

玻璃体腔内植入装置在玻璃体视网膜疾病的临床应用

张晓彧, 张美霞

基金项目: 国家自然科学基金(面上项目)(No. 81271019)

作者单位: (610041) 中国四川省成都市, 四川大学华西医院眼科

作者简介: 张晓彧, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张美霞, 女, 博士, 副主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病。zhangmeixia@medmail.com.cn

收稿日期: 2013-07-18 修回日期: 2013-10-17

Clinical applications of intravitreal implants on vitreoretinal disorders

Xiao-Yu Zhang, Mei-Xia Zhang

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81271019)

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Mei-Xia Zhang. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. zhangmeixia@medmail.com.cn

Received: 2013-07-18 Accepted: 2013-10-17

Abstract

• Due to blood-retinal barrier, drug administration is often limited for the treatment of vitreoretinal disorders. Intravitreal drug injection is an effective method as it can directly deliver drugs to act on vitreous body and retina. However, for chronic and recurrent diseases, injection needs to be repeated frequently to achieve effective drug concentration. Ocular implants, which not only avoid blood-retinal barrier but also extent action time, have become a new treatment for vitreoretinal disorders. Different implants can treat different diseases. Antiviral drug implant can be effective in the treatment of cytomegalovirus retinitis for the acquired immunodeficiency syndrome patients. Steroid implant can be effective in the treatment of chronic inflammatory fundus diseases such as macular edema and noninfectious uveitis. The main side effects were elevated intraocular pressure and cataract formation. Ciliary neurotrophic factor and anti-vascular endothelial growth factor implants may be the effective drugs for the treatment of age-related macular degeneration. This article reviewed the clinical applications of current major intravitreal implants on vitreoretinal disorders.

• **KEYWORDS:** intravitreal implants; steroid; antiviral drugs; ciliary neurotrophic factor; anti-vascular endothelial growth factor

Citation: Zhang XY, Zhang MX. Clinical applications of intravitreal implants on vitreoretinal disorders. *Guoji Yanke Zazhi*

(*Int Eye Sci*) 2013;13(11):2212-2216

摘要

因血-视网膜屏障的存在,玻璃体视网膜疾病的给药方法常受到限制,玻璃体腔内注射药物直接作用于玻璃体和视网膜,是其有效治疗方法,但对慢性反复发作性疾病,需频繁注射以达到有效药物浓度。玻璃体腔内植入装置既避开了血-视网膜屏障,又延长了药物的作用时间,是治疗玻璃体视网膜疾病的新方法,因其装载的药物不同而治疗不同的疾病。抗病毒药物植入装置能有效治疗获得性免疫缺陷综合征患者的巨细胞病毒性视网膜炎。激素类植入装置能有效治疗眼底慢性炎症性疾病如黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎,主要副作用为眼压升高和白内障形成。睫状神经营养因子和抗血管内皮生长因子植入装置可能是老年性黄斑变性的有效治疗药物。本文将综述目前常见的玻璃体腔内植入装置在玻璃体视网膜疾病中的临床应用。

关键词: 玻璃体腔内植入装置; 激素; 抗病毒药物; 睫状神经营养因子; 抗血管内皮生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.11.14

引用: 张晓彧, 张美霞. 玻璃体腔内植入装置在玻璃体视网膜疾病的临床应用. 国际眼科杂志 2013;13(11):2212-2216

0 引言

玻璃体视网膜病变的药物治疗包括局部给药和全身给药。滴眼液难以渗透入玻璃体腔,球结膜下注射及球周注射疗效不确定,且球内的渗透性差。玻璃体腔内注射可以达到有效药物浓度,但作用时间短暂,常需反复注射以维持药物浓度。全身药物治疗因血-视网膜屏障的存在不能在球内达到有效浓度,还可能发生严重的全身不良反应。而玻璃体腔内植入装置将药物直接植入玻璃体腔内,既提高了局部药物浓度,又减少了全身副作用的发生,其持续不断的释放药物的特点延长了药物的作用时间,避免了频繁注射,对玻璃体视网膜疾病具有很好的临床应用前景^[1]。目前常见的几种治疗玻璃体视网膜疾病的玻璃体腔内植入装置综述如下。

