

视网膜静脉阻塞并发黄斑水肿的联合药物治疗进展

李果^{1*}, 陈颖^{1*}, 严宏²

引用:李果,陈颖,严宏. 视网膜静脉阻塞并发黄斑水肿的联合药物治疗进展.国际眼科杂志 2019;19(2):252-255

作者单位:¹(400016)中国重庆市,重庆医科大学附属第一医院眼科;²(710004)中国陕西省西安市第四医院 陕西省眼科医院 西安交通大学医学院附属广仁医院

*:李果和陈颖对本文贡献一致。

作者简介:李果,女,在读硕士研究生,研究方向:白内障;陈颖,女,毕业于中山大学中山眼科中心,博士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:严宏,男,教授,主任医师,研究方向:白内障. yan2128ts@hotmail.com

收稿日期:2018-11-22 修回日期:2018-12-25

摘要

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是除糖尿病视网膜病变外最常见的视网膜血管疾病,黄斑水肿(macular edema, ME)是RVO的常见并发症,是导致视力下降的主要原因。黄斑水肿的产生被认为与静脉阻塞以后缺血缺氧诱导的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)以及炎症因素导致的血-视网膜屏障破坏相关,因此目前临床上主要采用玻璃体腔内注射抗VEGF药物或皮质类固醇药物的治疗方式。由于这两种药物作用机制、药效持续时间、不良反应以及价格等方面各有不同,已有多个联合两类药物治疗RVO并发ME的研究报道。本文就联合用药的疗效、注射次数及使用过程中的相关注意事项等方面作一简短综述。

关键词:视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;药物治疗;联合治疗
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.15

Combination pharmacotherapy for macular edema associated with retinal vein occlusion

Guo Li^{1*}, Ying Chen^{1*}, Hong Yan²

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ²Xi'an No. 4 Hospital, Ophthalmologic Hospital of Shaanxi Province, Guangren Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Co-first authors: Guo Li and Ying Chen.

Correspondence to: Hong Yan. Xi'an No. 4 Hospital, Ophthalmologic Hospital of Shaanxi Province, Guangren Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. yan2128ts@hotmail.com

Received:2018-11-22 Accepted:2018-12-25

Abstract

• Retinal vein occlusion (RVO) is the most prevalent retinal vascular disease except for diabetic retinopathy. Macular edema (ME) is a common complication of RVO which is the major causation of vision loss. The pathogenesis of ME is associated with vascular endothelial growth factor (VEGF) which induced by ischemia and hypoxia after venous obstruction and destruction of blood-retinal barrier caused by inflammation. Therefore, intravitreal injection of anti-VEGF medications or corticosteroids is the most common in the clinical treatment. Due to the two medicines have different react mechanism, duration of efficacy, side effects, and prices etc. There are several researches reported that the combination of two medications in order to treat ME secondary to RVO. This essay is a brief overview of the combination therapies' efficacy, the time of injections and relevant precautions during the therapy process.

• KEYWORDS: retinal vein occlusion; macular edema; pharmacotherapy; combination therapy

Citation: Li G, Chen Y, Yan H. Combination pharmacotherapy for macular edema associated with retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(2):252-255

0 引言

视网膜静脉阻塞根据阻塞的静脉不同,可以分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)。CRVO的主要眼底表现包括视网膜静脉迂曲、扩张,弥漫性视网膜出血及棉绒斑,视盘水肿伴散在出血。可分为非缺血型和缺血型。BRVO的眼底表现包括受累分支静脉迂曲、扩张,相应视网膜区域的出血及棉绒斑。ME是RVO最常见的并发症,也是导致患者视力下降的主要因素。ME的发生机制目前尚不完全明确,根据玻璃体腔检测出异常高表达的细胞因子(VEGF, IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, eotaxin, G-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 β , TNF- α),可以认为缺血缺氧诱导的VEGF和多种促炎细胞因子是ME的主要因素^[1-2]。这些细胞因子共同作用于视网膜血管屏障,导致血管通透性增加,血液成份漏出。

1 RVO 并发 ME 的药物治疗

RVO 并发 ME 的传统治疗方式为激光治疗,但仅对 BRVO 有效,对 CRVO 无效。目前的主要治疗措施为玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物或皮质类固醇激素以减轻 ME, 治疗效果优于激光。

