

# 玻璃体腔内注射 TA 与雷珠单抗治疗 CRVO 继发黄斑水肿的对照研究

曾 苗, 陈中山, 宋艳萍

作者单位: (430070) 中国湖北省武汉市, 广州军区武汉总医院全军眼科中心

作者简介: 曾苗, 硕士, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 曾苗. zengmiao1982@163.com

收稿日期: 2014-02-12 修回日期: 2014-07-14

## Comparison between intravitreal Ranibizumab and Tramcinolone acetonide for macular edema secondary to central retinal vein occlusion

Miao Zeng, Zhong-Shan Chen, Yan-Ping Song

Ophthalmic Center, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military, Wuhan 430070, Hubei Province, China

Correspondence to: Miao Zeng. Ophthalmic Center, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military, Wuhan 430070, Hubei Province, China. zengmiao1982@163.com

Received: 2014-02-12 Accepted: 2014-07-14

### Abstract

• AIM: To compare the efficacy and safety of intravitreal ranibizumab to those of triamcinolone acetonide (TA) injection for the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO).

• METHODS: This retrospective study included 40 eyes of 40 patients with macular edema associated with CRVO. Twenty patients 20 eyes were treated with intravitreal injection of triamcinolone acetonide (1mg, 0.1mL), the other 20 patients 20 eyes accepted intravitreal ranibizumab (0.5mg, 0.05mL). The change of best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and intraocular pressure (IOP) before treatment and at 1, 2wk, 1, 2, 3, 6mo post-injection in the two groups were observed.

• RESULTS: BCVA was improved at 1, 2wk, 1, 2, 3, 6mo post-injection in the TA group ( $P < 0.05$ ) and ranibizumab group ( $P < 0.05$ ). No significant difference was found between the two groups ( $P > 0.05$ ). CMT decreased significantly within each group ( $P < 0.05$ ), and no significant difference between groups was found ( $P > 0.05$ ). In the TA group, the IOP was significantly higher at 2wk and 4wk than before treatment ( $P < 0.05$ ). In the ranibizumab group, no elevated IOP was observed at 1, 2wk, 1, 2, 3, 6mo ( $P > 0.05$ ). However, the IOP at 1mo was significantly higher in the TA group than that in the ranibizumab group ( $P < 0.05$ ).

• CONCLUSION: Intravitreal ranibizumab is an effective

and safe treatment method for macular edema secondary to CRVO. It can effectively improve BCVA and reduce CMT without ocular and systemic complications compared with intravitreal TA.

• KEYWORDS: ranibizumab; macular edema; central retinal vein occlusion; triamcinolone acetonide

Citation: Zeng M, Chen ZS, Song YP. Comparison between intravitreal Ranibizumab and Tramcinolone acetonide for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(8):1454-1457

### 摘要

目的: 比较曲安奈德(TA)与雷珠单抗(ranibizumab)治疗视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)继发黄斑水肿的临床疗效及安全性。

方法: 回顾性分析继发黄斑水肿的 CRVO 患者 40 例 40 眼。其中 20 例 20 眼接受玻璃体腔注射 TA(1mg, 0.1mL) 治疗, 其余 20 例 20 眼接受玻璃体腔注射雷珠单抗(0.5mg, 0.05mL) 治疗。观察两组治疗前及治疗后 1, 2wk; 1, 2, 3, 6mo 患者最佳矫正视力、黄斑中心凹厚度(CMT)及眼压的改变。

结果: TA 组及雷珠单抗组于玻璃体腔注药 1, 2wk; 1, 2, 3, 6mo 后最佳矫正视力较治疗前明显提高 ( $P < 0.05$ ); 但两组之间无明显差异 ( $P > 0.05$ )。两组于玻璃体注药后 1, 2wk; 1, 2, 3, 6mo, CMT 较治疗前有明显降低 ( $P < 0.05$ ), 但两组之间无明显差异 ( $P > 0.05$ )。TA 组玻璃体腔注药后 2wk 及 4wk 眼压较治疗前明显升高 ( $P < 0.05$ )。雷珠单抗组玻璃体腔注药后各时间点眼压均无明显升高 ( $P > 0.05$ )。注药后第 1, 2wk; 2, 3, 6mo, TA 组眼压改变与雷珠单抗组无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 注药后 1mo, TA 组眼压改变要明显高于雷珠单抗组 ( $P < 0.05$ )。

结论: 玻璃体腔内注射雷珠单抗是目前 CRVO 继发黄斑水肿的有效而且安全的治疗手段。与 TA 相比其在提高最佳矫正视力及降低 CMT 的同时几乎不会发生眼部及全身并发症。

