

视网膜静脉阻塞引起黄斑水肿的药物治疗进展

张璐, 赵博军

基金项目: 山东省自然科学基金 (No. 2R2010HM098)

作者单位: (250021) 中国山东省济南市, 山东大学附属省立医院眼科中心

作者简介: 张璐, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼内新生血管性疾病的发病机制及治疗。

通讯作者: 赵博军, 留英博士、博士后, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 副主任, 研究方向: 眼内新生血管性疾病的发病机制及治疗、角膜病的基础研究. zhaobojun@hotmail.com

收稿日期: 2013-05-28 修回日期: 2013-10-14

Advance in pharmaco-therapy of macular edema in retinal vein occlusion

Lu Zhang, Bo-Jun Zhao

Foundation item: Natural Science Foundation of Shandong Province, China (No. 2R2010HM098)

Ophthalmic Center, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China

Correspondence to: Bo-Jun Zhao. Ophthalmic Center, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China. zhaobojun@hotmail.com

Received: 2013-05-28 Accepted: 2013-10-14

Abstract

• Retinal vein occlusion (RVO) is the most common, vision-threatening, retinal vascular disease after diabetic retinopathy. RVO has characteristics of the retinal vein dilation and circuitry, and retinal hemorrhage, edema and exudation along the vein. If edema occurs in macular area, it will lead to severe decreased central visual acuity. Though the clinical entity of RVO has been known for 100 years, the treatment remains unsatisfied. The advent of glucocorticoid and anti-vascular endothelial growth factor agents has made great progress in the treatment. The article illustrates the mechanism of macular oedema (MO) secondary to RVO. The pharmacological action and advancement of the drugs of glucocorticoid and anti-vascular endothelial growth factor agents are reviewed in this article. The prospects in the treatment of this disease are also mentioned.

• KEYWORDS: retinal vein occlusion; macular oedema treatment; glucocorticoid; anti-vascular endothelial growth factor; intracocular injection

Citation: Zhang L, Zhao BJ. The advance in pharmaco-therapy of macular edema in retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013; 13(11): 2227-2230

摘要

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是临床上常

见的眼底血管病, 其高发性和对视力的危害性仅次于糖尿病性视网膜病变。RVO 的特点是视网膜静脉扩张迂曲, 沿静脉分布区域的视网膜出血、水肿和渗出, 累及黄斑区时引起黄斑水肿 (macular oedema, MO), 久之将导致严重的中心视力损害。RVO 疾病已被命名有 100 多年, 但是一直以来 RVO 引起的 MO 的治疗比较困难。随着治疗方法的不断推新, 特别是长效皮质类固醇及近年来的抗血管内皮生长因子类药物的应用, 使该病的治疗效果有了较大的改观。我们从 RVO 引起 MO 的机制、糖皮质激素和抗血管内皮生长因子药物的作用机制及治疗进展等方面进行阐述, 并提出了 RVO 的未来治疗展望。

关键词: 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿的治疗; 糖皮质激素; 抗血管内皮生长因子药物; 球内注射

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.11.18

引用: 张璐, 赵博军. 视网膜静脉阻塞引起黄斑水肿的药物治疗进展. *国际眼科杂志* 2013; 13(11): 2227-2230

0 引言

视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO) 早于 1877 年首先由 Leber 描述, 视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 也于 1878 年由 Von Michele 命名, 视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 的自然进程是黄斑水肿 (macular oedema, MO) 的持续加重和中心视力的不断下降。目前认为 MO 是引起 RVO 患者视力下降的主要原因, 研究表明炎症因子和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 升高在引起 MO 方面起着重要的作用。我们阐述了 RVO 引起 MO 的机制, 同时比较了治疗药物如糖皮质激素 [曲安奈德 (Triamcinolone acetonide, TA) 和地塞米松缓释装置 (the dexamethasone intravitreal implant)] 及抗 VEGF 药物 [哌加他尼 (pegaptanib)、贝伐单抗 (bevacizumab)、雷珠单抗 (ranibizumab) 和阿柏西普眼科溶液 (trap-eye)] 在治疗 RVO 引起的 MO 中的作用机制及各自的特点。