1 抗病毒药物植入装置: Vitrasert

Vitrasert (Bausch & Lomb, Rochester, NY) 是第一种玻璃体腔内植入装置,1996年被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 患者的巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 性视网膜炎^[2]。它装载 4.5mg 更昔洛韦,以 1μg/h 的速率可持续释放更昔洛韦达 8mo,植入方法是经睫状体平坦部切口将其置于玻璃体腔,用缝线固定于相应的巩膜上,药物完全释放后植入装置需手术取出^[3]。Vitrasert 能安全有效的控制 AIDS 患者的 CMV 性视网膜炎,植入后约 5~8mo 可替换一个新的 Vitrasert^[2,3]。与静脉输注更昔洛韦相

比,植入 Vitrasert 更能有效控制 CMV 性视网膜炎,眼部并发症发生率低,植入眼通常会发生短暂性的视物模糊,多于第 2~4wk 消失,但需密切监测另一只眼和全身其他部位 CMV 的感染^[2,4]。

2 激素类植入装置

2.1 曲安奈德植入装置:I-vation I-vation (SurModics, Eden Prairie, MN)^[5]是一种不可生物降解的在玻璃体腔内持续释放曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)的缓释装置,大小为 0.4mm×0.21mm,外观呈螺帽状,便于通过睫状体平坦部固定于巩膜上和最大化药物装载量。它装载 925μg TA,以 1~3μg/d 的速率持续释放 TA 预计 2a 以上,药物完全释放后需手术取出。治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)患者的 I 期临床试验表明 I-vation 能有效改善黄斑水肿(macular edema, ME)和提高视力,但所有的有晶状体眼最终都发展为严重的白内障,有一半的植入眼眼压升高。I-vation 对 DME 的临床应用停留在 II 期。

2.2 氟西奈德植入装置:Retisert Retisert (Bausch & Lomb, Rochester, NY)^[5]是一种不可生物降解的持续释放氟西奈德(flucinolone acetonide, FA)的植入剂,大小为 5mm×2mm×1.5mm,装载 0.59mg FA,以约 0.5μg/d 的速率释放 FA 达 30mo。Retisert 经睫状体平坦部切口置入到玻璃体腔,并用缝线固定于相应的巩膜上。2005 年 4 月,Retisert 成为第一种被美国 FDA 批准用于治疗慢性非感染性后葡萄膜炎的眼内植入装置。早期的动物实验^[6]观察到 Retisert 在眼内可持续释放 FA 至少 1a,主要聚积在眼后段组织,全身性吸收很少。Retisert 主要用于治疗非感染性葡萄膜炎、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)、糖尿病视网膜病变引起的 ME。

2.2.1 非感染性葡萄膜炎 临床试验^[7-9]证明非感染性葡萄膜炎患者植入 Retisert 后炎症发作明显降低,视力明显提高,局部及全身联合用药减少,作用时间约 30mo。常见的副作用为眼压升高和白内障形成。对慢性非感染性后葡萄膜炎 Retisert 的平均作用时间大约为 3a,部分患者因炎症反复发作需再次植入,第二次植入能较好的控制炎症,稳定或提高视力,不良反应的发生与第一次植入没有明显差异^[10,11]。John 等对 Retisert 与标准全身治疗两种方法治疗非感染性中间、后或全葡萄膜炎的有效性安全性作了比较,结果表明两种治疗方法均能有效治疗非感染性葡萄膜炎,其中 Retisert 更能快速控制炎症,生存质量和健康效用更高,全身不良反应发生率更低,但高血压、白内障、玻璃体出血的发生率更高。两种治疗方法的远期疗效相似,所以对非感染性葡萄膜炎患者应权衡利弊,采取个体化治疗^[12]。

Retisert 可有效控制非感染性后葡萄膜炎的发作,但高血压发生率高。Goldstein 等^[13]报道在 3a 的随访中,眼压升高≥10mmHg 的发生率在 0.59mg FA 植入组($n=294$)为 66.2%,而非植入眼为 19.8%。在植入眼中,74.8%使用降压药物,36.6%行抗青光眼手术,经药物或手术治疗后眼压得到控制,且视力稳定。Bollinger 等^[14]回顾了非感染性葡萄膜炎患者植入 Retisert 后 8a 内的眼压变化,同样证明了植入 Retisert 后的高眼压可通过手术得到控制,及时的抗青光眼手术可挽救患者的视力。此外,研究^[15-17]证明 Retisert 联合白内障摘除和青光眼阀门植入术可有效治疗慢性非感染性葡萄膜炎、继发性白内

