

玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合激光治疗 BRVO 继发黄斑水肿的观察

张 聪, 许 贺, 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: 2014-07-04

Intravitreal injection with Ranibizumab combined with laser therapy for macular edema caused by branch retinal vein occlusion

Cong Zhang, He Xu, 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: 2014-07-04

Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy of intravitreal ranibizumab combined with laser therapy in the treatment of macular edema caused by branch retinal vein occlusion (BRVO).

• **METHODS:** There were 78 patients (78 eyes) who were diagnosed with macular edema caused by BRVO using fundus fluorescence angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT). Group A: randomly selected 26 cases (26 eyes) were given grid laser photocoagulation (GLP). Group B: randomly selected 26 cases (26 eyes) were given GLP first, and then received intravitreal ranibizumab 1wk later. Group C: randomly selected 26 cases (26 eyes) undergone intravitreal ranibizumab first, and then given GLP 1wk later. There was no significant difference in macular edema. We analyzed the changes in the best corrected visual activity (BCVA), central macular thickness (CMT) before and 1wk, 1,6mo after treatment.

• **RESULTS:** Compared with before treatment, 1wk after treatment: mean value changes of BCVA and CMT were no significant difference in group A ($P>0.05$); mean value changes of BCVA was improved and mean value of CMT was decreased in groups B and C, the difference was statistically significant ($P<0.05$); BCVA and CMT changes between groups had statistical significance ($P<0.01$); After treatment 1, 6mo: compared with before treatment, mean BCVA was improved in three groups, mean CMT was lower, the differences were statistically significant

($P<0.01$); BCVA and CMT changes between groups were statistically significant ($P<0.05$); compared with 1mo after treatment, mean BCVA and CMT were no significant difference ($P>0.05$) between groups A and B after 6mo treatment; mean BCVA improved and CMT average value was decreased in group C, the difference was statistically significant ($P<0.01$); BCVA and CMT changes between groups were statistically significant ($P<0.01$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection ranibizumab combined laser therapy can effectively reduce BRVO induced macular edema, enhance vision acuity. Compared with GLP, combination therapy has more rapid onset of treatment, and reduce macular edema better; Intravitreal ranibizumab should be given in front of the GLP, and the treatment effect is more precise, more stability.

• **KEYWORDS:** ranibizumab; branch retinal vein occlusion; macular edema

Citation: Zhang C, Xu H, Xu L. Intravitreal injection with Ranibizumab combined with laser therapy for macular edema caused by branch retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(8):1399-1402

摘要

目的: 评价玻璃体腔注射 ranibizumab (雷珠单抗) 联合激光治疗视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO) 继发黄斑水肿 (macular edema) 的临床疗效。

方法: 经眼底荧光血管造影 (fundus fluorescence angiography, FFA) 及光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查确诊为 BRVO 合并黄斑水肿的患者 78 例 78 眼, 随机选取 A 组 26 例 26 眼, 行黄斑部格栅光凝 (grid laser photocoagulation, GLP); B 组 26 例 26 眼, 先行黄斑部格栅光凝, 1wk 后再行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗; C 组 26 例 26 眼, 先行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗, 1wk 后再行黄斑部格栅光凝, 三组黄斑水肿无显著性差异。对比分析三组治疗前, 治疗后 1wk, 1 及 6mo 患者最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心厚度 (central macular thickness, CMT) 的变化。

结果: 治疗后 1wk 与治疗前相比: A 组 BCVA 平均值、CMT 平均值变化差异无统计学意义 ($P>0.05$); B、C 组 BCVA 平均值提高, CMT 平均值降低, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 组间比较 BCVA 变化、CMT 变化差异具有显著统计学意义 ($P<0.01$)。治疗后 1, 6mo 与治疗前相比, 三组 BCVA 平均值提高, CMT 平均值降低, 差异均具有显著统计学意义 ($P<0.01$); 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 1mo 相比, A、B 组 BCVA 平均值、CMT 平均值变化差异均无统计

学意义($P>0.05$);C组 BCVA 平均值提高,CMT 平均值降低,差异具有显著统计学意义($P<0.01$);组间比较 BCVA 变化、CMT 变化差异具有统计学意义($P<0.01$)。

结论:玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合激光治疗可有效的减轻 BRVO 所致黄斑水肿,提升视力;其作用较单纯 GLP 治疗起效更迅速、能更好的减轻黄斑水肿;于黄斑格栅光凝治疗前先行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗效果更为确切、稳定性更强。

关键词:雷珠单抗;视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.08.08

引用:张聪,许贺,徐丽.玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合激光治疗 BRVO 继发黄斑水肿的观察.国际眼科杂志 2014;14(8):1399-1402

