

雷珠单抗治疗不同疾病所致黄斑水肿的疗效观察

寇 豆^{1,2}, 郝晓琳², 张仲臣²

基金项目:中国航天科工集团公司2014年医疗卫生科研项目
(No.2014-LCYL-006)

作者单位:¹(121001)中国辽宁省锦州市,锦州医科大学研究生
学院;²(100049)中国北京市,航天中心医院眼科

作者简介:寇豆,锦州医科大学在读硕士研究生,研究方向:白
内障、青光眼、眼外伤。

通讯作者:张仲臣,硕士研究生,主任医师,硕士研究生导师,主
任,研究方向:白内障、青光眼、眼外伤。zyc0710337@sohu.com

收稿日期:2016-07-05 修回日期:2016-11-08

Clinical observation of Ranibizumab for macular edema caused by various diseases

Dou Kou^{1,2}, Xiao-Lin Hao², Zhong-Chen Zhang²

Foundation item: Chinese CASIC 2014 Medical and Health
Research Project (No.2014-LCYL-006)

¹Graduate School, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001,
Liaoning Province, China; ²Department of Ophthalmology,
Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China

Correspondence to: Zhong - Chen Zhang. Department of
Ophthalmology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049,
China. zyc0710337@sohu.com

Received:2016-07-05 Accepted:2016-11-08

Abstract

• AIM: To identify the effective and safety of ranibizumab intravitreal injection in patients with macular edema (ME) caused by diabetic macular (DM) and retinal vein obstruction (RVO).

• METHODS: Thirty-eight eyes of thirty-five patients was retrospectively evaluated, twenty-three with ME caused by DM and fifteen with RVO, who received intravitreal ranibizumab (0.5mg/0.05ml) and were followed up for at least a month. The best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) and intraocular pressure(IOP) were followed up at 1, 3d, 1wk and 1mo respectively. The effect of the DME and RVO-ME were compared.

• RESULTS: DME and RVO-ME group after treatment in 1, 3d, 1wk, the BCVA were obviously improved, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). But compared the BCVA in 1mo with before showed no statistically significant difference ($P > 0.05$). DME and RVO-ME group after treatment in 1, 3d, 1wk and 1mo, CRT was obviously improved, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The BCVA and CRT of treatment showed no statistically significant difference between DME with RVO-ME ($P > 0.05$).

• CONCLUSION: Bevacizumab intravitreal injection for ME caused by DM and RVO was safe and effective.

• KEYWORDS: ranibizumab; diabetic macular edema; retinal vein obstruction

Citation: Kou D, Hao XL, Zhang ZC. Clinical observation of Ranibizumab for macular edema caused by various diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(12):2272-2275

摘要

目的:探讨玻璃体腔注射雷珠单抗治疗因糖尿病、视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的安全及有效性。

方法:选取2013-06/2016-02在北京航天中心医院眼科因糖尿病继发黄斑水肿(DME)和视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)收治入院,并符合本研究纳入及排除标准的患者35例38眼,其中DME 23眼,RVO-ME 15眼。患眼接受玻璃体腔雷珠单抗(0.5mg/0.05mL)注射治疗,治疗前和治疗后1、3d、1wk、1mo定期门诊回访观察最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹厚度(CRT)、眼压。比较雷珠单抗治疗DME及RVO-ME前后的疗效。

结果:DME组及RVO-ME组治疗后1、3d、1wk的BCVA均较治疗前提高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而两组1mo的BCVA与治疗前相比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。DME组及RVO-ME组治疗后1、3d、1wk、1mo的CRT均较治疗前明显改善,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在BCVA及CRT方面比较,雷珠单抗对于RVO-ME及DME疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论:玻璃体腔注射雷珠单抗对DME及RVO-ME的治疗均安全有效。

关键词:雷珠单抗;糖尿病黄斑水肿;静脉阻塞黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.12.26