障、继发性青光眼。由于 Retisert 引起的高眼压发生率高,所以植入前应检查患者眼压、视野及杯盘比,术后应定期监测,以便早期发现青光眼,降低对视功能的损害。

2.2.2 RVO 引起的 ME Ramchandran 等^[18]研究发现由慢性视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)引起的难治性 ME 患者植入 Retisert 后 1a,视力明显提高,ME 明显改善。Jain 等^[19]报道由 CRVO 引起的慢性 ME 患者经球周或玻璃体腔注射 TA、全视网膜激光光凝、玻璃体腔注射抗血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等治疗后仍反复发作,而植入 Retisert 后患者的视力和视网膜解剖结构明显改善,并维持约 3a。表明对由 CRVO 引起的难治性 ME 患者,Retisert 可能是其有效治疗方法。

2.2.3 DME 一多中心随机对照临床试验研究了 Retisert 对难治性 DME 患者的有效性和安全性^[20]。相对于标准治疗组而言,0.57mg FA 植入组在第 2a 视力提高≥3 行者明显增多,ME 明显改善,而到第 3a 这种差异则不明显。但在第 2a 和第 3a,植入组的糖尿病视网膜病变均有明显改善。在 4a 的随访期间,有 61.4%的植入眼眼压≥30mmHg,其中有 33.8%需手术控制眼压,植入眼中 91%的有晶状体眼行了白内障摘除术。对难治性的 DME,Retisert 可能是其有效治疗方法,主要副作用为眼压升高和白内障形成或加重。

2.2.4 视网膜色素变性 Glybina 等^[21,22]研究发现对视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)老鼠模型植入 FA 缓释装置后,视网膜的神经性炎症反应受到明显抑制,从而延缓视网膜外核层的退变,维持光感受器细胞的形态和功能。推测 Retisert 可能是人类 RP 的一种治疗方法,但需由临床试验验证其有效性和安全性。

2.3 氟西奈德植入装置:Iluvien Iluvien (Alimera Sciences Inc., Alpharetta, GA; pSivida Inc., Watertown, MA)^[5]是另一种 FA 玻璃体腔内植入剂,外观呈棒状,大小为 3.5mm×0.37mm,通过 25-G 针头将其从睫状体平坦部注入玻璃体腔,无需手术缝合,与 Retisert 相比创伤更小。Iluvien 由不可生物降解的高分子材料组成,装载 590μg FA,以 0.2 或 0.5μg/d 的速率释放 FA 18~36mo。FA 植入剂治疗 DME 研究小组进行的 III 期临床试验^[23,24]表明 0.2μg/d 和 0.5μg/d FA 植入剂均能有效提高 DME 患者的视力,改善视网膜解剖结构达 3a 以上。对病程持续 3a 以上的 DME 患者视力提高更明显。在 3a 的随访中,植入组所有的有晶状体眼最终都形成白内障,低剂量和高剂量植入组行抗青光眼手术的比例分别为 4.8% 和 8.1%,但行白内障摘除术和抗青光眼术后患者的远期视力不受影响。经分析表明低剂量组的安全-效应比高于高剂量组,0.2μg/d 的 Iluvien 可安全有效的治疗难治性 DME。在一些欧洲国家,Iluvien 已经用于治疗慢性 DME^[25]。

2.4 地塞米松植入装置:Ozurdex Ozurdex (Allergan, Inc., Irvine, CA)^[5]是一种可生物降解的地塞米松玻璃体腔内植入剂,外观呈棒状,大小为 6.5mm×0.45mm,用 22-G 针头经睫状体平坦部注入玻璃体腔。它装载 0.7mg 地塞米松,可持续释放地塞米松约 6mo,药物完全释放后植入剂不需手术取出。早期动物实验证明在动物眼内 Ozurdex 呈脉冲式释放地塞米松 6~7mo^[26],Ozurdex 的药代动力学与是否行玻璃体切割没有明显关系^[27]。Ozurdex 主要用于治疗由 RVO、Irvine-Gass 综合征、糖尿病视网膜病变引

