

康柏西普联合曲安奈德球内注射治疗糖尿病黄斑水肿

李军*, 祝莹*, 张立军, 于玮

引用:李军,祝莹,张立军,等. 康柏西普联合曲安奈德球内注射治疗糖尿病黄斑水肿.国际眼科杂志 2019;19(3):430-433

基金项目:2016年辽宁省自然科学基金指导计划立项项目(No.201602208);2016年大连市医学科学研究计划项目(No.1611038)

作者单位:(116033)中国辽宁省大连市第三人民医院眼科

*:李军和祝莹对本文贡献一致。

作者简介:李军,男,博士,主任医师,研究方向:白内障、眼底病;祝莹,女,硕士,主任医师,研究方向:白内障、眼底病。

通讯作者:张立军,男,毕业于中国人民解放军第二军医大学,博士,主任医师,研究方向:角膜病、屈光手术、眼底病.lijunzhangw@gmail.com

收稿日期:2018-10-27 修回日期:2019-01-28

摘要

目的:探讨康柏西普联合曲安奈德球内注射治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效。

方法:回顾性队列研究。合并黄斑水肿的糖尿病患者40例43眼,治疗前记录BCVA、IOP和OCT检查。根据治疗方式分为两组,A组患者给予玻璃体腔注射康柏西普联合曲安奈德治疗,B组给予玻璃体腔注射康柏西普治疗。分别于治疗后1d、1、4、8、12、24wk记录BCVA、IOP和CMT及并发症等情况。

结果:A组治疗后不同时间点的视力与治疗前(0.83 ± 0.03)相比均有差异($P < 0.05$),治疗8wk时达到最佳视力(0.23 ± 0.04);治疗后CMT与治疗前($612.4 \pm 47.6 \mu\text{m}$)有差异($P < 0.05$);24wk内平均注射次数2.7次。B组治疗后不同时间点视力与治疗前(0.79 ± 0.09)有差异($P < 0.05$),治疗4wk时达到最佳视力(0.25 ± 0.06)。治疗后CMT与治疗前($597.8 \pm 62.4 \mu\text{m}$)有差异($P < 0.05$),24wk内平均注射次数3.6次。两组患者第一针与第二针治疗间隔时间有差异($P < 0.05$)。两组患者治疗前后眼压无差异($P > 0.05$)。

结论:康柏西普联合曲安奈德球内注射治疗糖尿病性黄斑水肿安全、有效、见效快,但疗效更持久,且可降低打针频率。

关键词:糖尿病性黄斑水肿;康柏西普;曲安奈德;玻璃体腔注射

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.3.19

Intravitreal injection of conbercept combined with triamcinolone acetonide for diabetic macular edema

Jun Li*, Ying Zhu*, Li-Jun Zhang, Wei Yu

Foundation items: 2016 Guiding Projects of Natural Science Foundation of Liaoning Province (No.201602208); Dalian Medical Health Science Research Projects in 2016 (No.1611038)

Department of Ophthalmology, the 3rd People's Hospital of Dalian, Dalian 116033, Liaoning Province, China

Co-first authors: Jun Li and Ying Zhu.

Correspondence to: Li-Jun Zhang. Department of Ophthalmology, the 3rd People's Hospital of Dalian, Dalian 116033, Liaoning Province, China. lijunzhangw@gmail.com

Received: 2018-10-27 Accepted: 2019-01-28

Abstract

• AIM: To investigate the therapeutic effects of intravitreal injection of conbercept combined with triamcinolone acetonide for diabetic macular edema (DME).

• METHODS: This retrospective cohort study comprised of 43 eyes in 40 patients who suffered from DME. There were 2 groups, groups A and B, according to the different therapies. Group A (22 eyes of 21 patients) were treated with intravitreal injection of 0.5mg/0.05mL conbercept and 2mg triamcinolone acetonide (TA). Group B (21 eyes of 19 patients) were treated with intravitreal injection of 0.5mg/0.05mL conbercept. All the patients were followed up to 24wk. The best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), central macular thickness (CMT) and complications were recorded and analyzed prior to operation and 1d, 1wk, 4wk, 8wk, 12wk and 24wk after operation.

