

抗 VEGF 治疗在眼球的临床意义及研究进展

彭立, 谢青, 陈敏华

引用: 彭立, 谢青, 陈敏华. 抗 VEGF 治疗在眼球的临床意义及研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(2):282-285

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目 (No.18A200168)

作者单位: (570208) 中国海南省海口市人民医院 中南大学湘雅医学院附属海口医院

作者简介: 彭立, 女, 在读博士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼外伤及眼底病。

通讯作者: 谢青, 女, 博士, 主任医师, 眼科主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 白内障及眼底病. doc_xq@163.com

收稿日期: 2019-04-09 修回日期: 2019-12-17

摘要

目前许多抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物被用于治疗各种眼科疾病, 尤其在血管增生性眼病的治疗中扮演着重要角色, 这些药物能够明显抑制新生血管且减轻水肿提高患者视力, 但其长期治疗效果需要更长远的随访和研究。本文就抗 VEGF 在眼科的应用及研究进展进行综述, 为临床应用和深入研究提供参考。

关键词: 抗 VEGF 治疗; 眼部疾病; 雷珠单抗; 康柏西普

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.20

Clinical significance and recent research advances of anti-VEGF treatment in ophthalmology

Li Peng, Qing Xie, Min-Hua Chen

Foundation item: Scientific Research Projects of Hainan Provincial Health and Family Planning Industry (No.18A200168)

Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan Province, China

Correspondence to: Qing Xie. Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan Province, China. doc_xq@163.com

Received: 2019-04-09 Accepted: 2019-12-17

Abstract

• Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs have been used to treat various ophthalmic diseases, especially in the treatment of vascular proliferative ophthalmopathy. Anti-VEGF drugs can significantly inhibit the formation of new blood vessels and reduce retinal edema, thereby improving the patient's vision. However, their long-term therapeutic effect and safety require

longer-term follow-up and research. This article reviews the application and research progress of anti-VEGF drugs in ophthalmology and provides references for clinical application and further research.

• KEYWORDS: anti-VEGF treatment; ocular disease; Ranibizumab; Conbercept

Citation: Peng L, Xie Q, Chen MH. Clinical significance and recent research advances of anti-VEGF treatment in ophthalmology. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(2):282-285

0 引言

许多眼科疾病和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的调节与表达有着密切关系, 如年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD)、息肉状脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 等, 抗 VEGF 异常表达引起新生血管异常增生, 从而导致疾病发生。许多抗 VEGF 药物已经被用于治疗各种眼科疾病, 这些药物具有相似的生物学特性, 能够明显抑制新生血管和减轻水肿, 成为眼科目前的主流治疗方法之一, 因其良好的安全性和疗效, 在眼科临床应用中越来越被眼科医生所选择。我们经过检索文献, 对抗 VEGF 治疗在眼科的临床应用及进展做一综述。

1 目前临床常用的抗 VEGF 药物

目前眼科临床常用的抗 VEGF 药物有以下 4 种, 分别为雷珠单抗 (Ranibizumab)、贝伐单抗 (Bevacizumab)、康柏西普 (Conbercept) 和阿柏西普 (Aflibercept)。其中前两者为重组的人源化单克隆抗 VEGF-A 药物。雷珠单抗是第一个被批准用于治疗新生血管 ARMD 的抗 VEGF 药物。康柏西普 (Conbercept) 是我国自主研发生产的新融合蛋白类抗 VEGF 药物, 在国内应用广泛。阿柏西普 (Aflibercept) 是一种新药, 也是一种融合蛋白类药物, 机制为与 VEGF 紧密结合, 从而能够降低血管通透性, 进而抑制新生血管的生成^[1]。2014 年美国 FDA 和欧洲 EMA 相继批准了阿柏西普的 3 个适应证, 即为通过玻璃体注射治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿、湿性 ARMD 和糖尿病性黄斑水肿^[2]。

