

Влияние интравитреального введения пролонгированных кортикостероидов на динамику внутриглазного давления

Хомякова Е.Н., к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии и оптометрии;
Лоскутов И.А., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии и оптометрии,
руководитель офтальмологического отделения;
Аслан Д.А., врач-ординатор кафедры офтальмологии и оптометрии.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 61/2-11.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А., Аслан Д.А. Влияние интравитреального введения пролонгированных кортикостероидов на динамику внутриглазного давления. Национальный журнал глаукома. 2021; 20(4):38-44.

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить влияние интравитреального введения пролонгированных кортикостероидов (Озурдекс®) на динамику внутриглазного давления (ВГД).

МЕТОДЫ. Выполнено 399 интравитреальных введений (ИВВ) Озурдекс® 330 пациентам (142 мужчин, 188 женщин), средний возраст 54,5±3,6 года (от 40 до 63 лет). Пациенты были разделены на две основные группы: 1-я группа — 184 (55,7%) пациента, не применявшие гипотензивную терапию ни до, ни после ИВВ Озурдекс®; 2-я группа — 146 (44,3%) пациентов, применявшие гипотензивные препараты до ИВВ, либо сразу после ИВВ Озурдекс®. Из числа всех пациентов сформированы 2 подгруппы по основному заболеванию: 1-я подгруппа — 167 (50,6%) пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС); 2-я подгруппа — 163 (49,4%) пациента с диабетической ретинопатией (ДРП). Среди обследованных было 28 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой I и II стадий. Уровень ВГД исследовали до ИВВ, на следующий день и через 1 месяц после введения препарата. В случаях выявления офтальмогипертензии использовали местные ингибиторы карбоангидразы в качестве монотерапии или в комбинации с бета-блокаторами.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Повышение ВГД, возникшее после первой инъекции в 44%, было нормализовано медикаментозно: в 80,7% с помощью монотерапии, в 19,3% применялась комбинированная гипотензивная терапия. В 100%

случаев у пациентов с гипертензией и ранее проведенной лазеркоагуляцией сетчатки (ЛКС) не потребовалась комбинированная медикаментозная коррекция офтальмотонуса. Средние значения офтальмотонуса всех пациентов имели тенденцию к снижению ($p < 0,01$). Катаракта была диагностирована в 69% случаев, факоземулификация (ФЭ) после первой ИВВ проведена в 9%, а после второй инъекции — в 19% случаев. Прослеживается более частая встречаемость офтальмогипертензии при окклюзии вен сетчатки (ОВС). Коэффициент корреляции между уровнем ВГД до и после лечения составил $r = 0,148$ у пациентов с ОВС и $r = -0,0221$ у пациентов с ДРП соответственно. Статистической взаимосвязи развития офтальмогипертензии с числом полученных инъекций Озурдекс® выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Подъем ВГД после ИВВ Озурдекс® диагностируется чаще у пациентов с ОВС на 17%. Офтальмотонус повышался чаще после первой инъекции, в то же время не было выявлено корреляции между гипертензией и числом инъекций Озурдекс®. В ряде случаев 8,5% пациентам потребовалась комбинированная терапия. У половины пациентов с офтальмогипертензией в течение 3–15 месяцев после ИВВ офтальмотонус компенсировался самостоятельно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макулярный отек, внутриглазное давление, интравитреальные инъекции, интравитреальный биодеградируемый имплант дексаметазона.

Для контактов:

Хомякова Елена Николаевна, e-mail: veritas.elena@gmail.com

ORIGINAL ARTICLE

Effects of intravitreally administered prolonged corticosteroids on intraocular pressure

КНОМЯКОВА Е.Н., Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Academic Department of Ophthalmology and Optometry;
ЛОСКУТОВ И.А., Dr. Sci. (Med.), Professor at the Academic Department of Ophthalmology and Optometry, Head of the Ophthalmology Department;
АСЛАН Д.А., resident doctor at the Academic Department of Ophthalmology and Optometry.

Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 61/2 Schepkina St., Moscow, Russian Federation, 129110.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Khomyakova E.N., Loskutov I.A., Aslan D.A. Dynamics of intraocular pressure in patients using Intravitreal corticosteroids. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2021; 20(4):38-44.

Abstract

PURPOSE. To analyze the effects of intravitreal injections of prolonged corticosteroids (Ozurdex®) on intraocular pressure (IOP).

METHODS. The study involved 330 patients (142 men, 188 women aged 54.5 (40 to 63) years who received 399 intravitreal injections (IVI) of Ozurdex®. Patients were divided into two main groups: 1st group consisted of 184 (55.7%) patients who did not use antihypertensive therapy before or after IVI of Ozurdex®; 2nd group consisted of 146 (44.3%) patients who used hypotensive drugs before IVI, or immediately after IVI of Ozurdex®. Two subgroups were formed according to main concomitant disease: 1st subgroup — 167 (50.6%) patients with retinal vein occlusion (RVO); 2nd subgroup — 163 (49.4%) patients with diabetic retinopathy (DR). The IOP level was measured before IVI, the next day, and one month after drug administration. In cases of ophthalmic hypertension, local carbonic anhydrase inhibitors were used as monotherapy, or in combination with beta-blockers.

RESULTS. An increase in IOP observed in 44% of cases after the first injection was stabilized by medications: in 80.7% with the help of monotherapy, in 19.3% — with combined antihypertensive therapy. In 100% of cases, patients with hypertension and history of laser coagulation did not

require IOP correction by a drug combination. The mean IOP values tended to decrease in all patients ($p < 0.01$). Cataract was diagnosed in 69% of cases, phacoemulsification after the first IVI was performed in 9%, and after the second injection — in 19% of cases. There is a more frequent occurrence of ophthalmic hypertension in patients with RVO. The correlation coefficient between the IOP level before and after treatment was $r = 0.148$ in patients with RVO and $r = -0.0221$ in patients with DR, respectively. There was no statistical relationship between the development of ophthalmic hypertension and the number of Ozurdex® injections received.

CONCLUSION. The rise in intraocular pressure after intravitreal introduction of the Ozurdex® implant is diagnosed 17% more often in patients with RVO. IOP increased more often after the first injection, while there was no correlation between hypertension and the number of Ozurdex® injections. In 8.5% of cases, combination therapy was required. In half of patients with ophthalmic hypertension, the IOP has compensated independently within 3–15 months after IVI.

KEYWORDS: macular edema, intraocular pressure, intravitreal injections, intravitreal biodegradable Dexamethasone implant.

Неспецифический признак многих ретинальных заболеваний — макулярный отек (МО) — является основной причиной снижения, а впоследствии и утраты зрительных функций. За последние годы произошли существенные изменения в подходах к лечению МО, а место терапии первой линии заняли интравитреально вводимые лекарственные препараты (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и глюкокортико-стероиды).

Глазная гипертензия [1, 2] считается наиболее частым побочным эффектом интравитреальных введений (ИВВ) кортикостероидных препаратов и развивается у каждого третьего пациента после введения дексаметазона [3–6]. При этом у всех пациентов с глаукомой внутриглазное давление (ВГД) по сравнению с исходным уровнем повышается более, чем на 15 мм рт.ст., для компенсации которого требуется применение комбинированной медикаментозной терапии [7].

