

# 地塞米松玻璃体植入剂应用进展

赵宏锬, 吴敏, 李云琴

引用: 赵宏锬, 吴敏, 李云琴. 地塞米松玻璃体植入剂应用进展. 国际眼科杂志 2019; 19(6): 960-963

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金项目[No.2017FE467(-195), 2017FE467(-146)]; 云南省医学学科带头人培养计划(No.D2017-010)

作者单位: (650021) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第四附属医院 云南省第二人民医院 云南省眼科医院

作者简介: 赵宏锬, 男, 昆明医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 吴敏, 女, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. ynwumin@126.com

收稿日期: 2019-01-25 修回日期: 2019-04-29

## 摘要

地塞米松玻璃体植入剂(DEX)是一种装载0.7mg地塞米松的可生物降解的缓释植入物,其适应证主要有视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)、糖尿病黄斑水肿(DME)和非感染性葡萄膜炎(NIU)。DEX的应用中不良事件主要有眼压升高和白内障,也因此DEX在RVO-ME、DME的治疗中属于二线用药,多在抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗无应答时使用,但DEX在人工晶状体眼或不愿频繁注药的患者中能发挥出其特定的优势。近来很多研究证实了DEX治疗NIU的有效性和安全性,但其在NIU治疗中的地位尚不明确。本文综述了DEX相关的重大临床试验结果,分析其应用进展和安全性。

**关键词:** 地塞米松玻璃体植入剂; 黄斑水肿; 视网膜静脉阻塞; 糖尿病黄斑水肿; 非感染性葡萄膜炎

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.6.15

## Process in the application of dexamethasone vitreous implant

Hong-Kun Zhao, Min Wu, Yun-Qin Li

**Foundation items:** Yunnan Science and Technology Department - Kunming Medical University Joint Fund for Applied Basic Research [No.2017FE467(-195), 2017FE467(-146)]; Training Plan for Medical Subject Leaders in Yunnan (No.D2017-010)

The Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China

**Correspondence to:** Min Wu. The Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China. ynwumin@126.com

Received: 2019-01-25 Accepted: 2019-04-29

## Abstract

• Dexamethasone intravitreal implant is a biodegradable dexamethasone (DEX) 0.7mg slow-release implant that

progressively dissolves in the vitreous gel. DEX implant now is approved for macular edema (ME) secondary to retinal vein occlusion (RVO), diabetic macular edema (DME) and non-infectious uveitis (NIU). The most common treatment-emergent adverse events are intraocular pressure (IOP) elevation and cataract. Therefore, DEX implant is still second choice level in treatment of RVO-ME and DME. It is reasonable to switch to DEX implant when anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy fail. However, DEX implant may be recommended as a first choice for selected cases, such as for pseudophakic eyes, anti-VEGF-resistant eyes, or patients reluctant to receive intravitreal injections frequently. Recent studies suggest dexamethasone implant is safely and effectively improves uveitis-related ME but the role of DEX implant in the management of NIU has yet to be defined. This article reviews the recent progress of DEX implant and focusing on its efficacy and safety.

• **KEYWORDS:** dexamethasone intravitreal implant; macular edema; retinal vein occlusion; diabetic macular edema; non-infectious uveitis

**Citation:** Zhao HK, Wu M, Li YQ. Process in the application of dexamethasone vitreous implant. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(6): 960-963

## 0 引言

地塞米松玻璃体植入剂(dexamethasone intravitreal implant, DEX)是一种可生物降解的缓释植入物,装载地塞米松0.7mg,经扁平部植入玻璃体腔后可在眼内持续释放长达6mo。各种类型的黄斑水肿(macular edema, ME)都与炎症因子关系密切,地塞米松具有强大的抗炎作用,在眼内可阻断各种炎症介质的释放、降低血管通透性、稳定血-视网膜屏障从而缓解ME。2009年美国食品药品监督管理局(FDA)首次批准DEX用于视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)继发ME的治疗,2017年DEX在欧洲被批准用于治疗RVO-ME、糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)和非感染性葡萄膜炎(non-infectious uveitis, NIU)。现如今DEX已进入我国但临床应用尚未普遍开展,本文综述了DEX的重大临床试验结果及其应用进展和安全性,希望能给临床上DEX的应用提供一些参考。