0 引言

黄斑水肿(macular edema)是由于黄斑区局部毛细血管内皮细胞屏障(血-视网膜内屏障)或/和视网膜色素上皮细胞屏障(血-视网膜外屏障)功能损害,致液体渗漏造成的一种细胞外水肿^[1],其发病机制尚不清楚^[2]。视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)是中老年人常见的高致盲率视网膜血管性疾病,仅次于糖尿病视网膜病变^[3]。BRVO 并发症较多,其中黄斑水肿最为常见,是 BRVO 患者视力丧失的一个重要原因,严重影响患者生活质量。传统的格栅光凝仍是治疗 BRVO 所致黄斑水肿的主要治疗手段,但效果不理想。近年来,越来越多的抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物被应用于治疗黄斑水肿相关疾病^[4]。抗 VEGF 治疗如玻璃体腔注射 Ranibizumab(雷珠单抗),可以拮抗 VEGF 促血管内皮增殖作用,抑制血管生成,降低血管通透性,从而使黄斑水肿患者视网膜内渗液释放减少,并促进其吸收,达到消除水肿,减轻症状的目的^[5]。由于 ranibizumab 在玻璃体内存在的半衰期较短,当有效浓度降低后,往往需要重复注药以维持疗效。不但增加了患者的经济负担,更增加了玻璃体腔注射相关并发症如眼内炎、高眼压等发生的风险。本研究通过采用玻璃体腔注射 ranibizumab 联合黄斑区格栅光凝治疗 BRVO 继发黄斑水肿,取得了良好的治疗效果。同时我们探讨了玻璃体腔注射 ranibizumab 与格栅光凝治疗的时机选择问题,为更好的指导临床治疗提供了依据,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2012-01/2013-06 我院眼科收治的经常规检查、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查确诊为 BRVO 继发黄斑水肿的患者 78 例 78 眼,其中男 46 例,女 32 例,年龄 42~69(平均 52.6)岁,病程 1~6(平均 3.5)mo, OCT 提示弥漫性黄斑水肿,黄斑中心视网膜厚度(central macular thickness, CMT) $\geq 400\mu\text{m}$ 。病例排除标准:(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等。(3)既往有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。(4)严重高血压、糖尿病、心、肺、肾功能不全者。

1.2 方法 随机分为三组, A 组:随机选取 26 例 26 眼,单纯行黄斑部格栅光凝治疗; B 组:26 例 26 眼,先行黄斑部格栅光凝, 1wk 后再行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗; C 组 26 例 26 眼,先行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗, 1wk 后再行黄斑部格栅光凝;三组黄斑水肿无显著性差异。

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 复方托吡卡胺散瞳。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。表面麻醉于下颞下方角膜缘后 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,连续用 7d。

黄斑区格栅光凝:采用美国 IRDEX 公司的 532 半导体激光治疗仪进行标准的呈 C 形光凝,自距中心凹 500 μm 开始向外,用直径 100 μm 的光斑围绕中心凹做 2~3 排环形光凝,能量大小为 200~400mW,曝光时间 0.1~0.2ms,产生 I~II 级光斑,光斑间隔 1 个光斑直径,再以直径 200 μm 的光斑对后极部光凝,光凝范围上、下达上、下血管弓,颞侧达上、下血管弓交界处,保留视盘黄斑束部位,能量大小为 200~400mW,曝光时间 0.1~0.2ms,产生 I~II 级光斑,光斑间隔 1 个光斑直径。检查指标:所有患者于治疗前、治疗后 1wk;1,6mo 分别行 BCVA、OCT 检查。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,以便最大限度的反映视力的微小变化情况。

统计学分析:所得数据采用 SPSS17.0 统计软件作统计学分析。结果用均数 \pm 标准差表示,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;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 治疗后 1wk 与治疗前相比:A 组 BCVA 平均值变化差异无统计学意义($P>0.05$);B 组 BCVA 平均值提高,差异具有统计学意义($P<0.05$);C 组 BCVA 平均值提高,差异具有显著统计学意义($P<0.01$);组间比较 BCVA 变化差异具有显著统计学意义($P<0.01$)。治疗后 1,6mo 与治疗前相比,三组 BCVA 平均值提高,差异均具有显著统计学意义($P<0.01$);组间比较 BCVA 变化差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 6mo 与治疗前 1mo 相比,A、B 组 BCVA 平均值变化差异均无统计学意义($P>0.05$);C 组 BCVA 平均值提高,差异具有显著统计学意义($P<0.01$);组间比较 BCVA 变化差异具有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.2 CMT 治疗后 1wk 与治疗前相比:A 组 CMT 平均值变化差异无统计学意义($P>0.05$);B 组 CMT 平均值降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);C 组 CMT 平均值降低,差异具有显著统计学意义($P<0.01$);组间比较 CMT 变化差异具有显著统计学意义($P<0.01$)。治疗后 1,6mo 与治疗前相比,三组 CMT 平均值降低,差异均具有显著统计学意义($P<0.01$);组间比较 CMT 变化差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 6mo 与治疗前 1mo 相比,A、B 组 CMT 平均值变化差异均无统计学意义($P>0.05$);C 组 CMT 平均值降低,差异具有显著统计学意义($P<0.01$);组间比较 CMT 变化差异具有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表1 治疗前后标准化 logMAR 视力变化