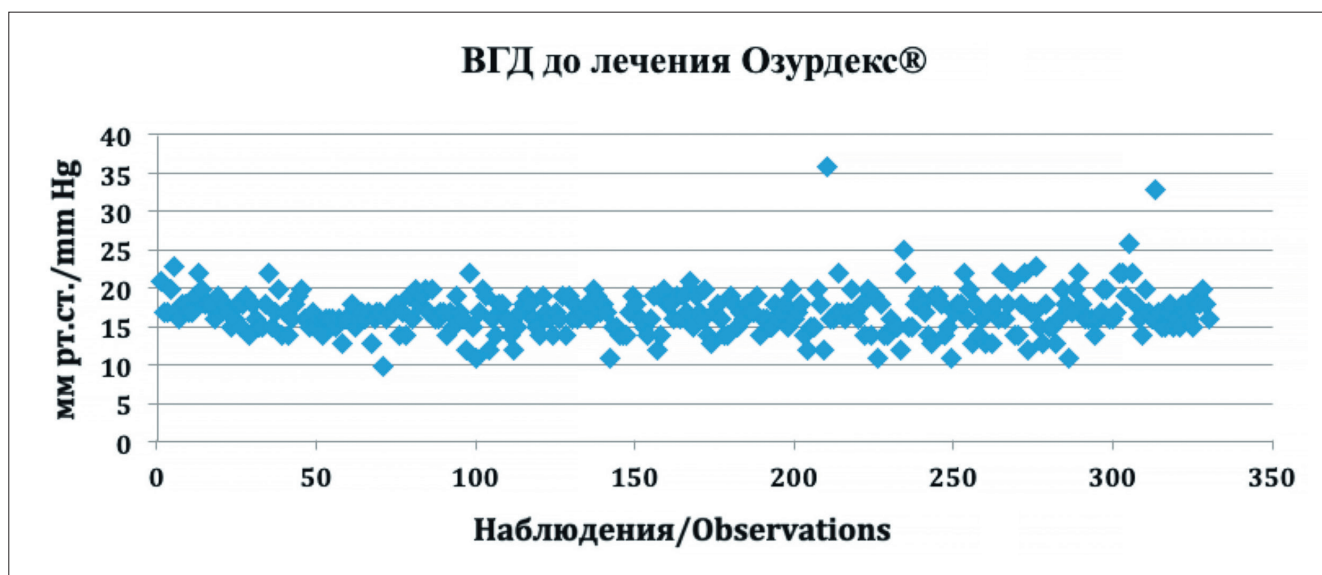


Рис. 1. Уровень ВГД до ИВВ Озурдекс®. Среднее значение ВГД до лечения 16,8 мм рт.ст.
 Fig. 1. Intraocular pressure before IVI of Ozurdex®. Mean IOP before treatment was 16.8 mm Hg

В клинических рекомендациях Европейского агентства лекарственных средств предлагается избегать применения дексаметазона у пациентов с глаукомой поздней стадии, в лечении которой применяют комбинированную терапию двумя или тремя препаратами. Но возможно его применение в случаях глазной гипертензии или стабильной глаукомы, компенсированных монотерапией [8].

По данным литературы, повышение ВГД более чем на 10 мм рт.ст. после введения Озурдекс® варьирует в 10,0–27,7% случаев, при этом в 97% случаев возможна нормализация офтальмотонуса топической монотерапией [9–11]. Учитывая необходимость длительного лечения МО, многократные ИВВ кортикостероидов часто приводят к повышению ВГД, что требует корректной терапии возникающих осложнений и тщательного мониторинга больших врачами поликлинического звена.

Цель — изучить влияние интравитреально-го введения пролонгированных кортикостероидов (Озурдекс®) на динамику ВГД.

Материалы и методы

Одноцентровое ретроспективное исследование проведено в офтальмологическом отделении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт» (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского в период с 2017 по 2020 годы. В исследование было включено 330 пациентов (330 глаз), которым выполнено 399 ИВВ импланта дексаметазона 0,7 мг (Озурдекс®, Ирландия, «Allergan Abbve Div.»). Из всех пациентов в 286 (286 глаз) случаях имплант вводили однократно, 32 пациентам — 2 раза, 12 пациентам выполнено более 4 инъекций.