引用:寇豆,郝晓琳,张仲臣.雷珠单抗治疗不同疾病所致黄斑水肿的疗效观察.国际眼科杂志2016;16(12):2272-2275

0 引言

各种疾病所致的黄斑水肿(macular edema, ME)是引起视力下降的重要原因,糖尿病视网膜病变(DR)、视网膜静脉阻塞(RVO)是最常见的引起黄斑水肿,造成患者视力下降的疾病,随着抗血管内皮生长因子(VEGF)的研发及应用,其在黄斑水肿治疗上的成就逐步得到人们的认可。2012年初,中国食品与药物监管部门正式批准雷珠单抗在中国上市,目前应用雷珠单抗治疗黄斑水肿已成为研究热点,近年来多项研究表明,玻璃体腔注射雷珠单抗对DME和RVO-ME均有效,但两者疗效是否存在差异,相关报道并不多。现对我院2013-06/2016-02间糖尿病黄斑水肿及静脉阻塞黄斑水肿患者行玻璃体腔雷珠单抗注射的疗效进行回顾性分析,现报告如下。

表1 两组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1d	治疗后 3d	治疗后 1wk	治疗后 1mo
DME 组	23	0.171±0.2035	0.200±0.1963	0.2087±0.2016	0.2096±0.2004	0.207±0.1953
RVO 组	15	0.231±0.1222	0.295±0.1314	0.3087±0.1417	0.3153±0.1532	0.339±0.1953

 $\bar{x} \pm s$

表2 两组患者治疗前后 CRT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1d	治疗后 3d	治疗后 1wk	治疗后 1mo
DME 组	23	500.22±196.156	406.96±160.325	394.65±157.656	348.65±144.456	324.43±141.848
RVO 组	15	515.47±188.551	322.135±127.836	268.00±105.784	256.67±90.699	250.73±85.308

 $(\bar{x} \pm s, \mu\text{m})$

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2013-06/2016-02 间在我院诊断为 DME 及 RVO-ME 采用玻璃体腔注射雷珠单抗的患者 35 例 38 眼,其中 DME 组 20 例 23 眼,其中男 14 例 15 眼,女 6 例 8 眼,年龄 45~86(平均 66.96±9.828)岁,病程 5~30(平均 13.09±7.58)a;RVO-ME 组 15 例 15 眼,其中男 6 例 6 眼,女 9 例 9 眼,年龄 38~78(平均 60.69±12.95)岁,病程 1mo~2a(平均 0.41±0.571)a。纳入标准:经 FFA、OCT 证实存在黄斑水肿的糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞患者;患者对相关注意事项知情同意,自愿签署治疗同意书后执行治疗。排除标准:严重心脑血管疾病患者;各种严重眼表疾病影响患者治疗及治疗后观察的患者;3mo 内接受过单独针对黄斑水肿治疗的患者;有雷珠单抗注射禁忌证者。

1.2 方法 治疗前 3d 术眼常规应用左氧氟沙星眼液 4 次/d 及氧氟沙星眼膏 1 次/晚行眼部清洁。所有手术均由同一资深熟练医师在手术室完成,进入手术室后术眼结膜囊内点 2g/L 盐酸丙美卡因滴眼液 3 次,必要时行球后麻醉。患者仰卧位,常规消毒术眼区,铺无菌巾,置开睑器。注射器内抽吸雷珠单抗眼用注射液 0.05mL 备用,9:00 位角膜缘 3.5mm 处做标记,1mL 针头斜面朝下于标记处垂直眼球壁进针,瞳孔区观察针尖位于玻璃体腔,回抽无血后推注药物,注射完毕,拔出针头,棉签轻压注射处 1min 止血,术毕术眼涂妥布霉素地塞米松眼膏,无菌纱布覆盖,安返病房。治疗后随访 1mo。观察治疗前及治疗后 1、3d、1wk、1mo 分别行 BCVA、眼压、CRT 的检查。参照自动验光仪的结果,使用国际标准视力表对 BCVA 进行检查;采用非接触式眼压计,测量眼压数值,每眼连续测量三次,取平均值;采用光学相干断层扫描仪,测量 CRT。所有患者均由同一检测者检测完成。