起的ME及非感染性葡萄膜炎。

2.4.1 RVO引起的ME 2009年6月,美国FDA批准Ozurdex为治疗由RVO引起的ME的一线治疗药物^[4,28]。GENEVA试验^[29]和SOLO试验^[30]证明了对RVO并发的ME患者,Ozurdex能加快提高BCVA,并恢复视网膜厚度,作用时间约6mo。Haller等^[31]研究证明对RVO并发的ME,单次和再次注射Ozurdex的有效性和安全性相似,但再次注射会增加白内障发生的风险。对RVO并发的ME患者,经一次注射Ozurdex治疗后,短期内可以提高视力,然而多数患者尤其是CRVO患者常需重复注射^[28]。Querques等^[32]研究证明重复注射Ozurdex能有效治疗RVO并发的ME,其安全性好,术后应定期随访,并根据病情变化给予再次治疗,时间间隔应小于6mo。

Moisseiev等^[33]回访GENEVA试验中的部分患者,平均随访时间为50.5mo,结果表明Ozurdex的远期安全性较好。评价Ozurdex治疗RVO的安全性的ZERO试验^[34]表明在8mo的随访期间,常见的副作用为眼压升高(约20%),有9%的患者眼压升高 ≥ 10 mmHg,但这些患者大都不需手术干预。在342眼中有4眼因严重白内障行白内障摘除术。其中有2例患者发生植入剂转移到前房而需手术复位,对后囊不完整及虹膜切除术后患者应警惕。有2例患者发生黄斑裂孔,可能与Ozurdex注射过程中玻璃体在后极部的牵拉有关^[35]。Rishi等^[36]报道Ozurdex植入后发生断裂,但并不影响其药效。总体看来,Ozurdex能安全有效的治疗RVO并发的ME,可能需重复注射。

2.4.2 Irvine-Gass综合征 Williams等^[37]研究证明对由葡萄膜炎或Irvine-Gass综合征引起的持续性ME,0.7mg地塞米松缓释系统耐受性好,可明显提高视力并维持到第6mo。Meyer等^[38]报道一并发白内障术后引起的CME患者曾多次玻璃体腔注射地塞米松无效,而经Ozurdex治疗后CME完全缓解,并稳定3mo以上。Dutra Medeiros等^[39]同样证明Ozurdex可有效治疗Irvine-Gass综合征引起的难治性ME,并提高视力达6mo。Ozurdex可能是Irvine-Gass综合征的有效治疗方法之一,但ME仍可能反复而需再次注射^[40]。

2.4.3 DME Haller等^[41]对Ozurdex治疗持续90d以上的DME进行了随机对照试验。结果与观察组相比,Ozurdex治疗组BCVA明显提高,中央视网膜厚度明显降低,荧光素渗漏明显减轻,并维持3mo以上,但到第6mo没有统计学差异。Boye等^[42]研究证明Ozurdex对玻璃体切除术后难治性DME也可明显提高视力和改善血管渗漏,其安全性较好。对视网膜激光光凝、玻璃体腔内注射抗VEGF或TA治疗无效的难治性DME患者,注射Ozurdex后BCVA及ME能迅速得到改善,并维持到第4mo,可能需重复治疗,4mo的注射时间间隔可能优于6mo^[43,44]。Sharma等^[45]报道对一难治性DME患者进行双眼自身对照,结果Ozurdex疗效优于贝伐单抗,但更易发生眼压升高。对其他治疗方法无效的DME,Ozurdex可能是其有效治疗方法。

2.4.4 非感染性葡萄膜炎 2010年9月,Ozurdex被美国FDA批准为非感染性后葡萄膜炎的二线治疗^[4]。Myung等^[46]报道Ozurdex能安全有效的控制非感染性后和全葡萄膜炎并改善CME,作用时间大约为3~4mo,部分需重复注射。Lowder等^[47]研究证明单次注射Ozurdex能安全有