Пациенты были разделены на две основные группы: 1-я группа — 184 пациента (184 глаза) не применяли гипотензивную терапию ни до, ни после ИВВ Озурдекс® в течение всего срока наблюдения; 2-я группа — 146 пациентов (146 глаз) применяли гипотензивные препараты до ИВВ либо сразу после ИВВ Озурдекс®. Кроме этого, было выделено 2 подгруппы в зависимости от причин, приведших к МО: 1-я подгруппа — 167 человек (167 глаз) с окклюзией вен сетчатки (ОВС); 2-я подгруппа — 163 человека (163 глаза) с диабетической ретинопатией (ДРП).

Повторные инъекции осуществляли при рецидиве МО, сопровождавшемся снижением остроты зрения, но не ранее 6 месяцев после предыдущей инъекции.

Средний возраст всех исследуемых составил $54,5 \pm 3,6$ года (от 40 до 63 лет). Среди них: мужчин — 142 (43%), женщин — 188 (57%). Всем пациентам проведен комплекс необходимого офтальмологического обследования, включавшего визиометрию с максимальной коррекцией аметропии, биомикроскопию, тонометрию (тонометр Маклакова, груз массой 10 г), офтальмоскопию, исследовали поле зрения. Уровень ВГД измеряли на обоих глазах до инъекции, на следующий день и через 1 месяц после введения препарата. В случаях выявления офтальмогипертензии назначали гипотензивный режим, а контроль ВГД проводили ежемесячно. Во всех остальных случаях повторное исследование ВГД проводили перед следующей инъекцией. За офтальмогипертензию принимали повышение ВГД выше 26 мм рт.ст., или повышение ВГД более чем на 5 мм рт.ст. от исходного, или разницу офтальмотонуса более чем на 3 мм рт.ст. на парном глазу.

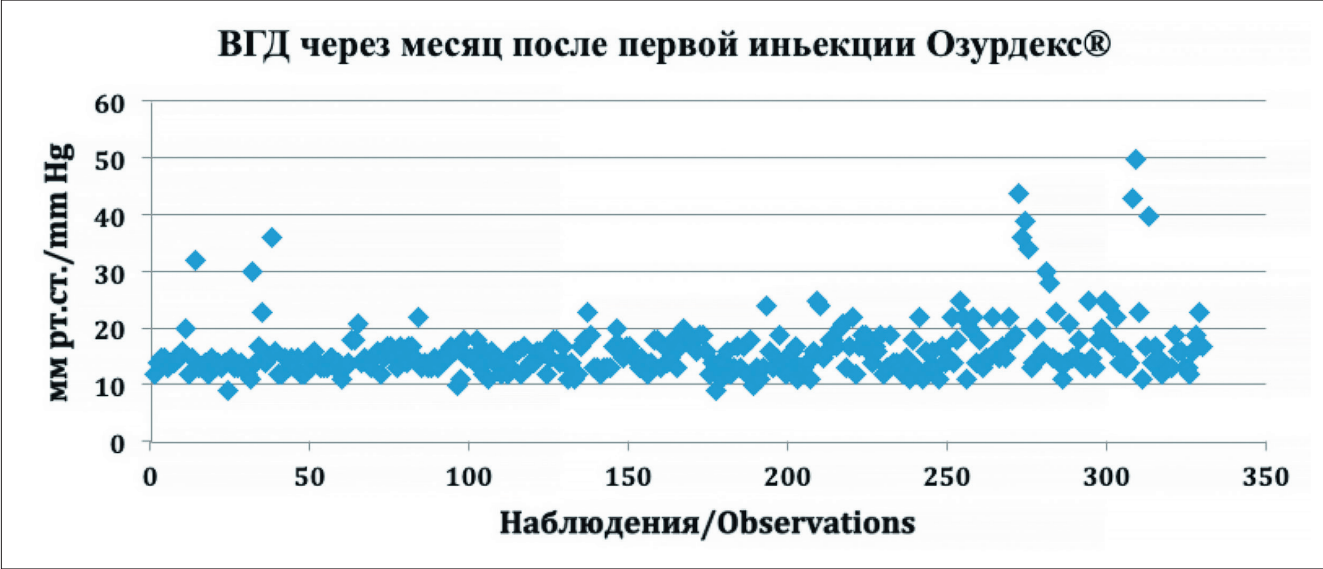


Рис. 2. Уровень ВГД через 1 мес. после первого ИВВ Озурдекс®. Среднее значение ВГД 16,1 мм рт.ст., $p < 0,05$ по сравнению со значением до лечения
Fig. 2. Intraocular pressure 1 month after first IVI of Ozurdex®. Mean IOP was 16.1 mm Hg, $p < 0.05$ compared to its value before treatment