疗效评价标准^[1]:(1)视力变化:治疗后最佳矫正视力提高 2 行或 2 行以上为有效;(2)黄斑中心凹厚度变化:根据治疗后 OCT 所见黄斑区形态、水肿高度是否降低分为:形态恢复正常、明显改善(与治疗前相比水肿高度降低 100 μm 以上)、无改善(与治疗前相比水肿高度不变或升高)3 类,以 OCT 形态恢复正常或形态有明显改善为有效;(3)眼压:治疗后眼压大于 21mmHg 或较对侧眼升高 5 mmHg 为升高。

统计学分析:利用 Excel 表格进行数据收集,采用 SPSS17.0 统计软件对测量数据进行统计学分析,计量资料数据采用均数±标准差表示,对各组治疗前后平均 BCVA、CRT 的比较采用重复测量数据的方差分析;计数资料数据以例数或者百分比表示,对各组有效率的比较采用

Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

2 结果

2.1 两组患者治疗后最佳矫正视力比较 两组治疗后 1、3d、1wk 与治疗前比较,DME 组 BCVA 提高,差异具有统计学意义($t=3.699, 4.347, 4.632, P < 0.05$),而治疗后 1mo 的 BCVA 与治疗前相比差异均无统计学意义($t=3.069, P > 0.05$);RVO 组 BCVA 治疗后 1、3d、1wk 与治疗前比较差异具有统计学意义($t=4.253, 3.750, 3.790, P < 0.05$),而治疗后 1mo 的 BCVA 与治疗前相比差异均无统计学意义($t=3.129, P > 0.05$),见表 1。DME 组治疗后 1mo 视力提高者 7 眼(30%),不变者 13 眼(57%),下降 3 眼(13%),有效率 30%;RVO 组治疗后视力提高者 6 眼(40%),不变者 7 眼(47%),下降者 2 眼(13%),有效率 40%,两组有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者治疗后黄斑中心凹厚度比较 DME 组治疗后 1、3d、1wk、1mo CRT 与治疗前比较明显改善,差异均有统计学意义($t=4.794, 5.280, 5.137, 5.543, P < 0.05$);RVO 组治疗后 1、3d、1wk、1mo CRT 与治疗前比较明显改善,差异均有统计学意义($t=3.398, 4.812, 34.779, 5.173, P < 0.05$),见表 2。DME 组治疗后 1mo CRT 形态恢复正常者 2 眼(9%),改善者 14 眼(61%),无改善者 7 眼(30%),有效率 70%;RVO 组治疗后 CRT 形态恢复正常者 3 眼(20%),改善者 9 眼(60%),无改善者 3 眼(20%),有效率 80%,两组有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 两组治疗后不良反应比较 治疗后 1mo 结膜下出血 1 例 1 眼,经药物控制治疗 1wk 后出血吸收,1 例 1 眼发生巩膜溶解,未治疗,所有患者治疗后均未出现眼内炎、前房出血等严重并发症。

3 讨论

视网膜后极部有一个无血管凹陷区,临床上称为黄斑,其中央有一小凹陷,即为黄斑中心凹,是视网膜上视觉最敏锐的部位。仲路等^[2]测得中国人正常黄斑中心凹厚度为 114.54~166.74 μm ,双眼之间比较差异无统计学意义($P=0.153$)。黄斑水肿是多种血管和炎症性疾病引起后极网膜病变的最终途径,导致黄斑区结构改变,常常影响视力。在这些疾病中,糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、后葡萄膜炎及其他疾病导致黄斑区外丛状层和内核层的液体积聚。多种因素的综合作用,如血-视网膜屏障功能障碍,蛋白和炎症介质的存在下,扰乱了血-视网膜屏障,导致黄斑水肿的形成^[3]。