## 1 RVO-ME

**1.1 GENEVA 研究** GENEVA是评价DEX治疗RVO-ME最大的随机、双盲、多中心对照试验,研究纳入1267例RVO-ME患者随机分入DEX 0.7mg组(427例),DEX 0.35mg组(414例)和假注组(426例)。注药后6mo, 0.7mg组和0.35mg组最佳矫正视力(best-corrected visual

acuity, BCVA) 提高  $\geq 15$  个字符所需的时间明显短于假注组。0.7mg 组、0.35mg 组、假注组分别有 41%、40%、23% 的患者 BCVA 提高  $\geq 15$  个字符, 分别有 36.3%、34.1%、15.6% 的患者中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT)  $\leq 250\mu\text{m}$ 。共有 1 196 例患者完成前 6mo 的双盲试验, 997 例患者继续参加 II 期公开标签试验。II 期试验中当患者的 BCVA  $< 84$  个字符或 CRT  $> 250\mu\text{m}$  时接受第 2 针 DEX 0.7mg 注药, 有 99% 的患者需要重复注药。第 2 次注药后结果和第 1 次类似, 各个组的 BCVA 提高在第 60d 到达峰值, 较基线约提高 10 个字符。第二次注药后 0.7mg 组有 32% 的患者 BCVA 较基线提高  $\geq 15$  个字符, 0.35/0.7mg 组和假注/0.7mg 组分别有 55%、46% 的患者 BCVA 较基线提高  $\geq 10$  个字符<sup>[1-2]</sup>。整体而言, DEX 组比起假注组 BCVA 提高更显著。值得注意的是, 两次注药后 BCVA 提高、CRT 下降和眼压升高的峰值都出现在注药后 60d, 此后呈缓慢下降趋势。

**1.2 我国的多中心研究** 同仁眼科中心、中山眼科中心等单位主导的为期 8mo 的随机、双盲、假注对照、多中心 III 期临床试验<sup>[3]</sup>, 研究将 RVO-ME 患者随机分入 DEX 组 (129 例) 和假注组 (130 例), 主要评价指标为 BCVA 和 CRT 改变。治疗后 6mo, DEX 组 BCVA 较基线提高  $\geq 15$  个字符所需时间短于假注组。治疗后第 2mo 出现峰值时, DEX 组和假注组分别有 34.9%、11.5% 的患者 BCVA 较基线提高  $\geq 15$  个字符, 此时 BCVA 较基线分别提高 10.6、1.7 个字符, CRT 较基线分别下降 407、62 $\mu\text{m}$ 。主要不良事件为眼压升高, 均可通过局部降眼压药物控制。该研究认为 DEX 治疗中国 RVO-ME 患者有良好的安全性和显著的疗效, 单次植入可以获得 3~4mo 的视力和解剖结构改善。

**1.3 与抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物的比较** COMRADE-B 研究是对比雷珠单抗 3+PRN (pro re nata, PRN) 方案和 1 针 DEX 治疗视网膜分支静脉阻塞继发 ME (BRVO-ME) 的头对头研究, 结果显示两种方案前 3mo BCVA 改变无统计学差异, 但第 6mo 雷珠单抗组 BCVA 获益明显高于 DEX 组, 分别是 17.3 和 9.2 个字符<sup>[4]</sup>。COMRADE-C 研究采用相同方案对比两药治疗视网膜中央静脉阻塞继发 ME (CRVO-ME), 从第 3mo 开始雷珠单抗组 BCVA 获益明显高于 DEX 组, 第 6mo 两组 BCVA 获益分别为 12.86 和 2.96 个字符, 雷珠单抗组平均注药 4.52 针<sup>[5]</sup>。

许妮等<sup>[6]</sup>和 Gao 等<sup>[7]</sup>的 Meta 分析结果相似, 都认为抗 VEGF 药物比起 DEX 治疗 RVO-ME 有更显著的疗效, 且 DEX 更容易导致眼压升高和白内障。Gao 等<sup>[7]</sup>的 Meta 分析认为抗 VEGF 药物治疗 RVO-ME 和 DEX 相比 BCVA 获益平均高 10.59 个字符, CRT 下降平均高 86.71 $\mu\text{m}$ , 但 DEX 注药次数更少。