2 抗 VEGF 在眼科疾病的应用

2.1 ARMD ARMD 是 55 岁及以上人群视力严重丧失以至致盲的最常见原因^[3]。继发于 ARMD 的脉络膜新生血管是视力严重受损的主要原因, 玻璃体内注射抗 VEGF 药物的目的是阻止眼内异常血管生长, 防止视力下降, 从而达到改善视力的目的。众多文献表明, 抗 VEGF 治疗 ARMD 是有效且安全的。Khanani 等^[4] 研究结果显示玻璃体注射抗 VEGF 药物, 75% 以上的新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nARMD) 的基线视力提高, 5a 内可维持视力 $\geq 20/60$ 。有

学者对 31 例 ARMD 合并黄斑下出血患者玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物后随访对比研究 6mo 发现服用抗凝剂的患者发生黄斑出血的风险明显较高,选择不同的抗 VEGF 药物类型的治疗结果没有明显差别^[5]。

2.2 PCV PCV 是异常脉络膜血管在黄斑区出现息肉状病灶,可伴异常分支血管网及玻璃膜疣。反复的视网膜下出血、血液性视网膜色素上皮层脱离、视网膜下渗出和浆液性视网膜脱离是其临床特征。吲哚菁绿血管造影在诊断 PCV 上有着重要作用。其治疗方法主要有视网膜激光光凝、光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT)、抗 VEGF 和多方法联合治疗。抗 VEGF 治疗安全性高且效果良好,常被作为首选治疗。国外学者在 62 个临床治疗中心进行了一项前瞻性多中心双盲实验,对比了阿柏西普和阿柏西普联合 PDT 的疗效,经过 96wk 随访,两组患者在视力提高和息肉消退方面无差别,两组患者的平均注射次数为 4.6 次,没有不良事件发生^[6]。在 PCV 治疗中,抗 VEGF 治疗与 PDT 联合抗 VEGF 治疗的长期随访视觉效果相同,抗 VEGF 治疗使患者视力平均升高 1.5 个字母^[7]。有文献报道了阿柏西普治疗 PCV 的疗效及预后,研究人员对 PCV 患者前 3mo 每月进行一次玻璃体腔内注射阿柏西普,维持阶段每 2mo 注射一次,结果显示经过治疗 PCV 患者的视力得到了提高,其在解剖形态学上也有改善^[8]。在长期随访过程中,有学者对 61 例 PCV 患者行抗 VEGF 治疗后随访 5a,结果显示治疗 1a 后,患者的视力比基线视力稳定提高,随访 3、4、5a 视力和基线视力接近。提示抗 VEGF 治疗 PCV 的长期效果有待进一步研究^[9]。

2.3 糖尿病性黄斑水肿 糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是造成糖尿病患者视力下降的主要原因之一,持续不消退的黄斑水肿会导致不可逆的视力严重丧失,传统的治疗方法包括视网膜激光光凝、玻璃体手术等。2012 年美国 FDA 批准雷珠单抗为第一个用于治疗 DME 的抗 VEGF 药物。玻璃体内注射抗 VEGF 药物现在已经替代黄斑光凝治疗,成为治疗 DME 新的标准疗法^[10]。贝伐单抗联合血糖控制可早期改善 2 型糖尿病患者的 DME^[11]。国外学者进行了一项多样本的长达 24mo 的 III 期随机对照试验,研究了玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 DME 的疗效和安全性。结果显示雷珠单抗能减轻黄斑水肿,能快速、持续地改善患者视力,降低进一步失明的风险,治疗过程是安全的,且无严重并发症发生^[12]。其他学者对 97 例 DME 患者使用 3+PRN 治疗方案行玻璃体腔内注射 0.5mg 雷珠单抗进行随访研究,结果显示对 DME 有很好的治疗效果^[13]。