1.1 抗 VEGF 药物 目前抗 VEGF 药物已经成为了临床上用于治疗 RVO 黄斑水肿的首选药物之一。其药理作用

被认为是通过与 VEGF 结合,从而降低血管通透性以减轻 ME。此类药物起效快,半衰期短,在玻璃体腔维持时间约 2~3wk^[3],需要频繁地给药^[4-5]。常用抗 VEGF 药物如下:

1.1.1 雷珠单抗 雷珠单抗是一种 48kDa 的重组人-鼠单克隆免疫球蛋白 G1 抗体片段,能与所有类型的 VEGF-A 结合,是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的用于治疗继发于 RVO 的黄斑水肿的抗 VEGF 药物。Campochiaro 等^[5]与 Brown 等^[6]证实对于继发 RVO 的黄斑水肿,与假注射相比,雷珠单抗显著改善患者视力以及恢复黄斑解剖结构。

1.1.2 贝伐单抗 贝伐单抗是一种 149kDa、全长的人源化单克隆免疫球蛋白 G1 抗体,能结合 VEGF-A 的所有亚型。但贝伐单抗主要抗肿瘤治疗,目前仍未获批准用于眼内玻璃体腔注射,但由于其价格低廉,临床上也用于治疗 ME。

1.1.3 阿柏西普 阿柏西普分子量 115kDa,是由 VEGF 受体 1 和 2 的细胞外结合域融合到人免疫球蛋白 G1 的 Fc 域上的重组融合蛋白,除了对 VEGF 有竞争抑制作用外,还能与胎盘生长因子(placenta growth factor, PlGF)1 和 2 结合。被 FDA 批准用于治疗 RVO 黄斑水肿。

1.1.4 康柏西普 康柏西普分子量 143kDa,是一种由中国仓鼠卵巢细胞表达系统产生的人源化的重组融合蛋白,即 VEGFR-1 的第二 Ig 样结构域和 VEGFR-2 的第三和第四 Ig 样结构域,与人 IgG1 的 Fc 部分融合形成。是一种可溶性的受体诱饵,可阻断 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 和 PlGF 的所有亚型,结合 VEGF 的亲和力高^[7]。

1.2 皮质类固醇激素 皮质类固醇激素被认为通过稳定血管通透性、调节炎症介质以及间接抑制 VEGF 而减轻黄斑水肿。

1.2.1 曲安奈德 曲安奈德是在临床上最早且广泛用于玻璃体腔注射的皮质类固醇激素,其在玻璃体腔持续的时间能达到 140±17d^[8]。Scott 等^[9]和 Ip 等^[10]提出,相比假注射和激光术,玻璃体腔内注射曲安奈德能够改善 RVO 患者视力。

1.2.2 地塞米松缓释植入物 地塞米松缓释植入物包含地塞米松 0.7mg,植入玻璃体腔后依靠其缓释装置可持续释放地塞米松长达 3~6mo。Haller 等^[11]提出,相比假注射,地塞米松缓释植入物显著提高 RVO 患者的视力,是激素类药物中目前唯一获得美国 FDA 和欧盟批准用于治疗 RVO 黄斑水肿。

1.3 单一药物治疗局限 皮质类固醇激素是最早用于玻璃体腔注射治疗 RVO 并发 ME 的药物,但不论是曲安奈德还是地塞米松缓释植入物都存在眼压增高、白内障、玻璃体出血等不良反应^[11-13],反复注射更易增加并发症的发生率。由于这些不良反应,临床上几乎不会多次重复给予皮质类固醇激素药物,而更倾向于玻璃体腔内重复注射抗 VEGF 药物。2016 年, Larsen 等^[14]指出,在治疗 CRVO 并发的黄斑水肿时,每月给予雷珠单抗连续 3 次,若视力稳定则转为按需给药(再次给药标准为与疾病活动相关的视力下降),12mo 内需给药 8.1 次。2017 年, Tadayoni 等^[15]提出了使用相同的药物治疗策略治疗 BRVO 并发的 ME,24mo 内需给药 11.3 次。以上两个研究为单一使用抗 VEGF 药物治疗 RVO 注射频次最低的研究,但对患者的依从性和经济负担来说仍然是一个巨大的挑战。一项报告统计了在美国治疗 BRVO 和 CRVO 的花费。报告显