## 2 DME

**2.1 MEAD 研究** 为期 3a 的 MEAD 研究共纳入 1048 例 DME 患者, 主要纳入标准为 20/200  $<$  BCVA  $<$  20/50 且 CRT  $\geq 300\mu\text{m}$ , 主要排除标准为血糖控制不佳 (HbA1c  $>$  10%)。患者被随机分入 DEX 0.7mg 组、DEX 0.35mg 组和假注组。所有患者第 1a 每 1.5mo 随访一次, 第 2a 和第 3a 每 3mo 随访一次。重复注药标准是持续性 ME 且 CRT  $\geq 225\mu\text{m}$ , 重复注药间隔不少于 6mo。3a 的随访中, DEX 0.7mg 组、DEX 0.35mg 组和假注组平均注药次数分别为

4.1、4.4、3.3 针, 分别有 22.2%、18.4%、12.0% 的患者 BCVA 较基线提高  $\geq 15$  个字符, CRT 较基线分别下降 111.6、107.9、41.9 $\mu\text{m}$ <sup>[8]</sup>。尽管治疗第 1a 后 BCVA 的提高被白内障进展干扰, DEX 组仍然表现出显著的视力获益和长期的安全性。

**2.2 与抗 VEGF 药物比较的 Meta 分析** Kodjikian 等<sup>[9]</sup>的 Meta 分析纳入了 6842 例抗 VEGF 治疗和 1703 例 DEX 治疗的 DME 患者, 结果显示两种治疗方案最终 BCVA 相似, 分别为 62.0、61.2 个字符。抗 VEGF 组患者在平均 15.6mo 的随访中 BCVA 提高 4.7 个字符, 平均注药 5.8 针, DEX 组患者在平均 10.3mo 的随访中 BCVA 提高 9.6 个字符, 平均注药 1.6 针。研究提到 DEX 组 BCVA 获益更多可能和其基线 BCVA 较差有关。He 等<sup>[10]</sup>的 Meta 分析纳入 521 眼, 结果示 DEX 组比起抗 VEGF 组有更多解剖学上的获益, 但两种方案最终 BCVA 相似, 解剖学上的获益没有转换成视力获益可能和白内障进展有关。两种方案严重不良事件发生率无统计学差异, 但 DEX 组眼压升高和白内障的发生率更高。研究认为 DEX 在特定的 DME 患者中可作为首选药物, 如人工晶状体眼或不愿意频繁注药的患者。

Khan 等<sup>[11]</sup>分析了应用 DEX 治疗接受抗 VEGF 治疗后无应答的难治性 DME 患者的疗效, 研究纳入 15 个研究中共 3859 例 DME 患者。结果显示, 接受过至少 6 针抗 VEGF 治疗的难治性 DME 患者在接受 DEX 治疗后第 6mo, BCVA 平均提高 4 行或 20 个字符。研究提示 DEX 治疗对抗 VEGF 药物无应答的 DME 患者疗效显著。

## 3 NIU 及其他

**3.1 NIU** HURON 研究是第一个探索 DEX 治疗前部或中间 NIU 的前瞻性随机对照研究。在为期 26wk 的试验中, 0.7mg 组、0.35mg 组、假注组第 8wk 玻璃体混浊缓解的比例分别是 47%、36%、12%, CRT 第 8wk 较基线分别下降 99.4、91.0、12.4 $\mu\text{m}$ 。两个治疗组 BCVA 提高  $\geq 15$  个字符的比例明显高于假注组, 第 26wk, 0.7mg 组和假注组 BCVA 分别提高 11.1、3.4 个字符。研究认为 1 针 DEX 治疗前部或中间 NIU 可有效缓解眼内炎症反应并提高视力, 这种疗效可以持续 6mo<sup>[12]</sup>。另有多个研究证实了 DEX 治疗各种类型 NIU-ME 的疗效和安全性<sup>[13-17]</sup>, 其中 Pohlmann 等<sup>[15]</sup>的研究纳入 109 眼并且有 44% 的患眼接受了 3 次以上治疗, 研究认为长期应用 DEX 治疗 NIU 是安全的。

