

PDT联合玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗病理性近视继发 CNV

张 聪, 刘东宁, 徐 丽

作者单位: (110031) 中国辽宁省沈阳市第四人民医院眼科
作者简介: 张聪, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 张聪. cong_zhang25@163.com
收稿日期: 2014-04-12 修回日期: 2014-05-27

Therapeutic effect of photodynamic therapy and intravitreal injection with ranibizumab for choroidal neovascularization of pathologic myopia

Cong Zhang, Dong-Ning Liu, Li Xu

Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, Liaoning Province, China

Correspondence to: Cong Zhang. Department of Ophthalmology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, Liaoning Province, China. cong_zhang25@163.com
Received: 2014-04-12 Accepted: 2014-05-27

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy of photodynamic therapy (PDT) and intravitreal injection with ranibizumab on macular choroidal neovascularization (CNV) of pathologic myopia (PM).

• **METHODS:** There were patients (32 eyes) who were diagnosed as PM with CNV. Randomly selected 16 cases (16 eyes) which were given the PDT treatment (PDT group). The remaining were given both PDT and intravitreal injection with ranibizumab (combination group). There is no significant difference on macular edema between two groups. We analyzed the changes in the best corrected visual activity (BCVA), optic coherence tomograph (OCT) and fundus fluorescein angiography (FFA) before and 1, 6mo after treatment.

• **RESULTS:** One month after the treatment in PDT group: the BCVA increased while the CMT decreased compared with that of pretreatment ($P < 0.05$). One month after the treatment in combination group: the BCVA increased while the CMT decreased significantly compared with that of pretreatment ($P < 0.01$); the changes of BCVA and CMT showed statistically significant between the two groups ($P < 0.05$). Six month after the treatment in PDT group: the BCVA increased while the CMT decreased compared with that of pretreatment ($P < 0.05$). Six month after the treatment in combination group: the BCVA increased while the CMT decreased significantly compared with that of pretreatment ($P < 0.01$); compared with changes of BCVA and CMT in two groups, the difference was

significant after treatment ($P < 0.05$). Compared 1mo with 6mo after treatment: there was no significant difference in the BCVA and CMT changes ($P > 0.05$). One month after treatment: in PDT group, FFA showed no leakage or reduced leakage of CNV in 11 eyes (69%), and the fundus remained leaky in 5 eyes (31%); in combination group, FFA showed no leakage or reduced leakage of CNV in 13 eyes (81%); the fundus remained leaky in 3 eyes (19%). Six month after treatment: in PDT group, FFA showed no leakage or reduced leakage in 10 eyes (62.5%); the fundus remained leaky in 4 eyes (25%); two eyes (12.5%) relapsed leakage; in combination group, FFA showed no leakage or reduced leakage of CNV in 15 eyes (94%); the fundus remained leaky in 1 eye (6%).

• **CONCLUSION:** Not only PDT but also PDT and intravitreal injection with ranibizumab can block CNV of pathologic myopia completely or partly, and reduce the danger causing descent of vision. Effects and the stability of the combination therapy is superior to PDT treatment.

• **KEYWORDS:** photodynamic; intravitreal; ranibizumab; pathologic myopia; choroidal neovascularization

Citation: Zhang C, Liu DN, Xu L. Therapeutic effect of photodynamic therapy and intravitreal injection with ranibizumab for choroidal neovascularization of pathologic myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(7):1212-1215

摘要

目的: 评价光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 联合玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗病理性近视 (pathologic myopia, PM) 所致的黄斑部脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 的临床疗效。

方法: 临床确诊为 PM 合并 CNV 患者 32 例 32 眼, 随机选取 16 例 16 眼为 PDT 治疗 (PDT 组), 另 16 例 16 眼为 PDT 联合玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗组 (联合组), 两组黄斑水肿无显著性差异。对比分析治疗前及治疗后 1, 6mo 患者最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、光学相干断层扫描 (optic coherence tomograph, OCT) 及眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 的变化。
结果: 治疗后 1mo 与治疗前相比: PDT 组 BCVA 平均值提高, 黄斑中心厚度 (fovea centralis thickness, CMT) 平均值降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组 BCVA 平均值明显提高, CMT 平均值明显降低, 差异具有显著统计学意义 ($P < 0.01$); 两组组间比较 BCVA 变化、CMT 变化差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 6mo 与治疗前相比, PDT 组 BCVA 平均值提高, CMT 平均值降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组 BCVA 平均值明显提高, CMT