传统治疗黄斑水肿的方法包括激光治疗,玻璃体腔曲安奈德注射等,但均存在各自的局限性和并发症,如激光

治疗可造成视野缺损、视网膜下纤维化和脉络膜新生血管^[4],以及加重黄斑缺血^[5]等。玻璃体腔曲安奈德注射可引起高眼压、白内障,并且影响视网膜血流^[6]等。抗 VEGF 药物通过阻止 VEGF 与其特异性受体 (VEGF receptor, VEGFR) 结合的跨膜级联反应,抑制新生血管生成和降低血管通透性,从而减少血管渗漏消除组织水肿^[7],且并发症相对少见,从而成为治疗黄斑水肿等疾病的新手段。目前临床上较常用的抗 VEGF 药物主要有:雷珠单抗、阿柏西普和我国自主研发的康柏西普。

本研究发现 DME 组及 RVO 组治疗后 1、3d、1wk 的 BCVA 均较治疗前提高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),两组治疗后 1mo 的 BCVA 与治疗前相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而治疗后 1mo 的 CRT 较治疗前明显改善,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。可见玻璃体腔注射雷珠单抗能使患者视力提高,但作用并不能维持到 1mo,尽管在 1mo 的时候,CRT 的下降仍有统计学意义,但视力的改善较治疗前无统计学意义。Mimouni 等^[8]在研究黄斑体积参数和视力 (VA) 之间的相关性时指出,虽然诱发黄斑水肿的基础疾病不同,但是 ME 患者黄斑体积参数与 VA 显著相关,但 Lima-Gomez 等^[9]通过 FFA 检查发现黄斑体积减少并不能说明视力改善,黄斑水肿的程度与视力并不一定平行变化,预后价值的识别需要根据患者功能特征的恢复来判断。Douvali 等^[10]研究黄斑水肿玻璃体腔注射雷珠单抗治疗对于黄斑缺血的影响,将 49 例患者根据荧光素血管造影黄斑缺血情况分为:非缺血组 ($n = 32$) 和缺血组 ($n = 17$),所有患者均采用玻璃体腔注射雷珠单抗治疗并随访 6mo,观测指标为 VA 和 CRT,结果显示:非缺血组 VA 和 CRT 有显著改善,而在缺血组 VA 改善无统计学意义,但 6mo 的随访中 CRT 仍有显著改善,结果提示黄斑区缺血患者雷珠单抗治疗仅在解剖学上有改善,但功能上无明显改善。由此可见,视网膜灌注情况也是影响视力恢复的原因。

尽管雷珠单抗对患者视力改善维持时间较短,但对改善慢性血管损伤及血管通透性方面仍然具有积极作用。Campochiaro 等^[11]研究指出雷珠单抗每月注射可以减慢视网膜毛细血管闭合,对于 DME 患者视网膜无灌注区具有抑制效果。Rotsos 等^[12]报道了 1 例 39 岁的男性糖尿病患者,治疗前 FFA 显示双眼黄斑渗漏,OCT 显示双眼 CME,在玻璃体腔雷珠单抗单眼注射后,对侧眼糖尿病性黄斑水肿显著减少,BCVA 由右眼 6/60 和左眼手指计数在经过左眼行两次玻璃体腔雷珠单抗注射后右眼 6/15 和左眼 6/30,OCT 显示双眼有明显改善 (DME 的消除和明显的 CME 改善),尽管事实上只有左眼进行了治疗,可见雷珠单抗对改善血管通透性的治疗具有重要意义。Bressler 等^[13]通过 25 项国家眼科研究所视觉功能评估问卷 (NEI VFQ-25) 评分的方式,探讨了玻璃体腔雷珠单抗注射对 ME 患者视觉相关功能的影响,结果显示 ME 患者雷珠单抗治疗与假手术组相比可改善患者视觉相关的函数的结果,也进一步支持雷珠单抗的治疗。由此可见,雷珠单抗对于黄斑水肿患者的恢复仍然具有多方面的意义,但在临床工作中我们仍然不能忽视黄斑水肿患者视网膜血流灌注情况对于预后的影响,尤其对于缺血性黄斑病变,OCT 检查不能取代眼底血管造影^[14]。