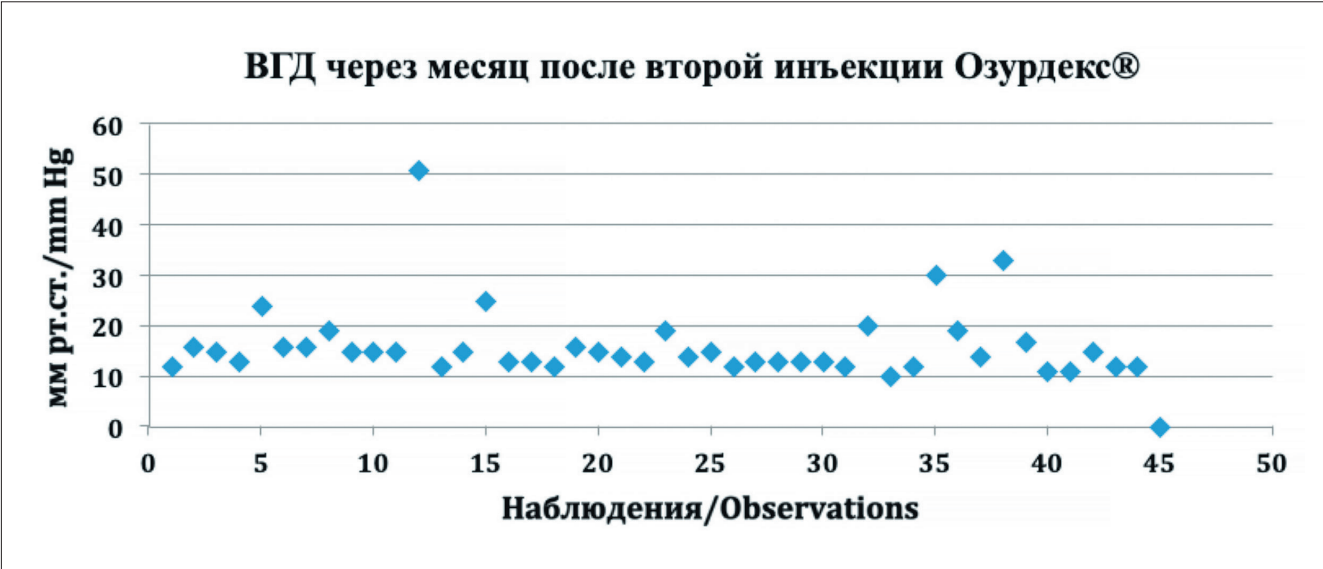


Рис. 3. Уровень ВГД через 1 мес после второго ИВВ Озурдекс®. Среднее значение ВГД 16,3 мм рт.ст., $p < 0,05$ по сравнению со значением до лечения
Fig. 3. Intraocular pressure 1 month after the second IVI of Ozurdex®. Mean IOP was 16.3 mm Hg, $p < 0.05$ compared to its value before treatment

Для медикаментозной коррекции гипертензии использовали местно ингибиторы карбоангидразы в качестве монотерапии или в комбинации с бета-блокаторами. Для оценки состояния макулярной зоны сетчатки проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) на аппарате Spectralis HRA+ОСТ («Heidelberg Engineering GmbH», Германия). Исследование выполняли в условиях медикаментозного мидриаза. Для количественной

и качественной характеристики МО использовали протокол «Thickness Map Change Report, Recent Follow-Up».