1 RVO 引起 MO

MO 不是一种独立的疾病, 而是多种眼病的临床体征和视力丧失的重要原因。RVO 是引起 MO 比较常见的眼底血管病, 其危险因素包括全身血管疾病、高血压、糖尿病、高血脂和青光眼等。血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier) 是保证视网膜进行正常功能的重要屏障, 包括由视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelial) 紧密连接构成的外屏障 (outer blood retinal barrier) 和由视网膜血管内皮细胞 (retinal vascular endothelial cell) 紧密连接构成的内屏障 (inner blood retinal barrier), 前者可阻止脉络膜组织液渗入视网膜, 后者则可阻止血管内液渗入视网膜; 发生 RVO 时黄斑区视网膜内的液体异常堆积, 血-视网膜屏障受损^[1,2], 从而引起 MO, 久之导致严重的中心视力损害。

Noma 等^[3] 研究发现玻璃体液中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、游离的血管内

皮生长因子受体-2(soluble VEGF receptor 2, sVEGF-2)、游离的细胞间黏附因子-1(soluble intercellular adhesion molecule 1, sICAM-1)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、穿素素-3(pentraxin 3, PTX3)、色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PDEF)的浓度水平与视网膜血管的通透性和RVO患者的MO严重程度密切相关。研究表明VEGF在多种生理及病理状态中发挥作用,如在血管生成和淋巴管生成中具有直接和间接的调控作用,可促进内皮细胞增殖、增加血管的通透性以及促进新生血管的产生。生理状态下VEGF与多种其他的因子处于动态平衡状态,人体缺乏VEGF可造成肺表面活性物质减少、中风、心肌梗塞、伤口难愈合、脑出血、肠穿孔、肾病综合征、高血压等。而VEGF在眼部的过度表达也与多种眼部疾病密切相关,如RVO、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、新生血管性青光眼等。VEGF有多个家族成员,包括胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)、血管内皮生长因子B(vascular endothelial growth factor-B, VEGF-B)、血管内皮生长因子C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)、血管内皮生长因子D(vascular endothelial growth factor-D, VEGF-D)、血管内皮生长因子E(vascular endothelial growth factor-E, VEGF-E),且各个成员在眼内新生血管的形成中具有交互或协同作用^[4-6]。同时也有人认为血管的局部炎症可以导致血流淤滞,易形成血栓,从而引起RVO^[7],因而抗炎和抑制VEGF在病变处的作用成为治疗RVO的靶点。

2 药物治疗

2.1 糖皮质激素 曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)和地塞米松缓释装置(dexamethasone intravitreal implant)在治疗RVO时取得较好效果,但往往需要重复治疗,从而增加了白内障、青光眼、眼内炎等并发症发生的风险。

2.1.1 TA TA是人工合成的含氟长效糖皮质激素,呈白色或类白色结晶状粉末,不溶于水,局部用药时吸收缓慢,有显著及其较为持久的抗炎、抗免疫作用,20世纪90年代开始试验性进入眼科临床使用。TA可能从降低血管的通透性、减少VEGF的生成、减少炎性介质的释放等方面改善MO^[8]。

目前应用TA注射的方法有玻璃体内注射(intravitreal triamcinolone acetonide, IVTA)和黄斑区筋膜下注射即Tenon's注射(posterior subtenon triamcinolone, PSTT)两种。IVTA是一种直接将药物与病变部位视网膜接触的方法,常见并发症有眼内压升高、白内障、眼内炎等^[9-11]。而PSTT则是通过巩膜渗透吸收进而到达视网膜而发挥作用^[12],和IVTA相比,起效相对慢、并发症相对少^[13,14]。

Ip等^[15]的随机试验发现,IVTA组患者在视力提高方面是对照空白组的5倍,且视力提高在1mg IVTA组和4mg IVTA组之间并没有统计学差异;然而,在眼内压升高、白内障的发生率方面,1mg IVTA组较4mg IVTA组明显减少,其中,12mo时需要用降眼压药物控制者1,4mg和对照观察组分别为35%,20%和8%,晶状体混浊进展者在三者中分别为26%,33%和18%。Ozkiris等^[16]对用激光光凝治疗无效的BRVO患者进行IVTA治疗后,MO减