本研究对抗 VEGF 药物注射后不同疾病所致黄斑水肿的疗效进行观察发现:两组患者治疗后 1、3d、1wk、1mo

的 CRT 均较治疗前明显改善,差异有统计学意义,可见雷珠单抗治疗不同疾病引起的黄斑水肿,可以短期内降低 CRT 高度,这与目前 Preti 等^[15]的抗 VEGF 药物 3mo 的随访结果比较一致,其研究结果显示:中心凹厚度从基线 $620.06 \pm 177.60 \mu\text{m}$,在 1mo 时降至 $270.93 \pm 74.17 \mu\text{m}$,3mo 时 $535.56 \pm 222.33 \mu\text{m}$,黄斑体积 (MV) 基线 $2765.56 \pm 3769.70 \text{ mm}^3$,1mo ($8,324.93 \pm 932.04 \text{ mm}^3$),3mo ($11319.44 \pm 3044.74 \text{ mm}^3$),可见,RT 和 MV 在 1mo 时明显改善,然而最佳矫正视力在 1mo 时从基线的 0.83 提高到 1.03,在 3mo 时下降到 0.97,尽管视力的改善不能维持到底 3mo,但是 CS、RT、MV 改善明显。这表明雷珠单抗可以减轻血管渗漏,迅速及有效减少 CRT,改善黄斑水肿,但由于时间限制,本研究只随访至 1mo,雷珠单抗玻璃体腔单次注射的疗效持续时间仍需要更长期的随访结果来进一步分析。

由于本研究所选研究对象均为 3mo 内接受单次玻璃体腔雷珠单抗注射的患者,缺乏对于需要重复注射的患者结果的研究。Papadia 等^[16]分析 2006~2012 年间,在瑞士的洛桑专业眼科护理中心就诊的 51 例患者被诊断为 RVO,对其中 44 眼 (9 眼 CRVO 和 35 眼 BRVO) 玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物的患者进行随访分析,经过 48mo 的随访,平均最佳矫正视力 BCVA 从 0.24 ± 0.2 提高到 0.81 ± 0.38 。在 42mo 的随访中,MP 从 184.9 ± 92 提高到 362.5 ± 56.2 。注射次数为 1~25 (平均 5.5 ± 5.43) 次。统计结果显示 31 眼接受 1~4 次注射,至少 1a 无复发。13 眼接受了多于 5 次的注射,其中有 9 眼功能和形态参数得到维持,只有 1 眼得到恢复。在不同的注射时间中,但 8 眼需要有一个固定的时间间隔连续注射。可以看出,使用抗 VEGF 药物玻璃体腔注射视力提高明显,功能参数如 BCVA、MP 和 VFT 也有明显改善。约 2/3 的患者,注射后 1~4 次,功能参数如 BCVA、MP 和 VFT (visual field testing) 得到明显改善。1/3 患者需要连续规律注射,可见重复注射对于某些患者仍然很有必要。

本研究所选患者均未出现眼压升高,可见雷珠单抗玻璃体腔注射引起治疗后高眼压较为罕见,这与目前国内外的报道一致,崔尘等^[17]研究发现:基础眼压偏高的患者更容易发生治疗后眼压增高,CRVO 患者比 BRVO 患者更容易发生一过性眼压升高。Al-Abdullah 等^[18]指出抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗后发生持续性高眼压可能与较高的注射频率有关。本研究所有患者均未出现眼内炎、前房出血等严重并发症,至随访结束,主要不良反应有结膜下出血 1 例 1 眼,发生注射后 1d,经药物控制治疗 1wk 后出血吸收,1 例 1 眼发生巩膜溶解,在 1mo 随访时发现,范围 $5\text{mm} \times 3\text{mm}$,因患者年龄较大 (86 岁),糖尿病病程约 30a,不能肯定巩膜溶解的发生与雷珠单抗注射或糖尿病有关,因患者拒绝进一步检查及治疗,1mo 随访结束后失访。