示, BRVO 平均 1a 的治疗费用约为 10153 美元,而 3a 费用是每个患者 28885 美元。这些费用可能根据药物的选择和药物治疗间隔而变化很大^[16]。而 CRVO 平均 1a 的治疗费用约为 11587 美元,3a 的费用达到了 31585 美元。治疗费用尚不包括与并发症、不良反应相关的费用^[17]。由于皮质类固醇激素与抗 VEGF 药物治疗 RVO 并发的 ME 作用机制不同,联合用药不仅降低玻璃体腔内 VEGF 的浓度,也抑制了多种促炎细胞因子的产生,能够全面针对导致 ME 的因素,此外两种药物在玻璃体腔内持续时间也存在差异,因此探讨联合用药是必要的。

2 联合用药相关研究

近年来,已有多个联合用药的临床研究报道,尽管纳入病例数比较少,但从降低注射次数同时又达到不次于单药治疗的效果方面来看,这种治疗方案还是具有应用前景的。我们在 PubMed 上总共检索到 8 个随访时间不低于 6mo 的联合用药临床研究,其中 5 个研究是联合用药治疗前后的对比,另外 3 个研究进行了联合用药与单一用药的比较,以下简要概述这 8 个研究的结果。

2010 年, Ehrlich 等^[18]在为期 6mo 的研究中给 16 例 RVO 患者同时注射贝伐单抗和曲安奈德(2mg, 0.05mL)。以后只要 ME 复发就再进行同样的联合注药。研究结果显示,尽管患者黄斑中心区视网膜厚度(CFT)有明显降低,但视力改善并无统计学差异,有可能与纳入病例数太少有关。研究结束时,注射次数为 2±0.81 次,由此作者推测,联合治疗可能减少注药次数。

2012 年 Singer 等^[19]与 2014 年 Nagpal 等^[20]相似,联合用药均为贝伐单抗+地塞米松缓释植入物。前者的研究为两种药物间隔 2wk 先后注入玻璃体腔,后者则为两种药物同时注入。两个研究在 6mo 随访时,均达到 95% 患者视力有改善,并且在首次联合注药后,约 120d 后需再次注射单一药物(贝伐单抗或地塞米松缓释植入物)。

2016 年, Singer 等^[21]的研究比较灵活,首次注药根据患者病情及个人保险计划选择雷珠单抗、贝伐单抗或阿柏西普其中一种,2wk 后再注射地塞米松缓释植入物,随访过程中若观察到 ME 复发,再次给予 1 次抗 VEGF 药物,2wk 后再次注射地塞米松植入物。结果表明,在整个随访期间,平均再治疗时间达到了 135.3±36.4d。在整个治疗周期中,最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)平均增加 13.8 个字母。BRVO 与 CRVO 患者 CFT 平均减少 200.9μm 和 219.2μm, CFT < 300μm 的患者比例为 78%~94% 和 85%~100%。

2018 年, Lip 等^[22]提出雷珠单抗+地塞米松缓释植入物+激光治疗 RVO 并发 ME 的方案。初始治疗为每月 1 次,连续 3 次负荷剂量的雷珠单抗玻璃体腔内注射,结束后 4wk 随访,若 ME 复发,再注射药物选择为非缺血患者给予地塞米松缓释植入物,缺血型则给予雷珠单抗,以及针对无灌注区视网膜的激光光凝;若 ME 无复发,随访间隔时间每次延长 2wk。结果显示,在 12mo 的治疗期内,77% 患者有视力改善,97% 患者的 CFT 有大幅降低(从起始的平均 531μm 减少到平均 245μm),76% 患者在 1a 内经 OCT 随访未见黄斑水肿,1a 内的平均总注射次数为 5.5 次,雷珠单抗的平均注射次数为 4.3 次,地塞米松缓释植入物的平均注射次数为 1 次,有 82% 患者接受过至少 1 次的激光治疗。