轻和视力提高方面的效果明显,注射TA前(对数视力表)基础视力是 1.01 ± 0.16 ,注射后1,3mo和最后随访时BCVA分别为 0.55 ± 0.22 , 0.56 ± 0.22 和 0.62 ± 0.22 ,中央黄斑厚度分别下降28.5%,23.8%和23.8%,相对应的时间内眼压 ≥ 21 mmHg者分别占26.3%,15.7%和5.2%,但都可被降眼压药物控制,无其他不良反应发生。Lin等^[17]应用PSTT治疗CRVO,在第9mo时非缺血组和缺血组中视力提高 ≥ 10 个字母的患者分别占10/10和3/8,在第8wk时,所有患者中仅2例眼内压稍高(分别为22,23mmHg),且都可被降眼压药物控制。尽管TA有引起白内障、青光眼等并发症的可能,但是由于价格便宜,在发展中国家应用TA治疗RVO仍然是较好的选择。

2.1.2 地塞米松缓释装置 2009年美国食品和药品管理局(FDA)批准(商品名:Ozurdex,活性成分:地塞米松)用于治疗CRVO引起的MO。玻璃体腔植入的地塞米松缓释装置中是一种特有的、可移植的、可被生物体分解的、长效释放的皮质类固醇激素产品,通过一个22g注射装置注入眼内。在玻璃体腔植入一开始就进行分解,最终被完全分解为水和二氧化碳。同为糖皮质激素的地塞米松玻璃体腔植入装置与玻璃体腔注射TA相比具有药物作用效果时间持续且长久(3~4mo)、药物释放的可预期性及药物含量水平稳定性等优点^[18]。

Haller等^[19]进行了两项独立的多中心大样本为期6mo的临床试验,地塞米松组(分为注射0.7,0.35mg两组)和对照空白组相比,眼内压、白内障发生率和白内障手术率方面无明显不同;但前者能更好的提高视力,180d时地塞米松组中BCVA提高 ≥ 15 个字母者占26%、BCVA丢失 ≥ 15 个字母者占6%,对照组分别为17%和11%。Joshi等^[20]对RVO患者49例51眼行玻璃体腔植入地塞米松缓释装置,随访12mo时,BRVO和CRVO患者的BCVA分别提高了 5.7 ± 2.3 和 11.5 ± 11.0 ,其中14眼(27%)眼压增高,3眼需要加用乙酰唑胺药物控制,4眼发生了继发性新生血管性青光眼,无其他不良反应发生。

2.2 抗血管内皮生长因子 抗VEGF药物包括哌加他尼(pegaptanib)、贝伐单抗(bevacizumab)、雷珠单抗(ranibizumab)和阿柏西普眼科溶液(trap-eye),采用玻璃体腔注射方式给药,通过对VEGF的拮抗作用、抑制血管生成、降低血管通透性、促进渗液的吸收,成为治疗眼底新生血管的重要手段之一。与糖皮质激素类药物相比较,抗VEGF类药物在更好的改善患者视力的同时,有效的降低了白内障、青光眼并发症的发生。

2.2.1 Pegaptanib 于2004-12被美国FDA批准,用于治疗所有新生血管性年龄相关性黄斑变性(the neovascular age-related macular degeneration),这是第一个被批准用于治疗该疾病的血管生成抑制剂类药物。Pegaptanib是一种人工合成的抗-VEGF的RNA适配子,药物靶标是VEGF-A亚型中的VEGF-A165,通过拮抗VEGF-A165,从而达到治疗MO的效果。

在为期6mo的二期临床试验中,每6wk玻璃体腔内注射一次pegaptanib,0.3mg pegaptanib组视力提高+7.1个字母,1mg pegaptanib组为+9.9个字母、对照空白组为-3.2个字母,第1wk时0.3mg pegaptanib组中央黄斑厚度下降了 $269 \mu\text{m}$,1mg pegaptanib组为 $210 \mu\text{m}$ 、对照空白组为 $5 \mu\text{m}$ ^[21]。Udaondo等^[22]对接受IVTA治疗效果不好的患者,注射哌加他进行治疗,治疗3wk后光学相干断层成像术(optical coherence tomography, OCT)观察到,MO厚