国内外的研究数据及本组研究均显示,雷珠单抗玻璃体内注射治疗 DR 和 RVO 引起的黄斑水肿有效,在我们的研究中发现两者在视力改善及黄斑中心凹厚度的减少方面,有效率无统计学差异,这可能与抗 VEGF 药物的作用机制有关,另外,本研究病例数较少,随访时间较短,对于长期用药的安全性及有效性仍有待进一步的基础研究及大样本的临床观察来验证。

参考文献

1 齐慧君,黎晓新,钱彤,等.曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜静脉

阻塞和糖尿病视网膜病变继发黄斑水肿分析. 中国实用眼科杂志 2009; 27(9):727-730

2 仲路,周欣.应用光学相干断层成像术测量正常人黄斑厚度的研究. 国际眼科杂志 2009;9(6):1165-1166

3 Turlea C,Zolog I,Munteanu M, *et al.* Pathophysiological mechanisms in macular edema. *Ophthalmologia* 2014;58(1):36-41

4 Lovestam Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic macular oedema complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78(6):667-671

5 Lundberg K,Kawasaki R,Sjolie AK, *et al.* Localized changes in retinal vessel caliber after focal/grid laser treatment in patients with diabetic macular edema: a measure of treatment response? *Retina* 2013;33(10):2089-2095

6 Shahin M ,Gad MA ,Hamza W. Impact of intravitreal triamcinolone acetamide versus intravitreal bevacizumab on retrobulbar hemodynamic in patients with diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33(1):49-53

7 Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. *Ophthalmologica* 2012;227(Suppl 1):2-10

8 Mimouni M, Nahum Y, Levant A, *et al.* Cystoid macular edema: a correlation between macular volumetric parameters and visual acuity. *Can J Ophthalmol* 2014;49(2):183-187

9 Lima - Gomez V, Razo - Blanco Hernandez DM, Garcia - Rubio YZ. Comparison of macular volume change after photocoagulation, in eyes with diabetic macular edema, with and without visual improvement. *Gac Med Mex* 2014;150(1):18-23

10 Douvali M, Chatziralli IP, Theodossiadis PG, *et al.* Effect of macular ischemia on intravitreal ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014;232(3):136-143

11 Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, *et al.* Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(9):1783-1789

12 Rotsos T, Symeonidis C, Triantafillopoulou I, *et al.* Significant reduction of diabetic macular edema following intravitreal ranibizumab injection in the fellow eye. *Int Ophthalmol* 2014;34(6):1271-1274

13 Bressler NM, Varma R, Suner IJ, *et al.* Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema; results from RIDE and RISE. *Ophthalmology* 2014;121(12):2461-2472

14 Dmuchowska DA, Krasnicki P, Mariak Z. Can optical coherence tomography replace fluorescein angiography in detection of ischemic diabetic maculopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(5):731-738

15 Preti RC, Ramirez LM, Pimentel SL, *et al.* Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on contrast sensitivity and macular thickness in eyes with macular edema from central retinal vein occlusion: a prospective, nonrandomized, three-month follow-up study. *Ophthalmic Res* 2014;51(3):140-145

16 Papadia M, Misteli M, Jeannin B, *et al.* The influence of anti-VEGF therapy on present day management of macular edema due to BRVO and CRVO: a longitudinal analysis on visual function, injection time interval and complications. *Int Ophthalmol* 2014;34(6):1193-1201

17 崔尘,陈辉,朱蓉嵘. 雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿对眼压的影响. *交通医学* 2015;2:154-156

18 Al-Abdullah AA, Nowilaty SR, Asghar N, *et al.* Intraocular pressure trends after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic macular edema. *Reina* 2015;35(3):440-448