为了明确联合药物治疗的优越性,3 个研究进行了联

合与单一药物治疗的对比,观察周期均为6mo。

2014年,Fan等^[23]纳入57例CRVO患者,随机分为同时接受雷珠单抗和曲安奈德(1mg,0.025mL)注射组和单一接受雷珠单抗治疗组。同样的给药方案在随后的每月随访中按需再次给予。研究结束时,两组间BCVA及CFT无明显差异,但联合组平均注射次数明显低于雷珠单抗组(3.42±0.41 vs 4.23±0.56次)。同一年,在Maturi等^[24]的30例患者的研究中,联合治疗组为贝伐单抗和地塞米松缓释植入物,单一药物组为贝伐单抗。初始治疗为两组均接受1次玻璃体腔内贝伐单抗(1.25mg)注射,1wk后,联合用药组玻璃体腔内注射地塞米松缓释植入物,而单一接受贝伐单抗组则给予假注射。以后每月随访CFT,一旦CFT>250μm则两组患者均再次给予贝伐单抗。不过在联合治疗组,初始治疗4~5mo时,如果CFT>250μm,则再次给予地塞米松缓释植入物。结果表明,尽管联合治疗组和贝伐单抗组在视力改善方面没有差异,但是联合治疗组患者随机时间下的平均CFT降低更显著,所需贝伐单抗再注射次数更少(2次 vs 3次),两组的平均总注射次数分别是2.9次和2.7次。

2015年,Iu等^[25]回顾性分析了联合治疗的17例患者与单一接受地塞米松缓释植入物的16例患者的疗效。联合治疗组的方案为先给予1次玻璃体腔内注射雷珠单抗,4wk后给予地塞米松缓释植入物,单一治疗组仅接受1次地塞米松缓释植入物注射。结果显示,联合方案治疗组达到最佳效果的时间短于地塞米松组(1.4±0.8mo和2.7±1.4mo),且有更多患者的视力至少增加了0.5~0.7(LogMAR)。联合方案治疗组中有88%患者在平均1.3±0.7mo内,CFT下降到300μm以下。而单一地塞米松缓释植入物组仅有69%患者在平均1.5±0.5mo内,CFT达到300μm以下。

3 联合用药注意事项

以上研究显示了联合用药的优越性,也为临床医生治疗RVO并发ME提供了指导性意见。在联合用药实施过程中,除适应症外,尤其需要注意禁忌证、用药方案以及并发症等事项。

3.1 适应症 治疗RVO并发ME,联合用药与单药治疗适应症一致,即黄斑水肿引起的视力下降并且BCVA不高于20/40以及CFT>300μm,尤其适用于期望减少用药次数患者。使用禁忌证主要与皮质类固醇激素有关,包括:(1)青光眼病史(杯盘比不小于0.8);(2)高眼压或有使用激素导致眼压增高病史;(3)无晶状体;(4)明确的联合治疗药物过敏史;(5)未被控制的眼内感染^[18-25]。

3.2 联合用药方案 鉴于RVO并发ME涉及VEGF和促炎细胞因子的高表达,同时参考前述几个联合用药的临床研究,在初始治疗时给予抗VEGF药物,4wk内给予皮质类固醇激素的联合方案是比较推荐的。为了更快地提高视力和恢复黄斑形态,也可初始治疗时即同时给予两类药物玻璃体腔注射^[20]。以后每月随访,按需注射。如果ME没有复发,可以逐渐延长随访时间(每次增加2wk)。再注射药物选择以抗VEGF药物为主,Tadayoni等^[15]和Boyer等^[26]的研究都已经证实了抗VEGF药物长期注射的安全性。若选择再注射皮质类固醇激素类药物,需注意与上一次注射同类药物的时间间隔在3mo以上。由于皮质类固醇激素类药物确实存在较多并发症,超过这类药物2次以上的注射须加倍谨慎。此外,Lip等^[22]采用的是初始每月

1次,连续3次抗VEGF药物的负荷剂量后,再给予皮质类固醇激素类药物联合治疗方案,同样取得了较好的治疗效果以及降低了注射次数。因此,最优化的联合用药治疗方案还有待在临床研究中进一步探讨。值得一提的是,RVO并发ME的治疗是一个长期的过程,治疗费用昂贵,具体选择哪一种抗VEGF药物和皮质类固醇激素类药物,需患者根据自己的经济状况与医生交流后决定。皮质类固醇激素类药物主要有曲安奈德和地塞米松缓释植入物,两种药物价格差距悬殊,但从联合研究报道的效果来看,后者确实更胜前者。

3.3 并发症 玻璃体腔注药的严重并发症为感染性眼内炎,但发生率较低,大样本数据显示为0.02%~0.08%。值得注意的是,注射激素发生眼内炎是注射抗VEGF药物的3.21倍,而使用非预装的VEGF药物发生眼内炎是使用预装药物的1.63倍^[27]。其它常见并发症包括眼压增高、玻璃体出血以及白内障。眼压增高比较常见(6%~41%),及时给予降眼压药物或换用抗VEGF药物,多数患者眼压均控制良好,但仍有少部分患者需要抗青光眼手术^[22]。白内障的发生率在6.3%~62%^[21-22,24],尤其在多次接受地塞米松缓释植入物的患者。玻璃体出血的发生率较低,未超过5%^[22,25],程度也比较轻。由于目前的联合治疗方案纳入病例数较少,追踪时间过短,某些并发症可能未被发现。总的来说,联合治疗常见并发症主要与皮质类固醇激素药物有关。