效的治疗非感染性中间和后葡萄膜炎并提高视力达6mo以上。比较Ozurdex和Retisert治疗非感染性葡萄膜炎的有效性和安全性的试验^[48]表明在炎症控制和视力提高上两者没有明显差异,但Ozurdex治疗者需再次治疗的可能性是Retisert的5倍。而在安全性上,Retisert需药物、手术或激光控制眼压(44%:0)和行白内障手术(100%:50%)的比例远远高于Ozurdex。总体看来,对非感染性葡萄膜炎的治疗Ozurdex优于Retisert。

3 睫状神经营养因子植入装置:NT-501

NT-501运用细胞封装技术,装载经过基因突变的分泌人类睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)的细胞群,通过半透膜持续释放CNTF到玻璃体腔及视网膜,植入方法是通过睫状体平坦部小切口置于玻璃体腔并缝合于对应的巩膜上^[49]。早期的动物实验表明NT-501可安全有效的保护光感受器^[50],并分泌CNTF到玻璃体腔1a以上^[49]。对植入NT-501后的RP和地图样萎缩患者的回顾性研究表明,NT-501可持续分泌CNTF 2a以上,且没有全身性反应^[51]。

3.1 RP I期临床试验^[52]表明在RP患者的6mo治疗过程中,NT-501的安全性好。对3例遗传性RP患者的纵向研究^[53]显示经NT-501治疗后,患者的视力、视野敏感度、全视野视网膜电图(electroretinogram, ERG)没有明显改变,而视网膜外层厚度明显增加。运用自适应光学激光扫描检眼镜分析视锥细胞的间距及密度,结果表明NT-501可以保护视锥细胞。对治疗早期和晚期RP患者的II期临床试验^[54]表明,低剂量组(5ng/24h)和高剂量组(20ng/24h)的NT-501副作用小,主要副作用为瞳孔缩小,没有发生与植入剂和操作相关的严重不良事件。与空白对照组相比,经两组剂量的NT-501治疗后,早期和晚期RP患者的视网膜外核层厚度明显增加,而BCVA、视野敏感度和ERG均没有明显改变,可能传统的视功能检验方法的敏感性不足以评价短期试验中RP的进展。

3.2 干性老年性黄斑变性 治疗干性老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)中地图样萎缩的II期临床试验^[55]表明NT-501可持续释放CNTF 1a以上,且安全性好。高剂量组的NT-501可明显延缓干性AMD中地图样萎缩的进展并稳定视力。

4 抗VEGF缓释体

玻璃体腔内注射抗VEGF药物是目前湿性AMD的主要治疗方法,但由于抗VEGF药物的半衰期短可能需频繁注射,增加了治疗费用及注射风险^[56],而抗VEGF缓释装置可延长药物作用时间,可能成为抗VEGF治疗的理想治疗方法。Li等^[57]研究证明在体外通过由高分子聚合物构成的纳米球和微粒子可以持续释放贝伐单抗90d以上,克服了贝伐单抗半衰期短的特点。热敏性可降解的水凝胶在室温下为液态,在体内则为凝胶状,这种特性利于持续释放药物^[58]。实验^[58,59]证明以热凝胶为载体的贝伐单抗缓释剂对眼内组织的生物相容性好,在体外可持续释放贝伐单抗17wk,表明热凝胶可作为眼内药物的缓释系统,为湿性AMD带来良好的应用前景。

5 展望

玻璃体腔内植入装置使药物直接作用于眼后段组织,全身副作用小,操作简单,是玻璃体视网膜疾病的有效治疗方法。其持续释放药物的特点减少了注射次数,降低了累积治疗费用,但可能发生手术相关不良反应如眼内炎、

视网膜脱离和装载药物相关不良反应如眼压升高、白内障形成或加重,还可能发生植入装置的断裂和转移等。如何将其本身携带药物的特性导致的不良反应降到最低,发挥药物的最大疗效是目前玻璃体腔内植入装置亟待解决的问题。目前激素类植入装置的临床试验表明在非感染性葡萄膜炎和 ME 等疾病的治疗上具有很好的应用前景,有望成为眼底慢性炎症性疾病的主导治疗。NT-501 将给 RP 和地图样萎缩患者带来希望。而抗 VEGF 缓释剂可能将成为治疗湿性 AMD 的新篇章。