度从(418±97.7) μm 下降到(253±97.25) μm;治疗过程中所有患者视力提高均≥Snellen 视力表中的 2 行,同时视力和黄斑厚度在第二次注射后的 3mo 内保持稳定,且在整个治疗及随访过程中并未有人发生不良反应。

2.2.2 Bevacizumab 商品名: Avastin 是通过美国 FDA 的认证的首个批准上市的抗癌作用的新药,但其并未被批准在眼科疾病方面的应用。Becavizumab 是一种重组的人源化 IgG1 型单克隆抗体,轻链可变区由鼠源部分组成,能与 VEGF 结合从而抑制 VEGF 的作用,减轻 MO,提高视力,使新生血管消退,减少并发症。然而 bevacizumab 在血液中的半衰期较长,易引起生理状态下 VEGF 在血液中的含量的减少,具有潜在的导致肺表面活性物质减少、中风、心肌梗塞、伤口难愈合、脑出血、肠穿孔、肾病综合征、高血压等并发症的危险,且 bevacizumab 分子的 Fc 段可能会导致眼内免疫反应的发生。

Epstein 等^[23]采用玻璃体腔注射 bevacizumab 的方式治疗 CRVO, bevacizumab 组的 60% 的患者视力提高≥15 个字母,中央黄斑的厚度下降了 435 μm, 6mo 内无患者发生虹膜炎, 12mo 内无患者发生眼内炎、黄斑裂孔和视网膜脱离等,从而认为在 12mo 内,每 6wk 给予一次 bevacizumab,可明显改善 CRVO 患者的视力和减轻 MO;且越早接受治疗,治疗效果越好^[23,24]。Thapa 等^[25] 12mo 随访也发现 bevacizumab 对 BRVO 患者视力和 MO 有明显改善。

2.2.3 Ranibizumab 商品名: Lucentis, 分别被 FDA(2006 年)和欧洲药品评估局(EMA)(2007 年)批准用于治疗 RVO, Ranibizumab 是一种重组的人源化抗 VEGF 单克隆抗体片段,可以和所有 VEGFA 异构体结合阻断级联反应^[26],从而改善 RVO 患者的视力及减轻 MO。

与 pegaptanib 只作用于 VEGF-A165 相比,更能有效的阻止血管渗漏和新生血管的形成。ranibizumab 分子未糖基化、不含 Fc 区域,是最小的抗原结合片段^[27],其与 VEGF-A 受体结合位点的亲和力明显高于 bevacizumab、具有生物活性强,可迅速到达病变区域等特点,故能更有效的阻止脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)生成和减轻 MO,流入血循环中的 ranibizumab 可在 2h 内迅速降解,对全身的影响更小。

Brown 等^[28]进行了 CRUISE 三期临床研究表明 392 例 CRVO 患者,接受治疗后 6mo 时 0.3mg ranibizumab 组视力平均提高了 12.7 个字母,0.5mg ranibizumab 组视力平均提高了 14.9 个字母,对照空白组视力平均提高了 0.8 个字母,中央黄斑厚度在三组中分别平均下降了 434, 452, 168 μm,治疗过程中无 1 例发生不良反应和并发症。Kinge 等^[29]进行了 ROCC 研究,认为 CRVO 患者每月注射 ranibizumab 能够明显的提高视力和减轻 MO,且连续注射对于维持最初较好的治疗效果非常必要。Chang 等^[30]给 CRVO 患者连续 3mo、每月玻璃体腔注射 0.5mg ranibizumab, 12mo 时在接受治疗的 35 眼中,32 眼视力平均提高了 16.5 个字母,黄斑厚度由 628 μm 平均下降到 164 μm;在 24mo 时 24 眼视力平均提高了 17.8 个字母,黄斑厚度平均下降到 263 μm;在治疗期间并无眼内炎、视网膜脱离和新生血管等并发症的发生。而且有人发现对注射 bevacizumab 无改善的 CRVO 患者,注射 ranibizumab 后 MO 迅速改善^[31]。