2.4 新生血管性青光眼 新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是临床上较常见的难治性青光眼之一,视网膜缺血缺氧导致 VEGF 分泌异常,异常血管生长,损伤的血管壁向邻近的视网膜以及玻璃腔释放 VEGF,虹膜面长入新生血管,小梁网被阻塞导致房角关闭,房水循环不畅通,眼压升高,发生恶性青光眼。抗 VEGF 治疗联合抗青光眼手术是 NVG 的主流治疗方案,术前使用抗 VEGF 使新生血管快速退化,缓解房角阻塞,阻止术中出血,协助视网膜激光光凝。抗 VEGF 和抗青光眼手术综合治疗,可有效控制 NVG 眼压,维持患者的视觉功能^[14]。雷珠单抗在 NVG 的治疗中是一个有价值的辅助手段,用于青光眼

治疗时我们需要考虑到抗 VEGF 药物的成本问题,长期效果、最佳给药方案及其毒性分析^[15]。也有学者提出虽然抗 VEGF 药物能有效地促使新生血管消退,促进 NVG 的早期手术治疗,但治疗的长期效果仍然取决于整个治疗过程,反复使用抗 VEGF 药物后眼压持续升高,可能与注射频率有关。这些药物在外科青光眼领域有着广泛地应用,但其确切作用需要更长期的随访及大样本量研究^[16]。

2.5 视网膜静脉阻塞 视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是一种常见的导致视力下降的视网膜静脉疾病,目前还没有特效治疗方法。黄斑区水肿缺血、产生 VEGF,出现血-视网膜屏障受损,视网膜无灌注区形成引起视网膜新生血管产生,继而出现视网膜、玻璃体出血和 NVG 等。抗 VEGF 治疗能够明显抑制新生血管,血管通透性降低,从而减轻水肿,在临床应用上已得到公认。贝伐单抗对视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion, BRVO) 患者的治疗有良好的疗效,联合视网膜激光光凝治疗没有减少抗 VEGF 注射次数^[17]。大约有四分之一的 RVO 患者在接受抗 VEGF 治疗后随访 1a 或更长时间内没有复发^[18]。一项 969 眼的随机对照试验比较了地塞米松植入剂型和抗 VEGF 治疗 RVO 的有效性和安全性,结果显示抗 VEGF 治疗后最佳矫正视力提高更明显,地塞米松植入剂型注射的次数少。抗 VEGF 能更好地在功能和解剖学上得到改善,能降低了眼压升高和白内障形成的风险,抗 VEGF 治疗是 RVO 患者的首选治疗方法^[19]。在选择不同种类的药物上泰国学者进行了一项前瞻性、多中心研究,对比了贝伐单抗与雷珠单抗治疗 RVO 效果,结果显示两组间无统计学差异^[20]。而其他学者研究表明抗 VEGF 药物在视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 继发黄斑水肿的治疗中具有优势。阿柏西普和雷珠单抗均能明显改善患者的最佳矫正视力,且阿柏西普可能比雷珠单抗效果更好^[21]。

2.6 角膜新生血管 角膜新生血管 (corneal neovascularization, CNV) 是由多种角膜疾病引起的一种新生血管长入角膜,改变角膜性能从而威胁视力的疾病。国外已有许多报道应用抗 VEGF 药物治疗 CNV 有效^[22]。有学者研究了结膜下注射雷珠单抗和贝伐单抗对人角膜上皮细胞的潜在细胞毒性作用,结果显示两种药物治疗效果之间没有显著差异,且两种药物对内皮细胞密度也没改变,对角膜内皮细胞无细胞毒性作用^[23]。也有学者对 13 例使用贝伐单抗治疗 CNV 患者随访 6mo~11a,评价了其远期疗效。结果显示 12 例 (92%) CNV 消退,10 例 (77%) 经治疗后最佳矫正视力得到提高,且停用贝伐单抗后,单眼 CNV 进展。提示我们经过长期随访,局部应用贝伐单抗治疗 CNV 和改善视力效果显著且无严重并发症^[24]。