При обработке результатов клинического исследования использовали методы непараметрической статистики. Вычисляли медиану (Me) и межквартильный интервал (25/75 процентиль) для характеристики рассеяния в выборке. Парные исследования при наличии трех независимых групп проводили

Таблица 1. Офтальмогипертензия после интравитреальных инъекций импланта Озурдекс® при ОВС
 Table 1. Ophthalmic hypertension after intravitreal injections of the Ozurdex® implant in RVO

Сопутствующая патология Comorbid pathology	Число пациентов Number of patients (n=167)	Кол-во пациентов с гипертензией Number of patients with hypertension (n=88)	Один гипотензивный препарат One antihypertension drug (n=76)	Комбинированная терапия Combination therapy (n=12)
ОЦВС / CRVO	63 (37,7%)	19 (30%)	16 (84%)	3 (15%)
Ишемический тип ОЦВС Ischemic CRVO	16	5	3	2
Неишемический тип ОЦВС Non-ischemic CRVO	47	14	13	1
ОВЦВС / BRVO	104 (62,3%)	69 (66%)	60 (86%)	9 (13%)
Ишемический тип ОВЦВС Ischemic BRVO	43	23	18	5
Неишемический тип ОВЦВС Non-ischemic BRVO	61	46	42	4
Проводилась ЛКС History of retinal laser coagulation	47 (28%)	13 (14%)	13 (17%)	—
Катаракта / Cataract	109 (65%)	61 (69%)	53	8

Таблица 2. Частота развития офтальмогипертензии после интравитреальных инъекций импланта Озурдекс® при ДМО

Table 2. Frequency of ophthalmic hypertension developing after IVI of Ozurdex® in DME

Сопутствующая патология Comorbid pathology	Число пациентов Number of patients (n=163)	Кол-во пациентов с гипертензией Number of patients with hypertension (n=57)	Один гипотензивный препарат One antihypertension drug (n=41)	Комбинированная терапия Combination therapy (n=16)
СД 1 типа / type 1 DM	37 (22,6%)	13 (22,8%)	12	1
СД 2 типа / type 2 DM	126 (77,3%)	44 (77,2%)	29	15
Проводилась ЛКС History of retinal laser coagulation	34 (20,8%)	8 (14%)	8	-
Катаракта / Cataract	94 (57,6%)	31 (54,4%)	28	3
Непролиферативная ДРП Non-proliferative DR	8 (4,9%)	2 (3,5%)	2	-
Препролиферативная ДРП Pre-proliferative DR	89 (54,6%)	24 (42,1%)	12	12
Проллиферативная ДРП Proliferative DR	66 (40,4%)	31 (54,4%)	27	4

Таблица 3. Динамика ВГД после ИВВ импланта Озурдекс®, М±m (мм рт.ст.)
 Table 3. Changes in IOP after IVI of the Ozurdex® implant, M±m (mm Hg)

Показатели Indicators	Группы наблюдения / Observation groups			
	1-я / 1st		2-я / 2nd	
	ОВС / RVO	ДРП / DR	ОВС / RVO	ДРП / DR
До ИВВ Озурдекс® / Before IVI of Ozurdex®	17,6 (13-20)	16,2 (14-18)	17,9 (15-21)	16,9 (15-22)
Через 1 мес. после первого ИВВ Озурдекс® One month after first IVI of Ozurdex®	15,8* (13-22)	14,4* (12-20)	19,8* (16-27)	18,9* (16-24)
До введения второго ИВВ Озурдекс® Before second IVI of Ozurdex®	16,0 (14-22)	14,9 (12-20)	20,8 (17-26)	19,9 (16-25)
Через 1 месяц после второго ИВВ Озурдекс® One month after second IVI of Ozurdex®	15,6* (14-21)	14,0* (13-18)	21,0 (17-25)	18,4* (14-23)

Примечание: * — разница статистически достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением.

Note: * — the difference is statistically significant ($p < 0.05$) vs. the initial value.