4 展望

由于其较好的治疗效果和更少的给药次数,联合治疗方案在治疗RVO黄斑水肿方面具有明显的优势。但目前的研究周期普遍过短,研究样本量普遍过少,不良反应尚不能完全明确,长期疗效也未能确定,以致尚未能确定一种规范化的治疗方案及随访标准。需要样本更大、周期更长的相关研究来解决这些问题。

参考文献

- 1 Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jan J Ophthalmol* 2011;55(3):256-263
- 2 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480-1487
- 3 Welch DE, Elmariam H, Peden MC, et al. Short-term response of macular oedema to intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2009;93(8):1033-1036
- 4 Krohne TU, Liu Z, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2012;154(4):682-686
- 5 Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(10):2041-2049
- 6 Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(8):1594-1602
- 7 Lu X, Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2311-2320
- 8 Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, et al. Intravitreal Corticosteroids In Diabetic Macular Edema: Pharmacokinetic Considerations. *Retina* 2015;35(12):2440-2449
- 9 Scott IU, Ip MS, Vanveldhuisen PC, et al. 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):1115-1128

10 Ip MS, Scott IU, Vanveldhuisen PC, et al. 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):1101-1114

11 Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117(6):1134-1146

12 Higashiyama T, Sawada O, Kakinoki M, et al. Prospective comparisons of intravitreal injections of triamcinolone acetonide and bevacizumab for macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2013;91(4):318-324

13 Haller JA, Bandello F, Jr RB, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011; 118(12):2453-2460

14 Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, et al. Individualized Ranibizumab Regimen Driven by Stabilization Criteria for Central Retinal Vein Occlusion; Twelve-Month Results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmology* 2016;123(5):1101-1111

15 Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al. Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion; 24-Month Results of the BRIGHTER Study. *Ophthalmology* 2017;124(12):1778-1787

16 Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, et al. Therapies for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion; A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017; 124(9):1412-1423

17 Yeh S, Kim SJ, Ho AC, et al. Therapies for Macular Edema Associated with Central Retinal Vein Occlusion; A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015;122(4):769-778

18 Ehrlich R, Ciulla TA, Moss AM, et al. Combined treatment of

intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion; 6 months of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(3):375-380

19 Singer MA, Bell DJ, Woods P, et al. Effect of combination therapy with bevacizumab and dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion. *Retina* 2012;32(7):1289-1294

20 Nagpal M, Jain P, Rahud J, et al. Outcomes of combination therapy with dexamethasone implant and bevacizumab in macular edema related to vascular occlusions. *Taiwan J Ophthalmol* 2014;4(2):77-81

21 Singer MA, Jansen ME, Tyler L, et al. Long-term results of combination therapy using anti-VEGF agents and dexamethasone intravitreal implant for retinal vein occlusion; an investigational case series. *Clin Ophthalmol* 2017;11:31-38

22 Lip PL, Cikatricis P, Sarmad A, et al. Efficacy and timing of adjunctive therapy in the anti-VEGF treatment regimen for macular oedema in retinal vein occlusion; 12-month real-world result. *Eye (Lond)* 2018;32(3):537-545

23 Fan C, Wang Y, Ji Q, et al. Comparison of clinical efficacy of intravitreal ranibizumab with and without triamcinolone acetonide in macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 2014;39(9):938-943

24 Maturi RK, Chen V, Raghinaru D, et al. A 6-month, subject-masked, randomized controlled study to assess efficacy of dexamethasone as an adjunct to bevacizumab compared with bevacizumab alone in the treatment of patients with macular edema, due to central or branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2014; 2014:1057-1064

25 Iu LP, Zhao P, Yeung IY, et al. Sequential therapy with ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant is better than dexamethasone monotherapy for macular oedema due to retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2015;99(2):210-214

26 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(5):1024-1032

27 Baudin F, Benzenine E, Mariet AS, et al. Association of Acute Endophthalmitis With Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-Vascular Growth Factor Agents in a Nationwide Study in France. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(12):1352-1358