2.7 翼状胬肉 翼状胬肉是眼科常见的眼表疾病之一,表现为结膜纤维血管组织长入角膜,影响外观和视力。翼状胬肉的发病机制多样,活性血管生成因子和淋巴微血管的扩张可能是其发病机制之一,有学者研究检测血管生成/淋巴管生成因子 VEGF 的活性以及血管和淋巴管内皮蛋白在胬肉和正常结膜中的表达来验证了这一观点^[25]。一项最新的随机对照试验 Meta 分析显示球结膜下注射贝伐单抗能够降低原发性翼状胬肉手术的复发率,随诊 12mo,无其他不良并发症产生^[26]。贝伐单抗能有效降低翼状胬

肉切除术后复发率^[27]。一项前瞻性研究表明结膜下注射贝伐单抗的翼状胬肉手术患者1mo后翼状胬肉血管通透性降低,VEGF表达降低^[28]。抗VEGF药物已广泛应用于眼病,但其治疗前段病变的安全性仍存在争议。Huang等^[29]对翼状胬肉患者结膜下行抗VEGF注射,结果显示角膜可以耐受,但是产生的结膜影响不容忽视,且原发性角膜上皮缺损患者使用抗VEGF后,可能会延迟角膜上皮的愈合。

2.8 葡萄膜炎 葡萄膜炎是一种以葡萄膜炎为特征的眼病,早期和准确的诊断对其治疗至关重要。抗VEGF治疗成为葡萄膜炎治疗上的一个新选择。在难治性葡萄膜炎继发黄斑水肿的长期治疗中,患者反复玻璃体腔内注射1.25mg贝伐单抗能有效地改善患者的最佳矫正视力^[30]。

2.9 Irvine-Gass 综合征 Irvine-Gass综合征(Irvine-Gass Syndrome, IGS)的特征是白内障手术后出现黄斑水肿,是白内障患者术后视力下降的常见且无法完全避免的原因之一,长期持续的黄斑水肿会造成永久性中心视力受损。炎症刺激是其发病主要原因,其机制为VEGF释放扩散到玻璃体和视网膜,导致局部血管扩张和血-视网膜屏障破坏,内核层到外丛状层的液体积聚,从而发生黄斑水肿。多篇文献已报道玻璃体腔内注射抗VEGF药物安全性高。Demirel等^[31]分析了玻璃体腔注射雷珠单抗治疗IGS综合征,随访21mo,黄斑水肿稳定。Mitropoulos等^[32]评估7例IGS患者接受玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗,长期随访后,雷珠单抗对治疗DME有效,且未发现明显的眼部或全身副作用。Izdebski等^[33]探讨了玻璃体腔内注射贝伐单抗治疗IGS的临床疗效,4例患者中有3例视力改善。也有学者报道了1例IGS患者使用阿柏西普有效^[34]。

3 抗VEGF治疗方案的选择及优化

全球范围内抗VEGF治疗的黄金准则方案尚未达成一致,专业领域的学者目前推荐的方案为3+PRN。3代表开始抗VEGF治疗后前3mo,每月进行一次注射,PRN代表长期必要时,是指完成前3次治疗后根据患者的病情变化情况而定是否重复注射治疗,再次进行抗VEGF治疗的指征是发现病变发展导致视力下降。治疗过程中也可以选择不同种类的抗VEGF药物。

3+PRN是常规的治疗方案,但在治疗具体疾病的过程中,抗VEGF个体化治疗非常重要,具体到不同患者,给药方式不同。Mimouni等^[35]将每月对玻璃体内抗VEGF治疗无反应的患者改为每2wk注射1次。2wk频次的注射贝伐单抗对近四分之一的湿性ARMD无反应者有效,没有不良事件报告发生。提示我们在个性化治疗中,我们需要不同的尝试方案来追求最好的效果。

在治疗过程中也要考虑到因为各种原因导致的治疗终止情况,一项回顾性、多中心研究显示:应用抗VEGF治疗增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)或非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)且暂时失访的患者,结果显示糖尿病患者由于疾病、经济困难和/或不遵医嘱而容易出现严重的失访。在糖尿病视网膜病变患者中,尤其是PDR患者,无意的治疗中断可能导致不可逆转的失明^[36]。所以在行抗VEGF治疗前需详细告知患者长期持续治疗方案的重要性。