после проверки их на статистически значимые различия ($p < 0,05$) тестом Краскелла – Уоллиса. Все методы обработки данных применяли с использованием пакета StatPlus for Mac OS 10.0.

Результаты

Центральная толщина сетчатки (ЦТС) у всех пациентов перед началом лечения в среднем составила 491 (300/896) мкм, средняя максимально коррегированная острота зрения (МКОЗ) по таблице Головина – Сивцева не превышала трех строчек, а минимальные зрительные функции составили 0,07.

Поскольку оценивали влияние интравитреальных инъекций Озурдекс® на офтальмогипертензию, был проведен анализ ВГД у всех пациентов до и после введения лекарственного препарата (рис. 1–3).

Попарное сравнение всех пациентов показало, что зарегистрированное в 145 (44,0%) случаях повышение ВГД после первой инъекции было нормализовано медикаментозно: в 80,7% случаев (117 глаз) — монотерапией, в 19,3% случаев (28 глаз) — комбинированной гипотензивной терапией.

В относительно небольшом проценте случаев (28 глаз, 8,5%) пациенты страдали первичной глаукомой начальной (5%) и развитой (3,5%) стадий, часть из них (16 глаз) к концу исследования перешли на комбинированную гипотензивную терапию. Любопытно отметить, что в 100% случаев пациентам с гипертензией, которым ранее была проведена лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС), не потребовалась комбинированная медикаментозная коррекция офтальмотонуса.

Анализируя данные, полученные до и после ИВВ Озурдекс®, нельзя не отметить, что средние значения офтальмотонуса у всех пациентов имели тенденцию к снижению ($p < 0,01$). В связи с этим представил интерес ретроспективный анализ распределения случаев гипертензии в зависимости от основной офтальмопатологии, приведшей к развитию МО (табл. 1–3).

По числу выполненных инъекций пациенты распределились почти поровну между диабетическим (163 наблюдения) и окклюзионным поражением сетчатки (167 наблюдений).

Среди пациентов, получавших интравитреально Озурдекс® по поводу МО, у 167 была выявлена ОВС: окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС) диагностирована в 37,7% случаев; окклюзия ветвей центральной вены сетчатки (ОВЦВС) выявлена в 62,3% случаев. Офтальмогипертензия была выявлена у 88 (52%) пациентов. Местная медикаментозная терапия позволила нормализовать ВГД в 86% случаев монотерапией, в 14% случаев — комбинированной терапией.

Катаракта, являясь одним из серьезных побочных эффектов применения глюкокортикоидов в факических глазах, приводит к значительному снижению зрительных функций. В данном исследовании катаракта была диагностирована в 69% случаев, при этом факоэмульсификация (ФЭ) после первой ИВВ проведена в 9%, после второй — в 19% случаев.

Ишемический тип ОЦВС и ОВЦВС наблюдали у 59 пациентов, что составило 35% случаев. Прямой зависимости развития офтальмогипертензии от ишемического типа ОВС нами выявлено не было. Что касается комбинированной медикаментозной

терапии, то при неишемическом типе ОВС ее проводили в 4,6%, при ишемическом типе — в 11% случаев.

Нами выявлено, что у трети обследованных пациентов (47 глаз, 28%) с ОВС с предварительной проведённой лазеркоагуляцией сетчатки (ЛКС) достоверное развитие офтальмогипертензии составило не более 14% случаев.

Анализ статистических данных пациентов 2 подгруппы показал, что распределение между I и II типами сахарного диабета (СД) было неравномерно — 22,6 и 77,3% случаев соответственно. Практически половина (54,4%) пациентов с гипертензией приходится на долю пролиферативной ДРП. В исследованной подгруппе количество случаев повышения уровня ВГД зафиксировано на 17% меньше по сравнению с 1-й подгруппой, однако в 4% случаев медикаментозную комбинированную коррекцию применяли чаще.