参考文献

- 1 Kuno N, Fujii S. Biodegradable intraocular therapies for retinal disorders; progress to date. *Drugs Aging* 2010;27(2):117-134
- 2 UNITED States. Food & Drug Administration. Vitrasert gets FDA approval. *Ophthalmology Times* 1996;21(12):6
- 3 Muccioli C, Belfort R Jr. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. *Braz J Med Biol Res* 2000;33(7):779-789
- 4 Musch DC, Martin DF, Gordon JF, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1997;337(2):83-90
- 5 Christoforidis JB, Chang S, Jiang A, et al. Intravitreal devices for the treatment of vitreous inflammation. *Mediators Inflamm* 2012;2012:126463
- 6 Driot JY, Novack GD, Rittenhouse KD, et al. Ocular pharmacokinetics of fluocinolone acetonide after Retisert intravitreal implantation in rabbits over a 1-year period. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20(3):269-275
- 7 Jaffe GJ, McCallum RM, Branchaud B, et al. Long-term follow-up results of a pilot trial of a fluocinolone acetonide implant to treat posterior uveitis. *Ophthalmology* 2005; 112(7):1192-1198
- 8 Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, et al. Fluocinolone Acetonide Implant (Retisert) for Noninfectious Posterior Uveitis: Thirty-Four-Week Results of a Multicenter Randomized Clinical Study. *Ophthalmology* 2006;113(6):1020-1027
- 9 Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, et al. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant; three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol* 2008;126(9):1191-1201
- 10 Jaffe GJ. Reimplantation of a fluocinolone acetonide sustained drug delivery implant for chronic uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(4):667-675
- 11 Taban M, Lowder CY, Kaiser PK. Outcome of fluocinolone acetonide implant (Retisert) reimplantation for chronic noninfectious posterior uveitis. *Retina* 2008;28(9):1280-1288
- 12 Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group, Kempen JH, Altaweel MM, et al. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology* 2011;118(10):1916-1926
- 13 Goldstein DA, Godfrey DG, Hall A, et al. Intraocular Pressure in Patients With Uveitis Treated With Fluocinolone Acetonide Implants. *Arch Ophthalmol* 2007;125(11):1478-1485
- 14 Bollinger K, Kim J, Lowder CY, et al. Intraocular pressure outcome of patients with fluocinolone acetonide intravitreal implant for noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2011;118(10):1927-1931
- 15 Chieh JJ, Carlson AN, Jaffe GJ. Combined fluocinolone acetonide intraocular delivery system insertion, phacoemulsification, and intraocular lens implantation for severe uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(4):589-594
- 16 Malone PE, Herndon LW, Muir KW, et al. Combined fluocinolone acetonide intravitreal insertion and glaucoma drainage device placement for chronic uveitis and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149(5):

800-806

- 17 Ahmad ZM, Hughes BA, Abrams GW, et al. Combined posterior chamber intraocular lens, vitrectomy, Retisert, and pars plana tube in noninfectious uveitis. *Arch Ophthalmol* 2012;130(7):908-913
- 18 Ramchandran RS, Fekrat S, Stinnett SS, et al. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device for chronic central retinal vein occlusion: 12-month results. *Am J Ophthalmol* 2008;146(2):285-291
- 19 Jain N, Stinnett SS, Jaffe GJ. Prospective Study of a Fluocinolone Acetonide Implant for Chronic Macular Edema from Central Retinal Vein Occlusion: Thirty-Six-Month Results. *Ophthalmology* 2012;119(1): 132-137
- 20 Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema: A 3-Year Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology* 2011;118(8): 1580-1587
- 21 Glybina IV, Kennedy A, Ashton P, et al. Photoreceptor Neuroprotection in RCS Rats via Low-Dose Intravitreal Sustained-Delivery of Fluocinolone Acetonide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4847-4857
- 22 Glybina IV, Kennedy A, Ashton P, et al. Intravitreal delivery of the corticosteroid fluocinolone acetonide attenuates retinal degeneration in S334ter-4 Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):4243-4252
- 23 Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):626-635
- 24 Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(10): 2125-2132
- 25 Sanford M. Fluocinolone acetonide intravitreal implant (Iluvien®); in diabetic macular oedema. *Drugs* 2013;73(2):187-193
- 26 Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):80-86
- 27 Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4605-4609
- 28 Chan A, Leung LS, Blumenkranz MS. Critical appraisal of the clinical utility of the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) for the treatment of macular edema related to branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:1043-1049
- 29 Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, 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
- 30 Bezatis A, Spital G, Höhn F, et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up - The SOLO study. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(5):e340-347
- 31 Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, 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
- 32 Querques L, Querques G, Lattanzio R, et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2012;229(1):21-25
- 33 Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, et al. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2013;27(1):65-71
- 34 Schmitz K, Maier M, Clemens CR, et al. Reliability and safety of intravitreal Ozurdex injections; The ZERO study. *Ophthalmology* 2013