平均值明显降低,差异具有显著统计学意义($P<0.01$);两组间比较 BCVA 变化、CMT 变化差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 6mo 和 1mo 相比:PDT 组与联合组 BCVA 平均值、CMT 平均值差异均无统计学意义($P>0.05$)。FFA 检查显示:治疗后 1mo,PDT 组 CNV 病灶渗漏停止或渗漏减少者 11 眼(69%),持续渗漏 5 眼(31%);联合治疗组 CNV 病灶渗漏停止或渗漏减少者 13 眼(81%),持续渗漏 3 眼(19%)。治疗后 6mo:PDT 组 CNV 病灶渗漏停止或渗漏减少者 10 眼(62.5%),持续渗漏 4 眼(25%),2 眼(12.5%)出现渗漏复发;联合治疗组 CNV 病灶渗漏停止或渗漏减少者 15 眼(94%),持续渗漏 1 眼(6%)。

结论:PDT 治疗与 PDT 联合玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗均可以部分或完全封闭 PM 所致的 CNV,减少 CNV 引起的视力下降;联合治疗的效果及稳定性要优于单纯的 PDT 治疗。

关键词:光动力;玻璃体腔;ranibizumab;病理性近视;脉络膜新生血管

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.07.09

引用:张聪,刘东宁,徐丽. PDT 联合玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗病理性近视继发 CNV. 国际眼科杂志 2014;14(7):1212-1215

0 引言

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是来自脉络膜的病理性新生血管,可发生于许多眼底疾病,如年龄相关性黄斑变性以及高度近视眼的眼底病变等。CNV 常累及黄斑,由于管壁通透性较高引起反复出血、渗出、瘢痕形成,严重损害中心视力^[1]。迄今为止,CNV 相关疾病的治疗仍是眼科学研究领域的热点之一^[2]。所谓病理性近视(pathological myopia, PM),是一种变性的近视,特别是在眼球后段具有变性的改变。患者由于眼轴的拉长,后极部巩膜变薄,脉络膜视网膜也受到不同程度的牵拉,容易造成 Bruch 膜的破裂,后极部及黄斑区视网膜下脉络膜新生血管形成,是 PM 患者失明的主要原因,尤其是黄斑区 CNV 形成,已经成为年轻人群 CNV 的主要组成部分。目前,主要的治疗方法有光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)以及新近出现的大量抗新生血管形成的药物治疗,主要为玻璃体内注射抗血管内皮生长因子抑制剂(anti-vascular endothelial growth factor therapy, anti-VEGF)。Ranibizumab 是目前已知作用最强的抗 VEGF 生物制剂^[3],主要的作用机制为结合 VEGF 后,阻止血管渗漏和新生血管的形成,从而抑制 CNV 的生成^[4]。PDT 为物理性治疗,作用机制为物理性封闭脉络膜新生血管 CNV 从而阻止其渗漏。2013-07-05, ranibizumab 获欧盟委员会(EC)批准,用于治疗病理性近视继发脉络膜新生血管引发的视力损害。我们对 2013-07 以来收治的 PM 所致的黄斑部 CNV 患者进行 PDT 联合玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗取得一定效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2013-07/10 我院眼科收治的 PM 患者,经眼底检查、FFA 及 OCT 检查确诊为黄斑下活动性 CNV 病变 32 例 32 眼,其中男 11 例 11 眼,女 21 例 21 眼,年龄 21~51(平均 35)岁。屈光度:-8.00~-18.00(平均-10.50)D。病

