hössl L, Rau S, Böker A, Zeitz O, Joussen AM. Real-World Experience with Brolucizumab Compared to Aflibercept in Treatment-Naïve and Therapy-Refractory Patients with Diabetic Macular Edema. *J Clin Med*. 2024;13(6):1819.
15. Chakraborty S, Sheth JU. Comparative Analysis of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) and Brolucizumab Injection in the

Treatment of Diabetic Macular Edema with Hyperreflective Intraretinal Dots: A Retrospective Study. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:2897-905.

16. Garweg JG, Steinhauer S. Sustained Disease Control in DME Patients upon Treatment Cessation with Brolucizumab. *J Clin Med*. 2024;13(6):1534.
17. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, *et al*. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.
18. Khanani AM, Brown DM, Jaffe GJ, Wykoff CC, Adiguzel E, Wong R, *et al*. MERLIN: phase 3a, multicenter, randomized, double-masked trial of brolucizumab in participants with neovascular age-related macular degeneration and persistent retinal fluid. *Ophthalmology*. 2022;129(9):974-85.
19. Jain A, Chea S, Matsumiya W, Halim MS, Yaşar Ç, Kuang G, *et al*. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100687.
20. Haug SJ, Hien DL, Uludag G, Ngoc TTT, Lajevardi S, Halim MS, *et al*. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolucizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100680.
21. Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, Freund KB, Walter SD, John V, *et al*. Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1345-59.
22. Kataoka K, Horiguchi E, Kawano K, Ushida H, Nakano Y, Ito Y, *et al*. Three cases of brolucizumab-associated retinal vasculitis treated with systemic and local steroid therapy. *Jpn J Ophthalmol*. 2021;65(2):199-207.
23. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, *et al*. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.