分组	$\bar{x} \pm s$			
	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 6mo
A 组	1.20±0.16	1.18±0.12	0.75±0.12	0.73±0.18
B 组	1.21±0.15	0.98±0.10	0.59±0.08	0.58±0.06
C 组	1.20±0.13	0.69±0.10	0.31±0.06	0.20±0.08

表2 治疗前后 CMT 变化

分组	$(\bar{x} \pm s, \mu\text{m})$			
	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 6mo
A 组	759.76±110.09	728.21±93.17	569.23±79.26	571.96±58.73
B 组	751.80±103.17	679.63±87.62	398.05±85.19	376.79±93.29
C 组	760.13±107.09	493.10±96.20	274.35±61.83	215.21±60.32

3 讨论

BRVO 是临床常见视网膜血管性疾病。其病因极其复杂,已被证明与高血压、全血黏度增高、心功能不全及糖尿病等众多因素有关^[6]。流行病学研究表明,BRVO 的发病率在 0.6% ~ 1.6%^[7],随年龄的增加发病率增高。BRVO 的患者中 44% ~ 60% 为颞上支静脉受累,22% ~ 43%^[8]为颞下支静脉受累。颞侧的 BRVO 经常伴发黄斑水肿,发生率为 46.7%,导致的低视力和失明率为 57.4%。黄斑水肿是导致 BRVO 视功能损害的首要原因^[9]。早期的黄斑水肿就会对患者的视力产生不良影响,此时若能使水肿尽快消退则患者的视力会得到不同程度的恢复,严重或长期(>8mo)的黄斑水肿会造成永久性视力损害^[10]。

研究表明,黄斑水肿的发生一方面是由于静脉阻塞后患者视网膜的内外屏障功能,即血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)受到严重损伤,相应供血血管的通透性增加所致。另外一个方面,静脉受到阻塞后,会导致毛细血管无灌注和组织缺血,从而引起一些内源性细胞因子如前列腺素^[11]、血管内皮生长因子^[12]等释放造成血管的通透性增加有关。因此,针对这两点原因,目前黄斑水肿的治疗方法主要有黄斑区的格栅样光凝和球内注射抗 VEGF 类药物。

黄斑区格栅样光凝(grid laser photocoagulation, GLP)目前仍是治疗 BRVO 相关的持续性、非缺血性黄斑水肿的金标准^[3],是公认有效且安全的,可以消退黄斑水肿,提高视力。GLP 机制是光凝直接封闭渗漏的微血管或减少扩张的毛细血管的渗漏,使黄斑小动脉部分狭窄,以减轻黄斑区水肿;光凝在黄斑区外形成一个屏障,拦截视网膜各层间渗液向黄斑无血管区聚集,防止其他血管的渗漏进入中心凹,减少黄斑水肿的来源;黄斑区格栅样光凝破坏大量的光感受器,减少氧耗,从而增加内层视网膜氧分,减少视网膜血流量,减轻视网膜血管渗漏^[13]。Leonard 等^[14]进行了大样本、长时间的随机对照研究,证明了 GLP 可有效提高 BRVO 继发黄斑水肿患者的视力、减轻黄斑水肿。但是,单纯的 GLP 治疗对患者视力提高的作用是有限的,只能在一定程度上缓解部分水肿,可减轻约 50% 由黄斑水肿引起的视力丧失^[15],也有部分学者研究表明:经单纯 GLP 治疗的患者视力提高与对照组无统计学差异。但对一些难治性黄斑水肿如严重的弥漫性黄斑水肿、视网膜显著增厚的黄斑水肿,单纯激光治疗难以奏效。本研究中所选患者黄斑区水肿均为弥漫性黄斑水肿,且黄斑水肿程度较重,单纯 GLP 治疗组患者短期内黄斑水肿消退不佳、视力无明显变化则进一步证实了单纯 GLP 治疗黄斑水肿的局限性。