患 NIU 的儿童相对少见, 但儿童在长期的糖皮质激素治疗中更容易发生骨质疏松、生长发育迟缓、免疫力下降等并发症。Sella 等<sup>[18]</sup>的研究纳入对常规葡萄膜炎治疗反应不佳的患儿 10 例 14 眼, 年龄 6.5~15 岁。研究结果显示有 86% 的患眼视力提高, 93% 的患眼炎症反应减轻, 治疗后第 1~3mo 所有患眼 ME 都有所减轻, 第 3~6mo 有 5 个患儿因为 ME 加重接受重复注药。研究认为 1 针或多针 DEX 治疗儿童 NIU 安全有效, 但药物作用时间有限。

**3.2 视网膜毛细血管扩张及 Coats 病** Sandali 等<sup>[19]</sup>和 Lout 等<sup>[20]</sup>报道了 2 例 DEX 治疗先天性黄斑区毛细血管扩张症继发 ME 的病例, 2 例患者均接受过贝伐单抗治疗且疗效不佳。Lout 的病例接受 DEX 治疗后 CRT 明显下降但 BCVA 未见明显改善。Sandali 的病例接受 DEX 治疗后第 2mo BCVA 由 0.4 上升至 1.0, 治疗后第 8mo BCVA 下降但在接受第 2 针治疗后再次稳定至 1.0, ME 也完全缓解。

近年来认为 Coats 病早期改变以视网膜毛细血管扩张为主,视网膜内和视网膜下的渗出是血管结构异常(视网膜毛细血管扩张)的结果<sup>[21]</sup>。多个研究报道了 DEX 治疗 Coats 病的疗效<sup>[22-23]</sup>,其中 Martínez-Castillo 等<sup>[23]</sup>报道患者接受 DEX 治疗后 ME 缓解,BCVA 由 20/200 提高至 20/25。

**3.3 湿性年龄相关性黄斑变性** 湿性年龄相关性黄斑变性(nARMD)的发病机制是多因素的,除 VEGF 外还有炎症因素和氧化应激起作用。LuceDex 的研究对比初始 1 针 DEX 联合雷珠单抗和单纯雷珠单抗治疗 nARMD 的疗效,结果显示联合治疗有更好的视力预后并可以减少注药次数,但二者 CRT 变化无明显差异<sup>[24]</sup>。

**3.4 欧文-加斯综合征** 欧文-加斯综合征(Irvine-Gass syndrome)又称前玻璃体综合征,常见于白内障摘除术后或 YAG 后囊切开术后,玻璃体前界膜破裂并发 ME,常规治疗为局部使用甾体或非甾体抗炎药。多个研究结果显示欧文-加斯综合征患者接受 1 针 DEX 治疗后 6mo 的随访期内,BCVA 和 CRT 都有显著改善<sup>[25-27]</sup>。

**3.5 其他** DEX 治疗放射性黄斑病变<sup>[28]</sup>、视网膜色素变性<sup>[29]</sup>及玻璃体切割术后<sup>[30]</sup>或巩膜外扣压术后<sup>[31]</sup>继发 ME 也都有见报道,DEX 在这些疾病的治疗中都展现出一定的价值。我们大胆的推测 DEX 对所有非感染性的眼内炎症性疾病都可能起到一定的治疗作用,但是这方面的研究较少且属于非标签应用,尚需谨慎。

#### 4 安全性

GENEVA 研究中发生率排前六的不良事件分别是结膜出血、眼痛、结膜充血、黄斑病变、高眼压、白内障,和假注组相比只有高眼压具有统计学差异,但从第 2 次 DEX 0.7mg 注药开始,治疗组白内障的发生率明显高于假注组<sup>[1-2]</sup>。0.7mg 组在第 1 次和第 2 次注药后分别有 12.6% 和 15.4% 的患者眼压较基线升高  $\geq 10\text{mmHg}$ ,有 25.5% 的患者需要局部应用降眼压药物控制眼压,其中有 14 例患者需要用激光或手术控制眼压。第 12mo,接受 2 次 DEX 0.7mg 注药的有晶状体眼患者有 90 例(29.8%)白内障进展,有 4 例(1.3%)接受了白内障手术,而假注/0.7mg 组只有 5 例(5.7%)白内障进展,1 例(1.1%)接受手术。