Apr 6. [Epub ahead of print]

35 Clemens CR, Bertelmann T, Meyer CH. Vitreous traction after Ozurdex injection. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(1):3-4
36 Rishi P, Mathur G, Rishi E. Fractured Ozurdex TM implant in the vitreous cavity. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(4):337-338
37 Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147(6):1048-1054
38 Meyer LM, Schönfeld CL. Cystoid macular edema after complicated cataract surgery resolved by an intravitreal dexamethasone 0.7mg implant. *Case Rep Ophthalmol* 2011;2(3):319-322
39 Dutra Medeiros M, Navarro R, Garcia - Arumí J, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with recalcitrant macular edema resulting from Irvine-Gass syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(5):3320-3324
40 Brunner M, Haueter I, Valmaggia C. Dexamethasone implant in the treatment of macular edema in retinal vein occlusion and intraocular inflammatory disease. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013;230(4):396-400
41 Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128(3):289-296
42 Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retinal* 2011;31(5):915-923
43 Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques G, et al. Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Persistent Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2012;228(2):117-122
44 Rishi P, Rishi E, Kuniyal L, et al. Short-term results of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX®) in treatment of recalcitrant diabetic macular edema; A case series. *Oman J Ophthalmol* 2012;5(2):79-82
45 Sharma A, Madhusudhan RJ, Nadahalli V, et al. Change in macular thickness in a case of refractory diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant in comparison to intravitreal bevacizumab; A case report. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(3):234-235
46 Myung JS, Aaker GD, Kiss S. Treatment of noninfectious posterior uveitis with dexamethasone intravitreal implant. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1423-1426
47 Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis.

Arch Ophthalmol 2011;129(5):545-553

48 Arcinue CA, Cerón OM, Foster CS. A comparison between the fluocinolone acetonide (retisert) and dexamethasone (ozurdex) intravitreal implants in Uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(5):501-507
49 Thanos CG, Bell WJ, O'Rourke P, et al. Sustained secretion of ciliary neurotrophic factor to the vitreous, using the encapsulated cell therapy-based NT-501 intraocular device. *Tissue Eng* 2004;10(11-12):1617-1622
50 Tao W, Wen R, Goddard MB, et al. Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(10):3292-3298
51 Kauper K, McGovern C, Sherman S, et al. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(12):7484-7491
52 Sieving PA, Caruso RC, Tao W, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(10):3896-3901
53 Talcott KE, Ratnam K, Sundquist SM, et al. Longitudinal study of cone photoreceptors during retinal degeneration and in response to ciliary neurotrophic factor treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(5):2219-2226
54 Birch DG, Weleber RG, Duncan JL, et al. Randomized trial of ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2013;156(2):283-292
55 Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(15):6241-6245
56 Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW Jr, et al. Anti-VEGF treatment strategies for Wet AMD. *J Ophthalmol* 2012;2012:786870
57 Li F, Hurley B, Liu Y, et al. Controlled release of bevacizumab through nanospheres for extended treatment of age-related macular degeneration. *Open Ophthalmol J* 2012;6:54-58
58 Wang CH, Hwang YS, Chiang PR, et al. Extended release of bevacizumab by thermosensitive biodegradable and biocompatible hydrogel. *Biomacromolecules* 2012;13(1):40-48
59 Park D, Shah V, Rauck BM, et al. An anti-angiogenic reverse thermal gel as a drug-delivery system for age-related wet macular degeneration. *Macromol Biosci* 2013;13(4):464-469