2.2.4 Trap-eye 商品名: Aflibercept 是人 VEGF 受体 VEGF-1 和 VEGF-2 的细胞外区域部分与人免疫球蛋白

G 的 Fc 片段结合体,可抑制 VEGF 的家族成员中的 PIGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C 和 VEGF-D,目前处于三期临床试验阶段。同其他抗 VEGF 药物一样,可能需要重复注射^[32]。最常见的眼部副作用包括结膜出血、眼痛、充血、眼压增高。

Boyer 等^[33]针对 CRVO 进行了两项独立的多中心大样本临床 3 期试验,前 6mo 每月治疗一次,trap-eye 组和对照空白组视力分别提高 18 个字母和 3.3 个字母;7~12mo 两组分别根据需要注射,其中 trap-eye 组平均治疗次数为 2.5 次,结果为 trap-eye 组和对照空白组的平均视力分别提高了 16.8 和 3.8 个字母。Holz 等^[34]对 177 例患者(单眼患病)随意以 3:2 比例分为两组,即每 4mo 注射 2mg 的 trap-eye 组和无 Alibercept 注射的对照试验组,24wk 时 trap-eye 组 60.2% 的患者视力提高了≥15 个字母,视力平均提高 18.0 个字母,而对照组分别是 22.1% 和 3.3 个字母;同时 trap-eye 组的中央黄斑厚度从 448 μm 平均下降到 169.3 μm, 11.5% 患者发生眼痛、9.6% 患者有一过性的眼内压升高、8.7% 结膜出血。Brown 等^[35]对注射 trap-eye 的 CRVO 患者进行了为期 1a 的治疗和观察,结果显示注射 2mg trap-eye 可显著提高视力,但患者也发生了眼痛、眼压升高及结膜出血等不良反应。

2.3 联合用药 Singer 等^[36]在给 RVO 患者玻璃体腔注射 bevacizumab 后 2wk 行地塞米松缓释装置玻璃体腔植入,治疗效果提高明显,BCVA 提高≥15 字母的患者由 29% (仅注射 bevacizumab 后)增至 64%,中央黄斑厚度也平均下降了 61 μm,此疗效持续了 128d,且 6mo 内 18% 患者无需再次注射 bevacizumab,降低了 bevacizumab 的重复注射率。

然而,Wang 等^[37]则认为同时联合 IVB 和 IVTA 用药与单独使用 IVB 时的治疗效果无明显改善,在 36 眼单独注射 bevacizumab (1.25mg/0.05mL)中,治疗后 4,6,12wk 时,患者平均 BCVA 由基础视力 37.78±6.14 分别提高到 48.06±3.86,46.48±4.77 和 44.18±5.78,而 39 眼同时注射 bevacizumab (1.25mg/0.05mL)和 TA(2mg/0.05mL),视力由 35.92±6.20 分别提高到 50.69±4.22,48.76±5.59 和 45.70±6.56;两组治疗对视力的提高无统计学差异;另外,两组在治疗后 4,6,12wk 时黄斑区厚度减少也无统计学差异。治疗过程中两组分别有 5 眼及 6 眼眼压升高,但都可被常规降眼压药物控制,无其他不良反应发生。Ehrlich 等^[38]也有报道了类似的研究结果,但他们认为联合用药可减少 bevacizumab 的用药次数^[39]。

糖皮质激素联合抗 VEGF 类药物药物治疗 RVO 引起的 MO,其安全性、远期疗效和并发症方面还需要进一步大样本、长期的临床观察来验证。

3 展望

以上治疗 RVO 的药物多能明显减轻 MO,但均存在需要重复注药的缺点,另外,反复球内注射相对增加了发生眼内炎、视网膜脱离等严重并发症的风险。随着研究的进展,期待会有一种药物,在治疗 RVO 引起的 MO 时既有良好及持久的效果,同时也具有较小的副作用。此外仍需牢记,任何一种治疗方法都必须结合病因治疗,才能达到彻底治愈 RVO 的目的。