• RESULTS: Group A: the BCVA of 22 eyes of 21 patients treated with intravitreal injection of 0.5mg/0.05mL and 2mg triamcinolone acetonide on 1d, 1wk, 4wk, 8wk, 12wk and 24wk were significantly different from that (LogMAR 0.83 ± 0.03) prior to treatment ($P < 0.05$), and the BCVA was achieved at 8wk (LogMAR 0.23 ± 0.04). The CMT were significantly different from that ($612.4 \pm 47.6 \mu\text{m}$) prior to treatment ($P < 0.05$). The average number of injections was 2.7 injections within 24wk; Group B: the VA of 21 eyes in 21 patients treated with intravitreal injection of 0.5mg/0.05mL on 1d, 1wk, 4wk, 8wk, 12wk and 24wk were significantly different from that (LogMAR 0.79 ± 0.09) prior to treatment ($P < 0.05$), and the BCVA was achieved at 4wk (LogMAR 0.25 ± 0.06). The CMT were significantly different from that ($597.8 \pm 62.4 \mu\text{m}$) prior to treatment ($P < 0.05$). The average number of injections was 3.6 injections within 24wk. There was statistically significant difference in the interval between the first and second injections of two groups ($P < 0.05$). There were no significant difference in IOP.

• CONCLUSION: In summary, combined intravitreal injection of conbercept and TA is a safe and effective treatment for DME. The effect is more durable and the

injection frequency can be reduced. The combination of anti-VEGF and corticosteroids may be an effective treatment for DME.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; conbercept; triamcinolone acetonide; intravitreal injection

Citation: Li J, Zhu Y, Zhang LJ, et al. Intravitreal injection of conbercept combined with triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(3):430-433

0 引言

随着糖尿病发病率逐年升高,目前全球糖尿病患者大约 3.8 亿人,伴随而来的糖尿病眼部并发症糖尿病视网膜病变(diabetes retinopathy, DR)成为三大致盲眼病之一,是目前社会劳动人群视力丧失的主要原因^[1-2],其中糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)因其在 DR 的早期即可发病,累及与中心视力密切相关的黄斑部,成为 DR 视功能受损的主要原因^[3]。当前,关于 DME 的治疗,虽然已经有相应的临床指南^[4],但治疗费用高昂,治疗效果不能令人满意。因此,新治疗方法的探索变得非常迫切。我们尝试应用康柏西普(Conbercept)联合曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)球内注射治疗 DME,期待能形成一种行之有效的治疗组合,为临床医师提供一种新的选择。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性队列研究。收集本院 2016-06/2018-03 的 DME 患者 40 例 43 眼,其中男 24 例 25 眼,女 16 例 18 眼,年龄 34~77(54±5)岁。平均 DME 病程 4.6(1~6)mo,就诊的初始视力(LogMAR)为 0.78±0.02,初始眼压 15.1±2.5mmHg,初始黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)为 536.4~661.2μm。根据给药方式分为两组, A 组(21 例 22 眼)玻璃体腔注射康柏西普 0.5mg/0.05mL+曲安奈德 2mg 治疗; B 组(19 例 21 眼)玻璃体腔注射康柏西普 0.5mg/0.05mL 治疗。两组患者的基本资料差异无统计学意义($P>0.05$)。排除标准:(1)增殖性糖尿病视网膜病变患者;(2)确诊为青光眼或高眼压者;(3)外伤史、白内障或其他眼部疾病影响视力及眼内观察者;(4)曾行其它内眼手术和视网膜光凝治疗;(5)单眼、妊娠、既往有全身糖皮质激素使用史。本临床研究经医院伦理委员会批准,患者均知情同意并签字备案。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均在严格无菌条件下,单药或联合用药球内注射均经睫状体扁平部行球内注射,必要时进行重复注射,联合注药需行前房穿刺放液。所有球内注射均由同一名手术医师完成。