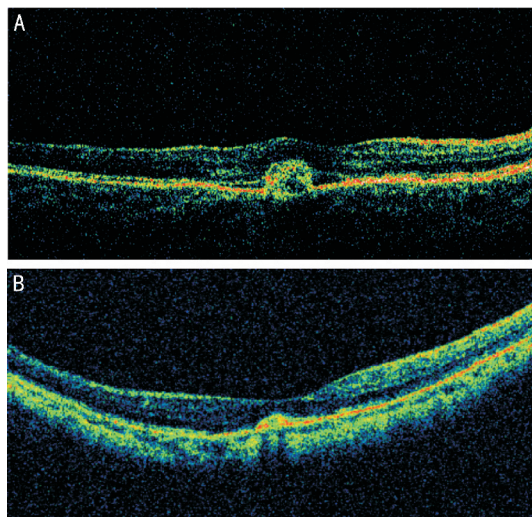


图1 联合治疗组 OCT 检查结果 A:治疗前;B:治疗后 6mo。

程 3d~3mo。经 FFA 检查,为典型 CNV 表现。随机选取 16 例 16 眼为 PDT 治疗(PDT 组),另 16 例 16 眼为 PDT 联合玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗组(联合组),两组黄斑水肿无显著性差异。病例纳入标准:(1)继发于 PM 的黄斑中心凹下 CNV 或旁中心凹 CNV 患者,FFA 显示 CNV 有渗漏,OCT 可见视网膜色素上皮和/或脉络膜毛细血管断裂,局部纺锤状增厚和边界清楚的高反射区,排除出血、渗出等因素对诊断的影响;(2)病程不超过 3mo;(3)既往无眼底激光光凝或球内注射药物等侵入性治疗或眼部手术史。排除标准:(1)合并严重的白内障、角膜病、玻璃体积血等严重屈光间质混浊影响治疗及检查者;(2)合并其他视网膜及视神经病变,如眼底有玻璃膜疣及 AMD 改变、视网膜脱离、视网膜色素变性、青光眼性视神经病变、糖尿病性视神经病变、中央或分支静脉阻塞等;(3)严重高血压、糖尿病、心、肺、肾功能不全者。

1.2 方法 PDT 组患者进行 PDT 治疗。PDT 光敏剂为苯丙卟啉衍生物单酸。治疗前测量各患者身高和体质量,计算体表面积,根据 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 的用药剂量,计算光敏剂的总量。50g/L 葡萄糖充分溶解 Visudyne 粉剂后避光保存。复方托品酰胺散瞳后,10min 内缓慢静脉推注总量为 30mL 的已配制 Visudyne 溶液。于开始静脉注射光敏剂 15min 后(即注射结束后 5min)开始激光照射,使用裂隙灯半导体激光机(Lumenis OpalTM),根据 CNV 病灶大小调整激光参数:照射光斑直径设定为 CNV 病灶最大直径加 $1000\mu\text{m}$,功率密度为 $600\text{mW}/\text{cm}^2$,能量为 $50\text{J}/\text{cm}^2$,波长为 689nm ,照射时间为 83s。治疗后嘱患者避光 48h。

联合组患者于常规 PDT 治疗后 1wk 行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗。注药前左氧氟沙星滴眼液 6 次/d,连续 3d 清洁结膜囊;注药前冲洗泪道,清洁结膜囊。注药前 30min 复方托品酰胺散瞳。玻璃体腔注射按照内眼手术规范进行,且均在手术室内完成。盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉下于颞下方角膜缘后 3.5mm 巩膜穿刺口,以 30 号针头注入 0.05mL ranibizumab 注射液查术眼 LP,眼压 Tn,妥布霉素地塞米松眼膏涂术眼,包扎术眼。术后左氧氟沙星滴眼液 6 次/d 点眼,连续用 7d。所有患者于治疗前和治疗后 1,6mo 分别行 BCVA、OCT 及 FFA 检查(图 1,2)。CMT 测量采用手动测量从内界膜表面至 RPE 层表面之间的距离。BCVA 转化成标准化 LogMAR 视力,以便最大限度的