MEAD 研究中白内障和眼压升高仍然是最主要的不良事件。3a 的随访期内,0.7mg 组、0.35mg 组、假注组白内障相关的不良事件发生率分别为 67.9%、64.1%、20.4%,其中分别有 59.2%、52.3%、7.2% 的患者接受了白内障手术。2 个治疗组都有约 1/3 的患者眼压升高,眼压的升高通常可以通过局部药物控制,只有 0.7mg 组的 2 例(0.6%)和 0.35mg 组的 1 例(0.3%)患者需要行小梁切除术<sup>[8]</sup>。

无论和假注组还是抗 VEGF 药物相比,DEX 治疗中眼压升高和白内障的发生率都更高。眼压升高多可以通过局部应用降眼压药物控制,白内障的进展和注药次数呈显著的正相关。总体来看,DEX 的长期应用是安全的,但在随访中需要密切的监测眼压,另外,多次注药后白内障手术可能难以避免。

#### 5 小结

DEX 主要的适应证有 RVO-ME、DME 和 NIU,但在我国目前只被批准用于 RVO-ME。2015 年加拿大 RVO 治疗专家共识<sup>[32]</sup>中 DEX 被推荐为 RVO-ME 的一线用药,但

DEX 和雷珠单抗的头对头研究及 Meta 分析均显示抗 VEGF 药物治疗 RVO-ME 有更多的视力获益和更少的不良事件。所以在 RVO-ME 的治疗中抗 VEGF 药物仍是首选,只有在抗 VEGF 治疗无应答时考虑换用 DEX。

DEX 在 DME 的治疗中表现出显著的疗效,多个 Meta 分析显示 DEX 治疗 DME 比起抗 VEGF 药物有相似或更多的视力获益且有更少的注药次数。但 2017 年欧洲 DME 治疗指南<sup>[33]</sup>中仍将 DEX 列为二线药物,指南推荐 3~6 针抗 VEGF 治疗无应答时应换用 DEX,人工晶状体眼 DME 患者可以优先考虑使用 DEX。

DEX 在 NIU 和其他眼部炎症性疾病的治疗中也展现出良好的应用前景,相比全身应用糖皮质激素,DEX 可能更安全,但是目前仍缺乏这方面的对比研究。另外,DEX 联合全身糖皮质激素、免疫抑制剂或激光治疗等联合治疗方案能否在 NIU 的治疗中取得更好的疗效也值得进一步探索。

DEX 相比抗 VEGF 药物最大的优势是长效性,一次注药可以维持 3~6mo,可以显著减少注药次数。DEX 在人工晶状体眼、抗 VEGF 治疗无应答和不能或不愿频繁注药的患者中可以展现出其特殊的优势,但因其眼压升高和白内障的发生率较高,目前整体属于二线药物。临床上,DEX 是我们对抗 RVO-ME 和 DME 的新武器,3 针抗 VEGF 治疗无应答时应该将 DEX 纳入治疗考量。

#### 参考文献

- Haller J, 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
- Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011;118(12):2453-2460
- 黎晓新,王宁利,梁小玲,等.地塞米松玻璃体腔植入剂治疗中国患者视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的安全性和有效性:随机、假注射对照、多中心研究. *中华眼底病杂志* 2018;34(3):212-220
- Hattenbach LO, Feltgen N, Bertelmann T, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dosed dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol* 2018;96(1):e10-e18
- Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, et al. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADEC): A European Label Study. *Am J Ophthalmol* 2016;169(11):258-267
- 许妮,刘从威,董方田.玻璃体腔注射地塞米松植入物与抗血管内皮生长因子药物治疗视网膜静脉阻塞并发黄斑水肿比较的 Meta 分析. *协和医学杂志* 2016;7(3):168-175
- Gao L, Zhou L, Li N, et al. Intravitreal dexamethasone implants versus intravitreal anti-VEGF treatment in treating patients with retinal vein occlusion: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):1016-1026
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-control trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-1914
- Kodjikian L, Bellocq D, Mathis T, et al. Pharmacological Management of Diabetic Macular Edema: Real-Life Observational Studies. *Biomed Res Int* 2018;2018:8289253
- He Y, Ren XJ, Hu BJA, et al. A meta-analysis of the effect of dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):121