参考文献

- 1 Stanca HT, Manea G. Physiopathology of macular edema in central vein occlusion. *Oftalmologia* 2012;56(2):15-20
- 2 Ojima T, Takagi H, Suzuma K, et al. EphrinA1 inhibits vascular

endothelial growth factor-induced intracellular signaling and suppresses retinal neovascularization and blood-retinal barrier breakdown. *Am J Pathol* 2006;168(1):331-339

3 Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(2):160-165

4 Zhao B, Ma A, Cai J, et al. VEGF-A regulates the expression of VEGF-C in human retinal pigment epithelial cells. *Br J Ophthalmol* 2006;90(8):1052-1059

5 Zhao B, Smith G, Cai J, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes survival of retinal vascular endothelial cells via vascular endothelial growth factor receptor-2. *Br J Ophthalmol* 2007;91(4):538-545

6 Zhao B, Cai J, Boulton M. Expression of placenta growth factor is regulated by both VEGF and hyperglycaemia via VEGFR-2. *Microvasc Res* 2004;68(3):239-246

7 Fong AC, Schatz H, McDonald HR, et al. Central retinal vein occlusion in young adults (papillophlebitis). *Retina* 1992;12(1):3-11

8 Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341(2-3):309-315

9 Bhavsar AR, Ip MS, Glassman AR, et al. The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials. *Am J Ophthalmol* 2007;144(3):454-456

10 Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(6):645-663

11 Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetate injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136(5):791-796

12 Raghava S, Hammond M, Kompella UB. Periocular routes for retinal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2004;1(1):99-114

13 郑波, 楚美芳, 王勇, 等. 曲安奈德球内注射与经 Tenon 囊球后注射治疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿的对比性研究. *国际眼科杂志* 2008;8(8):1691-1693

14 Kalina PH, Erie JC, Rosenbaum L. Biochemical quantification of triamcinolone in subconjunctival depots. *Arch Ophthalmol* 1995;113(7):867-869

15 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

16 Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkilic K, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of persistent macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2006;20(1):13-17

17 Lin JM, Chiu YT, Hung PT, et al. Early treatment of severe cystoid macular edema in central retinal vein occlusion with posterior sub-tenon triamcinolone acetate. *Retina* 2007;27(2):180-189

18 Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica* 2010;224 (Suppl 1):25-30

19 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

20 Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion; 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol* 2013;97(8):1040-1044

21 Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Adamis AP, et al. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2009;127(4):374-380

22 Udaondo P, Garcia - Delpech S, Salom D, et al. Intravitreal pegaptanib for refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011;5:941-944

23 Epstein DL, Alverer PV, von Wendt G, et al. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion; twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology* 2012;119(12):2587-2591

24 Daien V, Navarre S, Fesler P, et al. Visual acuity outcome and predictive factors after bevacizumab for central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(6):1013-1018

25 Thapa R, Maharjan N, Paudyal G. Intravitreal bevacizumab in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion; 12-month results. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1057-1062

26 Yu L, Liang XH, Ferrara N. Comparing protein VEGF inhibitors: In vitro biological studies. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;408(2):276-281

27 Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669-676

28 Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, 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(6):1124-1133

29 Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion; results from the sham-controlled ROCC study. *Am J Ophthalmol* 2010;150(3):310-314

30 Chang LK, Spaide RF, Klancnik JM, et al. Longer-term outcomes of a prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31(5):821-828

31 Labriola LT, Sadda SR. Rapid resolution of macular edema associated with central retinal vein occlusion using ranibizumab after failure with multiple bevacizumab injections. *Semin Ophthalmol* 2011;26(6):387-391

32 Figueroa MS, Contreras I. Potential anti-vascular endothelial growth factor therapies for central retinal vein occlusion. *Drugs* 2012;72(16):2063-2071

33 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

34 Holz FG, Roeder 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(3):278-284

35 Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion; 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. *Am J Ophthalmol* 2013;155(3):429-437

36 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

37 Wang HY, Li X, Wang YS, et al. Intravitreal injection of bevacizumab alone or with triamcinolone acetate for treatment of macular edema caused by central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2011;4(1):89-94

38 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

39 Ehrlich R, Ciulla TA, Moss AM, et al. Response to; Combined treatment of intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion by Schroff et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(2):305