У пациентов 2-й подгруппы ЛКС проводили на 10% реже, чем у пациентов 1-й подгруппы, однако частота развития гипертензии была одинаковой и составила 14%. Для нормализации офтальмотонуса у пациентов с ЛКС потребовалась только медикаментозная монотерапия.

Катаракта была диагностирована у 94 пациентов, то есть в относительно меньшем проценте случаев (57,6%), чем в 1-й подгруппе. ФЭ после первой ИВВ выполнили в 7% случаев, после второй инъекции — в 15% случаев.

Данные анализа ВГД на фоне ИВВ импланта дексаметазона в количественно сравнимых группах пациентов приведены в табл. 3.

При анализе статистических данных ВГД при сопутствующей офтальмологической патологии

прослеживается более частая встречаемость офтальмогипертензии при ОВС и у пациентов 2-й подгруппы. Коэффициент корреляции между уровнем ВГД до и после лечения составил $r=0,148$ у пациентов с ОВС и $r=-0,0221$ у пациентов с ДРП. Представляет интерес тот факт, что в 77% случаев гипертензия возникла после первой инъекции, повышение ВГД эпизодически (в течение 3-х мес.) наблюдали в 61% случаев, продолжительное — в 16% случаев. Статистической взаимосвязи развития офтальмогипертензии с числом полученных инъекций Озурдекс® выявлено не было.

Выводы

1. Подъем ВГД после ИВВ импланта Озурдекс® диагностируется на 17% чаще у пациентов с ОВС по сравнению с ДРП.

2. Во всех группах нормализация повышенного ВГД достигалась монотерапией и только 8,5% пациентам потребовалась комбинированная терапия.

3. Повышение офтальмотонуса чаще фиксировалось после первой инъекции, в то же время не было получено корреляции между гипертензией и числом инъекций Озурдекс®.

4. У половины пациентов с офтальмогипертензией в течение 3–15 мес. после ИВВ офтальмотонус нормализовался без дополнительных медицинских усилий.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е.Х., И.Л.

Сбор и обработка материала: Д.А., И.Л.

Статистическая обработка: Д.А.

Написание статьи: И.Л., Е.Х., Д.А.

Редактирование: Е.Х.

Литература / References

- Audren F, Leclaire-Collet A, Erginay A, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142(5):794-799. doi: 10.1016/j.ajo.2006.06.011
- Lambiase A, Abdolrahimzadeh S and Recupero SM. An update on intravitreal implants in use for eye disorders. *Drugs Today*. 2014; 50(3):239-249. doi: 10.1358/dot.2014.50.3.2103755
- Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the Reldex study. *Retina*. 2017; 37(4):753-760. doi: 10.1097/IAE.0000000000001234
- Güler E, Totan Y and Betül Güragaç F. Intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for treatment of chronic diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017; 36(2):180-184. doi: 10.3109/15569527.2015.1127254
- Pareja-Rios A, Ruiz-de la Fuente-Rodriguez P, Bonaque- Gonzalez S, et al. Intravitreal dexamethasone implants for diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(1):77-82. doi: 10.18240/ijo.2018.01.14
- Belloq D, Akesbi J, Matonti F, et al. The pattern of recurrence in diabetic macular edema treated by dexamethasone implant: the PREDIAMEX study. *Ophthalmol Retina*. 2018; 2:567-573. doi: 10.1016/j.oret.2017.10.016
- Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX): the SAFODEX study. Incidence and risk factors of ocular hypertension. *Retina*. 2017;37:1352-1359. doi: 10.1097/IAE.0000000000001369
- Recommandations-SFG-SFO-2017.pdf, <http://www.leglaucome.fr/wp-content/uploads/2017/03/Recommandations-SFG-SFO-2017.pdf> (accessed 8 October 2018).
- Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, Liu CC, Li XY, Hollander DA, Schiffman RM, Whitcup SM: Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120:1843-1851. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.018
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM: Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-1914. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
- Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX): the SAFODEX study. Incidence and risk factors of ocular hypertension. *Retina*. 2017;37:1352-1359. doi: 10.1097/IAE.0000000000001369