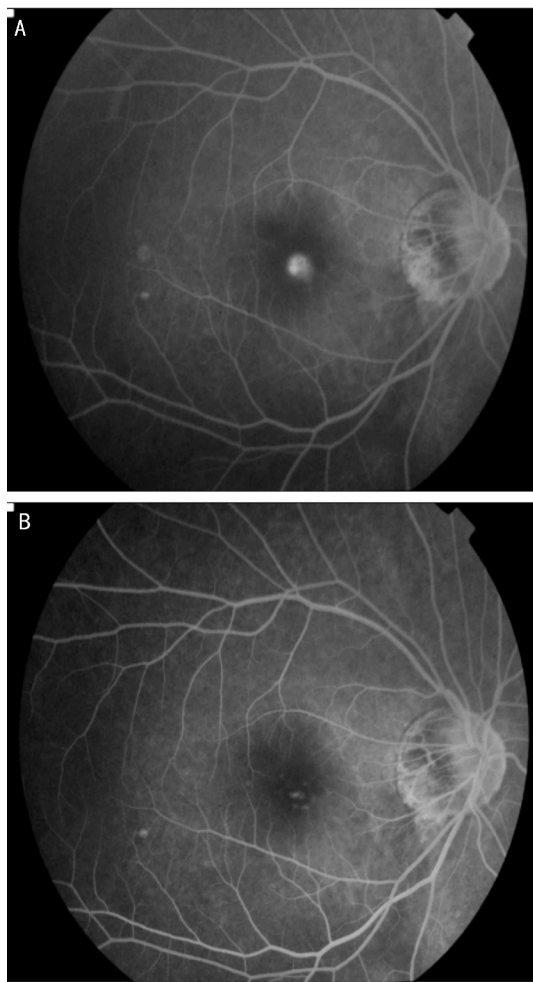


图2 联合治疗组 FFA 检查结果 A:治疗前;B:治疗后 6mo。

反映视力的微小变化情况。

统计学分析:所得数据采用 SPSS 17.0 统计软件作统计学分析。结果用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,同一组内不同时间点间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;两组间同一时间点比较采用独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义, $P < 0.01$ 为具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 BCVA PDT 组:治疗前:1.17±0.11,治疗后 1mo:0.87±0.10,治疗后 6mo:0.86±0.10。联合组:治疗前:1.19±0.10,治疗后 1mo:0.69±0.06,治疗后 6mo:0.67±0.05。治疗后 1mo 与治疗前相比,PDT 组 BCVA 平均值提高,差异具有统计学意义($P=0.032$);与治疗前相比,联合组 BCVA 平均值明显提高,差异具有显著统计学意义($P=0.000$);两组组间比较 BCVA 变化差异具有统计学意义($P=0.029$)。治疗后 6mo 与治疗前相比,PDT 组 BCVA 平均值提高,差异具有统计学意义($P=0.037$);与治疗前相比,联合组 BCVA 平均值明显提高,差异具有显著统计学意义($P=0.000$);两组组间比较 BCVA 变化差异具有统计学意义($P=0.0175$)。治疗后 6mo 和 1mo 相比 PDT 组与联合组 BCVA 平均值差异均无统计学意义($P=0.0698$)。

2.2 CMT PDT 组:治疗前:379.10±96.20 μm ,治疗后 1mo:257.35±69.85 μm ,治疗后 6mo:262.51±65.37 μm 。联合组:治疗前:383.06±93.00 μm ,治疗后 1mo:215.39±53.88 μm ,治疗后 6mo:210.51±60.30 μm 。治疗后 1mo 与

治疗前相比,PDT 组 CMT 平均值降低,差异具有统计学意义($P=0.027$);与治疗前相比,联合组 CMT 平均值明显降低,差异具有显著统计学意义($P=0.000$);两组组间比较 CMT 变化差异具有统计学意义($P=0.041$)。治疗后 6mo 与治疗前相比,PDT 组 CMT 平均值降低,差异具有统计学意义($P=0.026$);与治疗前相比,联合组 CMT 平均值明显降低,差异具有显著统计学意义($P=0.000$);两组组间比较 CMT 变化差异具有统计学意义($P=0.029$)。治疗后 6mo 和 1mo 相比 PDT 组与联合组 CMT 平均值差异均无统计学意义($P=0.673$)。

2.3 FFA FFA 检查显示:治疗后 1mo,PDT 组 CNV 病灶渗漏停止或渗漏减少者 11 眼(69%),持续渗漏 5 眼(31%);联合治疗组 CNV 病灶渗漏停止或渗漏减少者 13 眼(81%),持续渗漏 3 眼(19%)。治疗后 6mo,PDT 组 CNV 病灶渗漏停止或渗漏减少者 10 眼(62.5%),持续渗漏 4 眼(25%),2 眼(12.5%)出现渗漏复发;联合治疗组 CNV 病灶渗漏停止或渗漏减少者 15 眼(94%),持续渗漏 1 眼(6%),未见渗漏复发者。