1.2.2 观察指标 治疗后 1d, 1、4、8、12、24wk 进行随诊,记录治疗前和治疗后的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、CMT、眼内压(intraocular pressure, IOP)和并发症的发生情况。BCVA 临床检查时以小数记录,科研统计时换算为 LogMAR 视力。

疗效判定:(1)效果明显:视力提高 3 行及以上;(2)治疗有效:视力提高 1~2 行;(3)治疗无效:视力无变化;(4)恶化:视力下降。

统计学分析:采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计量资料采用均数±标准差表示,计数资料采用率表示。治疗前后 BCVA、CMT、IOP 比较采用重复测量方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后最佳矫正视力变化 两组患者治疗前后视力改善,差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=105.327$, $P_{\text{组间}}>0.05$; $F_{\text{时间}}=85.364$, $P_{\text{时间}}<0.01$, 表 1)。A 组患者治疗后 1d, 1、4、8、12、24wk 的视力与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗 8wk 时达到最佳视力。B 组患者治疗后 1d, 1、4、8、12、24wk 的视力与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗 4wk 时达到最佳视力。两组患者间最终视力差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 24wk 时视力提高行数, A 组为 4.6±1.2 行, B 组为 4.6±1.2 行,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后黄斑中心凹厚度变化 两组患者治疗前后不同时间 CMT 比较,差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=87.351$, $P_{\text{组间}}>0.05$; $F_{\text{时间}}=83.542$, $P_{\text{时间}}<0.01$, 表 2)。A 组患者 CMT 治疗后 1d, 1、4、8、12、24wk 与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗 1d 时 18 眼(82%)的黄斑水肿即明显改善,降幅 84.7±22.4μm,下降 13.83%;第一针治疗后在 4wk 时黄斑水肿改善较明显,较治疗前降幅 362.5±19.8μm,下降 59.19%;治疗 24wk 时 CMT 降幅 402.7±21.6μm,下降 65.68%。B 组患者 CMT 在治疗后 1d, 1、4、8、12、24wk 时与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),第一针治疗后在 4wk 时黄斑水肿改善较明显,较治疗前降幅 328.7±21.6μm,下降 54.86%;治疗 24wk 时 CMT 降幅为 396.56±18.4μm,下降 66.33%。两组患者治疗 24wk 时 CMT 降幅差异无统计学意义($t=1.011$, $P=0.317$)。

2.3 两组患者再次注射治疗和注射针数情况 患者球内注药后 1d, 1、4、8、12、24wk 时进行随诊复查,或者有自觉视力下降时随时进行复查。再注射的标准:患者视力下降 ≥ 1 行或黄斑水肿较上次复查厚度增加 $\geq 10\%$ 。如黄斑水肿有改善,考虑到曲安奈德的副作用,再次注射药物均为康柏西普 0.5mg/0.05mL。A 组患者 12wk 时 12 眼(55%)水肿复发,再次进行康柏西普治疗,24wk 内平均注射次数 2.7±0.5 次。B 组患者 4wk 时黄斑水肿改善较明显,8wk 时 15 眼(71%)出现水肿复发,再次进行康柏西普治疗,24wk 内平均注射次数 3.6±0.4 次。两组患者间 24wk 时注射次数差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组与 B 组的第一次与第二次治疗间隔时间分别为 12±3、6±2wk,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 两组患者眼压和并发症情况 两组患者眼压治疗前后比较,差异无统计学意义($F_{\text{组间}}=0.09$, $P_{\text{组间}}>0.05$; $F_{\text{时间}}=0.08$, $P_{\text{时间}}>0.05$, 表 3)。A 组 1 眼(5%)出现眼压升高(≥ 30 mmHg),联合应用两种降眼压眼药可将眼压控制在正常范围内,后停药复查眼压处于正常状态;5 眼(23%)第 1 次注射后 12wk,白内障加重,后续行白内障手术;1 眼(5%)出现无菌性眼内炎症反应,无眼红眼痛,睫