4 最近的研究进展

阿比西帕(Abicicpar)是目前治疗黄斑病变的一种靶向VEGF-A新药,目前还未正式用于临床治疗。阿比西帕有可能作为治疗视网膜新生血管疾病的一种新的选择^[37]。

5 总结

抗VEGF治疗已经成为眼科血管增生性疾病的一线治疗选择,彻底改变了几种威胁视力的视网膜疾病的治疗方法。除玻璃体内注药操作本身可能导致的并发症(眼内炎和玻璃体出血)外,大量文献报道了其安全性和有效性,但在治疗的过程中,我们仍需考虑到药物昂贵的费用(每支药物高达数千元)以及更长远的疗效评价,临床上仍需要更长时间的随访和更大样本的研究。

参考文献

- 1 邹洪强,田洪芹,张艳平,等.阿柏西普治疗眼底血管性疾病的临床研究新进展.眼科新进展 2017;37(9):894-897
- 2 Nishikawa K, Oishi A, Hata M, et al. Four-Year Outcome of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Sci Rep* 2019;9(1):3620
- 3 Kim SW, Woo JE, Yoon YS, et al. Retinal and Choroidal Changes after Anti Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Curr Pharm Des* 2019;25(2):184-189
- 4 Khanani AM, Gahn GM, Koci MM, et al. Five-year outcomes of intravitreal drug therapy for neovascular age-related macular degeneration in eyes with baseline vision 20/60 or better. *Clin Ophthalmol* 2019;13(2):347-351
- 5 Shin YI, Sung JY, Sagong M, et al. Risk factors for breakthrough vitreous hemorrhage after intravitreal anti-VEGF injection in age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. *Sci Rep* 2018;8(1):10560
- 6 Wong TY, Ogura Y, Lee WK, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: 2-Year Results of the PLANET Study. *Am J Ophthalmol* 2019;204(8):80-89
- 7 Ratanasukon M, Bhurayanontachai P, Jirattanasopa P. Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV): the 4-year review of the real-life treatment experiences. *Clin Ophthalmol* 2018;12(10):2177-2181
- 8 Lee SE, Jang JW, Kang SW, et al. Intravitreal aflibercept for active polypoidal choroidal vasculopathy without active polyps. *Sci Rep* 2019;9(1):1487
- 9 Miyata M, Ooto S, Yamashiro K, et al. Five-year visual outcomes after anti-VEGF therapy with or without photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2018 [Epub ahead of print]
- 10 朱婷婷,王权,姜彩婷.糖尿病黄斑水肿治疗新进展.眼科新进展 2019;39(3):296-300
- 11 Motta AAL, Bonanomi M, Ferraz DA, et al. Short-term effects of intravitreal bevacizumab in contrast sensitivity of patients with diabetic macular edema and optimizing glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;149(3):170-178
- 12 Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials; RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801
- 13 Eski Yucel O, Birinci H, Sullu Y. Outcome and Predictors for 2-Year Visual Acuity in Eyes with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *J Ocul Pharmacol Ther* 2019;35(4):229-234
- 14 Sun Y, Liang Y, Zhou P, et al. Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):150