3 讨论

CNV 是多种视网膜疾病的一种共同结果,发生机制不明,目前认为,损伤 Bruch 膜、扰乱视网膜色素上皮细胞的细胞外基质或扰乱内源性抑制剂是 CNV 生成的条件^[5]。PM 通常又称为变性近视、恶性近视及进行性近视等,发病早(青春期前)、发展快,近视屈光度 $>6.00\text{D}$,眼轴延长(多数 $>26\text{mm}$),早期即可出现眼底病变且进行性加重,视功能明显受损,有遗传因素,多伴有并发症。常见的眼底表现包括豹纹状眼底、弧形斑、黄斑色素紊乱、Fuchs 斑、漆裂纹样病变、黄斑 CNV 和周边视网膜脉络膜病变。PM 患者中 CNV 的发生率约为 5.2%,多见于 50 岁以下人群^[6]。黄斑 CNV 的发生是 PM 视力丧失的主要原因,其潜在原因可能以黄斑部视网膜缺血缺氧,从而产生血管生成因子刺激脉络膜毛细血管新生,形成视网膜下新生血管^[7]。这些新生血管韧性很差,容易造成渗出或出血,可引起色素上皮或视网膜神经上皮脱离,最终形成纤维血管瘢痕,导致外层视网膜组织损害^[8]。由于 CNV 及其伴随的出血、渗出,严重损害患者的黄斑中心凹功能,从而形成绝对中心暗点影响中心视力,患眼出现中心外视力和偏心注视,明显影响患者的生活质量。

PDT 是指光敏剂进入体内后在特定波长的光照射下产生光氧化反应,以杀伤靶细胞或损伤靶组织的血管结构的一种新方法^[9]。由于 CNV 病变中新生血管的结构和功能不健全,使得光敏剂主要积存在病变血管内皮细胞,而在正常的视网膜和脉络膜血管中易被清除,具有高度选择性。PDT 的这种选择性非热性光化学反应可造成物理性封闭脉络膜新生血管和阻止渗漏,且对正常的神经视网膜组织和 Bruch's 膜影响极小,因此可用于治疗黄斑中心凹下 CNV,安全性较好。1995 年,Miller 等^[10]首次将 PDT 应用于眼科,并在 1998 年开始了临床研究,由两个多中心对照随机临床试验 TAP 等^[11]对它的有效性进行了评估,并在 2000 年,被美国食品和药物监督管理局(FDA)批准用于临床治疗激发于 AMD 的黄斑下 CNV^[12]。

目前,VEGF 在新生血管形成的过程中的促进作用已得到广泛的认可。VEGF 的产生可导致血管生成和血管通透性增加并最终形成一个复杂的血管网络^[13,14]。而 VEGF 抑制剂则通过拮抗作用,抑制血管生成、降低血管

通透性,促进 CNV 渗液的吸收。因此抗 VEGF 已成为治疗 CNV 的有效手段之一。近年来,对于新生血管性眼病的治疗,应用玻璃体腔注射抗 VEGF 药物越来越受到广泛关注,且应用于临床已获得了良好的效果。目前抗 VEGF 类药物主要有 3 种:哌加他尼纳(pegabtanib)、贝伐单抗(bevacizumab)和雷珠单抗(ranibizumab)。Pegabtanib 是一种选择性 VEGF 抑制剂,其只能与完整的 VEGF165 受体结合,而不能与 VEGF 的其他亚型或仍有活性但却裂解的 VEGF165 结合。Bevacizumab 为一种重组的人类单克隆抗体,主要由 93% 人源 IgG1 框架区和 7% 鼠单克隆抗体的抗原结合互补决定区组成。Ranibizumab 为第 2 代重组的人类单克隆抗体,其组成结构与 bevacizumab 类似,但此药可以与人类的所有 VEGF 亚型特异性结合,从而抑制 VEGF 与其受体结合,抑制新生血管的生成,减少渗漏。从生物效应上看,pegabtanib 只能阻断 VEGF165,而 bevacizumab 和 ranibizumab 可以有效地阻断所有 VEGF-A 异构体,因此治疗眼部新生血管性疾病优于 pegabtanib。从安全性角度来看,ranibizumab 免疫源性低于 bevacizumab,不易出现排斥反应,其安全性相对较高。值得注意的是,bevacizumab 目前还未被正式批准用于治疗视网膜新生血管性疾病。因此,尽管价格昂贵,ranibizumab 仍然是治疗 CNV 的首选用药。Ranibizumab 是一种嵌合分子,由一个鼠类的抗原结合成分和一个降低其抗原性的非结合人体成分构成^[15]。玻璃体腔内注射 ranibizumab,可以较好的改变闭塞的过程,快速并长期的封锁血管内皮生长因子 VEGF-A 以恢复血-视网膜屏障的完整性,减少黄斑水肿,具有良好的安全性^[16]。