表1 两组患者治疗前后视力变化

组别	眼数	治疗前	治疗后 1d	治疗后 1wk	治疗后 4wk	治疗后 8wk	治疗后 12wk	治疗后 24wk	$\bar{x} \pm s$
A组	22	0.83±0.03	0.5±0.03	0.38±0.06	0.29±0.09	0.23±0.04	0.29±0.02	0.33±0.04	
B组	21	0.79±0.09	0.6±0.02	0.43±0.04	0.25±0.06	0.35±0.06	0.31±0.04	0.35±0.03	
<i>t</i>		1.973	12.796	3.199	1.706	7.75	2.088	1.638	
<i>P</i>		0.06117	<0.001	0.002	0.095	<0.001	0.043	0.108	

注:A组:玻璃体腔注射康柏西普 0.5mg/0.05mL+曲安奈德 2mg 治疗;B组:玻璃体腔注射康柏西普 0.5mg/0.05mL 治疗。

表2 两组患者治疗前后 CMT 值变化

组别	眼数	治疗前	治疗后 1d	治疗后 1wk	治疗后 4wk	治疗后 8wk	治疗后 12wk	治疗后 24wk	$(\bar{x} \pm s, \mu\text{m})$
A组	22	612.4±47.6	528±17.3	365.5±45.3	250.7±32.1	286±56.3	270.3±56.3	210.4±47.6	
B组	21	597.8±62.4	522±42.2	342.5±68.2	269±73.5	310.3±64.5	280.3±64.5	201.2±36.7	
<i>t</i>		0.865	0.615	1.308	1.066	1.317	0.542	0.707	
<i>P</i>		0.391	0.541	0.198	0.292	0.195	0.591	0.483	

注:A组:玻璃体腔注射康柏西普 0.5mg/0.05mL+曲安奈德 2mg 治疗;B组:玻璃体腔注射康柏西普 0.5mg/0.05mL 治疗。

表3 两组患者治疗前后 IOP 变化

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 4wk	治疗后 8wk	治疗后 12wk	治疗后 24wk	$(\bar{x} \pm s, \text{mmHg})$
A组	22	13.1±4.2	14.3±5.1	15.6±4.5	14.4±3.2	15.4±3.2	13.3±3.3	
B组	21	14.5±3.8	13.8±4.2	14.3±3.6	15.3±4.3	14.3±4.3	13.7±4.3	
<i>t</i>		1.144	0.349	1.043	0.781	0.954	0.343	
<i>P</i>		0.259	0.728	0.303	0.439	0.345	0.733	

注:A组:玻璃体腔注射康柏西普 0.5mg/0.05mL+曲安奈德 2mg 治疗;B组:玻璃体腔注射康柏西普 0.5mg/0.05mL 治疗。

状充血(-),前房房闪(++),玻璃体腔混浊(+),未进行治疗,观察3d后自行缓解。B组未见与注射及药物有关的眼部和全身不良反应。

3 讨论

糖尿病发病率在全球快速增长,预计到2035年,全球将有5.59亿糖尿病患者,糖尿病眼部并发症DR也在世界各地呈高发趋势,预计到2030年DR以及威胁视力的DR患者将分别达到1.91亿人及0.563亿人^[1-2]。在威斯康辛糖尿病视网膜病变流行病学研究(WESDR)有一个很重要的发现,糖尿病的病程越长,出现糖尿病视网膜病变的几率越高,99%的20a病程的1型糖尿病患者和60%的2型糖尿病患者会出现DR^[5],这已经成为一个不可忽视的社会问题。对比发达国家,我国的糖尿病筛查和教育工作远远没有满足视网膜病变患者增长的需要。很多人在中年乃至壮年因为DR丧失视力,成为家庭社会的负担。尤其是DME,因其在DR早期即可发病,累及与中心视力密切相关的黄斑部,成为DR视功能受损的主要原因^[3],同新生血管性青光眼并称为21世纪的两大疑难眼病。