研究表明对 RVO 患者的房水和玻璃体的进行检测,均证实了 VEGF 的升高,在 BRVO 中更明显的证实了 VEGF 的浓度与黄斑水肿的程度呈正相关^[16]。因此,VEGF 治疗已逐渐成为治疗 BRVO 合并黄斑水肿的研究新热点。抗 VEGF 治疗可以抑制眼部新生血管的形成、降低血管的通透性、减少血管的渗漏,从而减轻因为血管源性眼病而继发的黄斑水肿。VEGF 家族主要包括 VEGF-A, B, C, D 和胎盘生长因子,其中 VEGF-A 与受体结合触发一系列级联反应,促进血管内皮细胞分裂增殖、新生血管生成,并维持新生血管的存活,是炎症细胞趋化因子^[17,18]。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^[19]。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-视网膜内屏障的完整性,减少黄斑水肿^[20]。2006 年 ranibizumab 获得美国食品和药物管理局(FDA)批准,用于治疗新生血管性的 AMD。2010 年 FDA 批准 ranibizumab 用于治疗 RVO 引起的黄斑水肿,2010 年欧洲 RVO 治疗指南指出 ranibizumab 治疗 RVO 引起的黄斑水肿为 A 级推荐,其整体有效性、安全性和经玻璃体腔注射的给药方式已在大量研究中得到证实^[21]。但由于 ranibizumab 半衰期短,往往需要重复注射以维持治疗效果,在增加了治疗费用的同时,也增加了并发症如眼内炎、高眼压的发生的风险。同时,ranibizumab 对于黄斑水肿治疗的远期疗效尚有待考察。

综合以上因素,本研究采用了玻璃体腔注射 ranibizumab 联合黄斑区格栅光凝治疗 BRVO 继发黄斑水肿,力求需找一种更为有效且效果稳定的新的治疗方法。结果表明,玻璃体腔注射 ranibizumab 联合激光治疗可有效的减轻 BRVO 所致黄斑水肿,提升视力;其作用较单纯 GLP 治疗起效更迅速,能更好的减轻黄斑水肿。同时本研究还进一步的探讨了联合治疗时玻璃体腔注射 ranibizumab 的给药时间点。结果表明,于黄斑格栅光凝治疗前先行玻璃体腔注射 ranibizumab 治疗效果更为确切、稳定性更强。我们分析原因可能由于,GLP 本身只能部分的封闭渗漏的血管,早期应用对于黄斑水肿的治疗效果有限。且早期黄斑水肿较重时,给予 GLP 治疗的光斑能量较大,会在一定程度上造成光感受器的不可逆损伤,影响视力的恢复。同时高能量的光凝破坏大量的光感受器,所产生的炎症反应可能会进一步的刺激组织释放 VEGF,即使后期再给予 ranibizumab 治疗,也会在一定程度上削弱其治疗效果。相反如果在黄斑水肿较重时先给予抗-

VEGF 治疗,由于 ranibizumab 起效快、作用强,可以于治疗短期内即可明显的减轻黄斑水肿,其后再行 GLP 治疗,可使 GLP 能以较低的能量更有效的完成,以最小的损伤达到最佳的治疗效果。有研究指出 BRVO 光凝后的视力和 CMT 的恢复与患者的年龄、黄斑水肿时间的长短相关。本研究患者例数偏少,缺乏 BRVO 无干预组在同期的数据,未能进行进一步的统计学分析,因此结果的可靠性、远期疗效及安全性还有待进一步探讨。

参考文献

- 1 Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data; report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130(8):972-979
- 2 Kwan AS. Laser photocoagulation for diabetic macular oedema in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapy: is there a role? *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40(6):535-536
- 3 The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98(3):271-282
- 4 Toropygin SG. Modern aspects of surgical treatment of branch retinal vein occlusion. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2009;8:29-32
- 5 Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114(10):1243-1247
- 6 Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-141
- 7 The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1986;104(1):34-41
- 8 李慧俐,李娜,徐蕾. 曲安奈德与激光治疗静脉阻塞性黄斑水肿. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2011;33(8):622-623
- 9 Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, et al. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(S6):10-19
- 10 Salam A, DaCosta J, Sivaprasad S. Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2010;94(7):

821-826

- 11 Amarsson A, Stefánsson E. Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):877-879
- 12 刘琼,金中秋. 氩黄激光治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效观察. *中国激光医学杂志* 2003;12(4):240-242
- 13 Keshav BR, Zacharia G, Bhat VK, et al. Laser therapy in diabetic macular edema. *Oman Med J* 2008;23(1):28-31
- 14 Leonard BC, Coupland SG, Kertes PJ, et al. Long-term follow-up of a modified technique for laser-induced chorioretinal venous anastomosis in nonischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2003;110(5):948-955
- 15 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
- 16 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
- 17 Keane PA, Sadda SR. Retinal vein occlusion and macular edema - critical evaluation of the clinical value of ranibizumab. *Clin Ophthalmol* 2011;5:771-781
- 18 Pece A, Isola V, Piermarocchi S, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Ranibizumab) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2011;95(1):56-68
- 19 Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2008;22(1):42-48
- 20 Park SP, Ahn JK. Changes of aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor following intravitreal bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009;37(5):490-495
- 21 Pieramici DJ, Avery RL. Ranibizumab; treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6(11):1237-1245