有研究表明,PDT 后组织病理学研究显示,治疗只能阻塞部分血管;且光化学反应过程中产生氧化自由基、脂质超氧化物等,诱导局部急性炎症反应,损伤病灶及其周围的脉络膜毛细血管、视网膜色素上皮以及光感受器细胞,导致部分脉络膜毛细血管血栓形成及血管闭塞,暂时控制了病程的进展。急性期过后,闭塞的脉络膜毛细血管由于血流灌注不足引起组织缺血缺氧,诱导血管内皮生长因子或血管内皮生长因子受体和色素上皮衍生因子等表达的失衡,可能会促进血管再渗漏和新生血管的发生^[17]。研究表明 PDT 之后 7d 以内,VEGF 明显上调^[18]。因此我们选择于 PDT 治疗后 1wk 行玻璃体腔注射 ranibizumab,以阻止 VEGF 与血管内皮细胞表面的 VEGF 受体结合,阻断新生血管的形成,以期抑制 CNV 复发。

本研究观察了 PDT 治疗及 PDT 联合玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗对 PM 合并 CNV 的疗效,结果显示两种治疗 1mo 后均可使患眼最佳矫正视力提高,黄斑区出血和渗出吸收,FFA 显示 CNV 渗漏停止或减少,其疗效可持续至治疗后 6mo。联合治疗与单纯 PDT 治疗相比,对于患眼最佳矫正视力的提高和黄斑区出血和渗出的疗效更为明显。由于单纯 PDT 治疗组中有 2 例于治疗后 6mo FFA 检查出现 CNV 渗漏复发现象,说明单纯 PDT 治疗的远期效果欠佳,联合治疗的稳定性优于单纯 PDT 治疗。在本次研究中,因患者例数偏少,结果的可靠性、远期疗效及安全性还有待进一步探讨。

参考文献

1 李树全. 脉络膜新生血管性疾病的治疗进展. 齐齐哈尔医科大学学报 2007;16:62-65

- 2 Zhang SS, Liao HP, Wang KS. Laser therapy of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Medical Recapitulate* 2008;14(19):9592-9598
- 3 陈喆,张士胜,朱惠敏. 糖尿病视网膜膜病变的国际临床分类分析. 国际眼科杂志 2010;10(8):1394-1401
- 4 Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* 1999;293(4):865-881
- 5 Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, et al. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:34-38
- 6 Soubrane G. Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2008;53(2):121-138
- 7 李凤鸣. 眼科全书. 北京:人民卫生出版社 1996:2095-2096
- 8 Cass JDW. Stereoscopic atlas of macular diseases. 2nd ed. St Louis: Mosby 1976:15
- 9 Ciulla TA, Piper HC, Xiao M, et al. Presumed ocular histoplasmosis syndrome: update on epidemiology, pathogenesis, and photodynamic antiangiogenic, and surgical therapies. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12(6):442-448
- 10 Miller JW, Walsh AW, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularisation using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995;113(6):810-818
- 11 Barbazzeto I, Burdan A, Bressler NM, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment -- TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121(9):1253-1268
- 12 Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin. Photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):541-560
- 13 Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med* 1995;1(2):182-193
- 14 Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, et al. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;193(2):631-638
- 15 Keane PA, Sadda SR. Retinal vein occlusion and macular edema - critical evaluation of the clinical value of ranibizumab. *Clin Ophthalmol* 2011;5:771-781
- 16 Pece A, Isola V, Piermarocchi S, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2011;95(1):56-68
- 17 Schmidt - Erfurth U, Schlotzer - Schrehard U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(10):4473-4480
- 18 Bottoni F, Romano M, Massacesi A, et al. Remodeling of the vascular channels in retinal angiomatous proliferations treated with intravitreal triamcinolone acetonide and photodynamic therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(11):1528-1533