对于DME的一线治疗,目前公认首推抗VEGF球内注射^[4],其次是皮质类固醇球内注射,除了药物治疗,还有传统的DME治疗的金标准黄斑区格栅样激光治疗以及玻璃体切除手术治疗^[6]。目前在玻璃体内应用的抗VEGF药物包括哌咖他尼钠、雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普和康柏西普等。虽然有报道阿柏西普用于治疗DME治疗方案是连续5mo每月给药,其后每8wk给药1次,持续1a^[7]。但就目前中国的国情、社保和患者的经济承受能力,很少有患者能够完成规范的治疗周期。综合考虑,我们选用国

产的融合蛋白类药物康柏西普作为我们治疗DME的基础用药。

单独使用抗VEGF药物反复多次注射,不但价格昂贵,而且效果容易反复,国外报导持久控制DME的有效率不足1/3,联合黄斑激光治疗,效果也差强人意^[8]。有研究表明,炎症反应在糖尿病视网膜疾病的发病过程中起重要作用^[9],我们尝试联合小剂量激素(曲安奈德)与抗VEGF药物进行同时治疗,目前还未见这种抗VEGF药物与2mgTA联合给药方式的疗效报道。曲安奈德价格低廉,疗效确切,临床易获得,玻璃体切除手术中常作为玻璃体染色的辅助用药。我们在选择剂量时,查阅文献发现1mg和4mgTA曾被用于治疗DME^[10],并和黄斑激光治疗相比较。白内障形成和眼压增加被认为是玻璃体内皮质类固醇注射的主要副作用,并且似乎是剂量依赖性的,且玻璃体腔内<4mg曲安奈德注射具有较少的副作用,与玻璃体腔内4mg曲安奈德注射具有相当的治疗效果^[11],结合我们以前球内注射TA治疗葡萄膜炎引起黄斑水肿的经验^[12],4mg引起的眼部并发症发生率偏高,1mg作用偏弱,所以我们选择了2mgTA剂量进行球内注射。

本研究中,两组患者治疗后的视力均有不同程度的提高,而且在注射治疗后的第1dBCVA明显提高,相应的CMT下降,与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$),其中A组治疗后1d时18眼(82%)视力明显改善,且黄斑水肿明显改善。A组治疗8wk时达到最佳视力,B组治疗4wk时达到最佳视力,A组视力在接下来的2~4wk仍有提高,而B组视力在4wk后会有下降,部分患者需要再次注射。CMT在治疗后1、4、8、12、24wk与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者间最终视力和CMT

差异无统计学意义($P>0.05$)。与 B 组相比,我们注意到 A 组视力提升和 CMT 减少的反应更快,在需要快速应对治疗的病例中可能选择联合治疗是合理的,如需要及时行眼内手术或全视网膜光凝术的患者和因职业状况需要快速康复的患者。这与 Riazi-Esfahani 等^[13] 1mg TA 联合 IVB 的球内注射研究结果相似。

A 组 12wk 时 12 眼(55%)出现再次水肿,再次进行康柏西普治疗,24wk 内平均注射次数 2.7 ± 0.5 次。B 组 8wk 时 15 眼(71%)出现再次水肿,再次进行康柏西普治疗,24wk 内平均注射次数 3.6 ± 0.4 次。两组间 24wk 时注射次数差异无统计学意义($P>0.05$)。但 A 组与 B 组的第一针与第二针治疗间隔时间相比有统计学意义($P<0.05$)。显示联合给药组疗效更持久,并可能减少注射针数。