- 15 Katsanos A, Gorgoli K, Mikropoulos DG, *et al.* Assessing the role of ranibizumab in improving the outcome of glaucoma filtering surgery and neovascular glaucoma. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18(6):719-724
- 16 Slabaugh M, Salim S. Use of Anti-VEGF Agents in Glaucoma Surgery. *J Ophthalmol* 2017;2017:1645269
- 17 Callizo J, Atili A, Striebe NA, *et al.* Bevacizumab versus bevacizumab and macular grid photocoagulation for macular edema in eyes with non-ischemic branch retinal vein occlusion; results from a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(5):913-920
- 18 Gao X, Obeid A, Adam MK, *et al.* Loss to Follow-Up in Patients With Retinal Vein Occlusion Undergoing Intravitreal Anti-VEGF Injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2019;50(3):159-166
- 19 Gao L, Zhou L, Tian C, *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):8
- 20 Kumluang S, Ingsrisawang L, Sangroongruangsri S, *et al.* A real-world study of effectiveness of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injection for treating retinal diseases in Thailand. *BMC Ophthalmol* 2019;19(1):82
- 21 Qian T, Zhao M, Wan Y, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of drug therapies for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *BMJ Open* 2018;8(12):e022700
- 22 Bilgin S. Comparison of the Effects of Subconjunctival Injections of Bevacizumab and Interferon Alpha-2a on Corneal Angiogenesis in a Rat Model. *Medicina (Kaunas)* 2018;54(2):16
- 23 Merz PR, Rockel N, Ballikaya S, *et al.* Effects of ranibizumab (Lucentis (R)) and bevacizumab (Avastin (R)) on human corneal endothelial cells. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):316
- 24 Yin J, Jacobs DS. Long-term outcome of using Prosthetic Replacement of Ocular Surface Ecosystem (PROSE) as a drug delivery system for bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. *Ocul Surf* 2019;17(1):134-141
- 25 Martin-Lopez J, Perez-Rico C, Garcia-Honduvilla N, *et al.* Elevated blood/lymphatic vessel ratio in pterygium and its relationship with vascular endothelial growth factor (VEGF) distribution. *Histol Histopathol* 2019;34(8):917-929
- 26 Sun Y, Zhang B, Jia X, *et al.* Efficacy and Safety of Bevacizumab in the Treatment of Pterygium: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Ophthalmol* 2018;2018:4598173
- 27 Zeng W, Liu Z, Dai H, *et al.* Anti-fibrotic, anti-VEGF or radiotherapy treatments as adjuvants for pterygium excision; a systematic review and network meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):211
- 28 Mohamed TA, Soliman W, Fathalla AM, *et al.* Effect of single subconjunctival injection of bevacizumab on primary pterygium; clinical, histopathological and immunohistochemical study. *Int J Ophthalmol* 2018;11(5):797-801
- 29 Huang ST, Tian BS, Xiao O, *et al.* Safety of antivascular endothelial growth factor administration in the ocular anterior segment in pterygium and neovascular glaucoma treatment: Systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018;97(34):e11960
- 30 Lasave AF, Schlaen A, Zeballos DG, *et al.* Twenty-Four Months Follow-Up of Intravitreal Bevacizumab Injection versus Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection for the Management of Persistent Non-Infectious Uveitic Cystoid Macular Edema. *Ocular Immunol Inflamm* 2019;27(2):294-302
- 31 Demirel S, Batioglu F, Ozmert E. Intravitreal ranibizumab for the treatment of cystoid macular edema in Irvine-Gass syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(6):636-639
- 32 Mitropoulos PG, Chatziralli IP, Parikakis EA, *et al.* Intravitreal Ranibizumab for Stage IV Proliferative Sick Cell Retinopathy: A First Case Report. *Case Rep Ophthalmol Med* 2014;2014:682583
- 33 Izdebski B, Michalewska Z, Dziegielewski K, *et al.* Treatment of cystoid macular edema with bevacizumab in course of Irvine-Gass syndrome. *Klin Oczna* 2013;115(1):61-64
- 34 Lin CJ, Tsai YY. Use of Aflibercept for the Management of Refractory Pseudophakic Macular Edema in Irvine-Gass Syndrome and Literature Review. *Retin Cases Brief Rep* 2018;12(1):59-62
- 35 Mimouni M, Meshi A, Vainer I, *et al.* Bevacizumab dosing every 2 weeks for neovascular age-related macular degeneration refractory to monthly dosing. *Jap J Ophthalmol* 2018;62(6):652-658
- 36 Wubben TJ, Johnson MW. Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: Consequences of Inadvertent Treatment Interruptions. *Am J Ophthalmol* 2019;204(8):13-18
- 37 Rodrigues GA, Mason M, Christie LA, *et al.* Functional Characterization of Abicipar-Pegol, an Anti-VEGF DARPin Therapeutic That Potently Inhibits Angiogenesis and Vascular Permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(15):5836-5846