- 11 Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, *et al.* Efficacy of the Intravitreal Sustained-Release Dexameth as one Implantfor Diabetic Macular Edema Refractory to Anti - Vascular End othe lial Growth Factory Therapy: Meta-Analysis and Clinical Implications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48(2):160-166
- 12 Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129(5):545-553
- 13 Nobre-Cardoso J, Champion E, Darugar A, *et al.* Treatment of Non-infectious Uveitic Macular Edema with the Intravitreal Dexamethasone Implant. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(4):447-454
- 14 Adan A, Pelegrin L, Rey A, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema invitrectomized patients. *Retina* 2013;33(7):143540
- 15 Pohlmann D, Vom Brocke GA, Winterhalter S, *et al.* Dexamethasone Inserts in Noninfectious Uveitis: A Single - Center Experience. *Ophthalmology* 2018;125(7):1088-1099
- 16 Yalcinbayir O, Caliskan E, UcanGunduz G, *et al.* Efficacy of Dexamethasone Implants in Uveitic Macular Edema in Cases with Behcet Disease. *Ophthalmologica* 2019;241(4):190-194
- 17 Tsang AC, Virgili G, Abtahi M, *et al.* Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema in Chronic Non-infectious Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(5):685-692
- 18 Sella R, Oray M, Friling R, *et al.* Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex(R)) for pediatric uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(10):1777-1782
- 19 Sandali O, Akesbi J, Rodallec T, *et al.* Dexamethasone implant or the treatment of edema related to idiopathic macular telangiectasia. *Can J Ophthalmol* 2013;48(4):e78-e80
- 20 Lout M, Papatomas T, Kamal A. Macular oedema related to idiopathic macular telangiectasia type 1 treated with dexamethasone intravitreal implant (ozurdex). *Case Rep Ophthalmol Med* 2014; 2014;231913
- 21 惠延年. Coats 病的中文名称应统一. *中华眼底病杂志* 2015;31(5):485-486
- 22 Saatci AO, Doruk HC, Yaman A. Intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) in Coats'disease. *Case Rep Ophthalmol* 2013;4(3):122-128
- 23 Martínez-Castillo S, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, *et al.* Adult Coats' disease successfully managed with the dexamethasone intravitreal implant(ozurdex®) combined with retinal photocoagulation. *Case Rep Ophthalmol* 2012;3(1):123-127
- 24 Ranchod TM, Ray SK, Daniels SA, *et al.* LuceDex: a prospective study comparing ranibizumab plus dexamethasone combination therapy versus ranibizumab monotherapy or neovascular age - related macular degeneration. *Retina* 2013;33(8):1600-1604
- 25 Dutra Medeiros M, Navarro R, Garcia - Arumí J, *et al.* Dexamethasone intravitreal implantor treatment of patients with recalcitrant macular edema resulting from Irvine - Gass syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(5):3320-3324
- 26 Brynskov T, Laugesen CS, Halborg J, *et al.* Long-standing refractory pseudophakic cystoid macular edema resolved using intravitreal 0.7mg dexamethasone implants. *Clin Ophthalmol* 2013;7(1):1171-1174
- 27 Fencia V, Balestrieri M, Perdicchi A, *et al.* Intravitreal injection of dexamethasone implant and ranibizumab in cystoid macular edema in the course of Irvine - Gasssyndrome. *Case Rep Ophthalmol* 2014; 5(2): 243-248
- 28 Bui KM, Chow CC, Mieler WF. Treatment of recalcitrant radiation maculopathy using intravitreal dexamethasone (Ozurdex) implant. *Retin Cases Brief Rep* 2014;8(3):167-170
- 29 Saatci AO, Selver OB, Seymenoglu G, *et al.* Bilateral intravitreal dexamethasone implant or retinitis pigmentosa -related macular edema. *Case Rep Ophthalmol* 2013;4(1):53-58
- 30 Furino C, Boscia F, Recchimurzo N, *et al.* Intravitreal dexamethasone implant or refractory macular edema secondary to vitrectomy or macular pucker. *Retina* 2014;34(8):1612-1616
- 31 Bonglio V, Fallico MR, Russo A, *et al.* Intravitreal dexamethasone implant or cystoid macular edema and inflammation after scleral buckling. *Eur J Ophthalmol* 2015;25(5):e98-e100
- 32 Berger AR, Cruess AF, Altomare F, *et al.* Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica* 2015;234(1):6-25
- 32 Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, *et al.* Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237(4): 185-222