我们在注药时如果同时注射两种药物,需要进行前房穿刺放液,防止眼压一过性升高,注射后第 1d 要复查眼压。随访中 A 组 1 眼(5%)出现眼压升高($\geq 30\text{mmHg}$),联合应用两种降眼压眼药可将眼压控制在正常范围内,停药后眼压复查处于正常状态,随诊 6mo,眼压一直保持正常,无升高;5 眼(23%)第 1 次注射后 12wk,白内障加重,后续行白内障手术;1 眼(5%)出现无菌性眼内炎症反应,无眼红眼痛,睫状充血(-),前房房闪(++),玻璃体腔混浊(+),未进行治疗,观察 3d 后自行缓解,考虑为曲安奈德赋形剂引起的眼内炎症反应;B 组未见与注射及药物有关的眼部和全身不良反应。我们观察到 2mg TA 引起的眼压升高并不常见,且可用药物控制,而白内障是一个值得关注的问题,对于 50 岁以上的患者而言,如果白内障手术是一个接下来即将进行的选择,那么对于人工晶状体眼或者马上将进行白内障手术的 DME 患者,我们可以更倾向使用 TA 进行球内注射,这也许是相对经济有效的一个选项。

经过以上联合治疗与单药注射治疗的观察,发现康柏西普联合曲安奈德球内注射治疗 DME 是安全有效的,与单药使用康柏西普进行球内注射见效一样快,但疗效更持久,且可降低打针频率,虽然部分患者有白内障和继发高眼压的风险,但对黄斑水肿严重的患者,如果要取得快速反应的治疗效果,这种联合治疗可能是一个合理的选择。随着治疗激素种类和药物投放系统的改进,比如缓释的眼内注射激素^[14]和缓释的纳米颗粒包裹的抗 VEGF 剂型出现使激素作用时间更加持久,我们相信抗 VEGF 联合激素的给药方法将为 DME 的治疗提供一种新的选择。

参考文献

- 1 Das A, Stroud S, Mehta A, *et al.* New treatments for diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(3):219-230
- 2 Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges; a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(4):260-277
- 3 Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013;4(6):151-169
- 4 Homayoun N, Saeed K, Hamid A, *et al.* Intravitreal Injection of Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents for Ocular Vascular Diseases: Clinical Practice Guideline. *J Ophthalmic Vis Res* 2018;13(2):158-169
- 5 Colin A. McCannel. 2018-2019 BCSC (Basic and Clinical Science Course). American Academy of Ophthalmology 2018. Section 12: Retina and Vitreous;92-93
- 6 Jackson TL, Nicod E, Angelis A, *et al.* PARS PLANA VITRECTOMY FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Synthesis of Safety Literature. *Retina* 2017; 37(5):886-895
- 7 Ziemssen F, Schlottman PG, Lim JI, *et al.* Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema; a review of VIVID-DME and VISTA-DME data. *Int J Retina Vitreous* 2016;(2):16
- 8 Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372(13):1193-1203
- 9 Jousseaume AM, Poulaki V, Le ML, *et al.* A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J* 2004; 18(12):1450-1452
- 10 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
- 11 Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A, *et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4mg vs 2mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):794-799
- 12 祝莹,李军,徐少凯.不同剂量 IVTA 治疗葡萄膜炎黄斑囊样水肿的疗效观察. *国际眼科杂志* 2013;13(6):1236-1238
- 13 Riazi-Esfahani M, Riazi-Esfahani H, Ahmadraji A, *et al.* Intravitreal bevacizumab alone or combined with 1mg triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Int Ophthalmol* 2018;38(2):585-598
- 14 Bastakis GG, Dimopoulos D, Stavrakakis A, *et al.* Long-term efficacy and duration of action of dexamethasone implant, in vitrectomised and non-vitrectomised eyes with persistent diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2018 [Epub ahead of print]