关键词: 雷珠单抗; 黄斑水肿; 视网膜中央静脉阻塞; 曲安奈德

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.08.23

引用: 曾苗, 陈中山, 宋艳萍. 玻璃体腔内注射 TA 与雷珠单抗治疗 CRVO 继发黄斑水肿的对照研究. *国际眼科杂志* 2014; 14(8): 1454-1457

### 0 引言

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion,

表1 两组治疗前后最佳矫正视力比较

组别	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
TA 治疗组	0.15±0.12	0.24±0.18	0.34±0.24	0.41±0.27	0.40±0.24	0.41±0.23	0.40±0.27
雷珠单抗治疗组	0.15±0.13	0.26±0.20	0.33±0.25	0.38±0.26	0.40±0.26	0.47±0.29	0.42±0.27

表2 两组治疗各时间点与治疗前相比视力提高眼数及比率

组别	治疗后 1wk	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
TA 治疗组	15(75)	18(90)	19(95)	17(85)	19(95)	19(95)
雷珠单抗治疗组	15(75)	17(85)	20(100)	18(90)	19(95)	19(95)

CRVO)是临床上较常见的视网膜血管性疾病,而黄斑水肿是导致 CRVO 患者视力下降甚至丧失的主要并发症之一<sup>[1]</sup>。目前,玻璃体腔内注射曲安奈德(TA)是治疗 CRVO 继发的黄斑水肿的主要治疗手段之一。大量研究表明玻璃体腔内注射 TA 能有效提高 CRVO 继发黄斑水肿患者的视力<sup>[2-4]</sup>。然而,其在提高视力的同时也会引发眼部并发症,如白内障形成、眼压升高等。此类并发症的存在在一定程度上限制了 TA 在黄斑水肿中的应用<sup>[5]</sup>。近年来,国外有研究报道玻璃体腔注射血管内皮细胞生长因子(VEGF)抗体——雷珠单抗,能够提高 CRVO 继发黄斑水肿及湿性黄斑变性患者的视力,并有效减轻黄斑水肿的程度<sup>[6,7]</sup>。本研究旨在比较玻璃体腔内注射 TA 及雷珠单抗治疗 CRVO 继发黄斑水肿的有效性及安全性。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择 2012-03/2013-08 于我院诊断为 CRVO 继发黄斑水肿的 40 例 40 眼患者,其中男 22 例 22 眼,女 18 例 18 眼,年龄 45~68(平均 58.2)岁。非缺血型 CRVO 7 眼,其余均为缺血型 CRVO,且眼压正常,眼前节正常,发病时间均在 0.5a 内,之前未接受玻璃体腔注药或眼底激光光凝治疗。40 眼经 FFA 检查均表现为黄斑中心凹周围毛细血管渗漏,晚期黄斑区强荧光或呈“花瓣样”荧光积存,OCT 检查均表现为程度不同的黄斑区局限性水肿、囊样水肿或弥漫性水肿。

**1.2 方法** 患者 40 眼中,20 眼接受玻璃体腔注射 TA (1mg,0.1mL)治疗,其中男 12 例,女 8 例,年龄 45~67(平均 55.1±6.97)岁。其中缺血型 3 例,男 2 例,女 1 例。从发病到我院初诊时间为 5d~3mo。最佳矫正视力(BCVA)为 0.03~0.4,平均 0.15±0.12。黄斑中心凹厚度(CMT)为 359~681(平均 532.65±91.59) $\mu\text{m}$ 。眼压范围为 9~21(平均 15.35±3.51)mmHg(1mmHg=0.133kPa)。另外 20 眼接受玻璃体腔注射雷珠单抗(0.5mg,0.05mL)治疗,其中男 10 例,女 10 例,年龄 45~68(平均 54.35±6.56)岁。其中缺血型 4 例,男 3 例,女 1 例。从发病到我院初诊时间为 3d~3mo。BCVA 为 0.03~0.5,平均 0.15±0.13。CMT 为 350~680(平均 529.95±91.81) $\mu\text{m}$ 。眼压范围为 9~20(平均 15.20±3.35)mmHg。治疗前患者及家属知情同意并签订治疗同意书后方可进行 TA 或雷珠单抗玻璃体腔内注射治疗。所有 40 例患者均予以低分子右旋糖酐注射液及丹参注射液静滴。

进行 TA 玻璃体内注射时,首先表面麻醉,5g/L 碘伏消毒液消毒治疗眼区域,开睑器开睑。1mL 一次性注射器从稀释至 10mg/mL 的 TA 混悬液中抽取 0.1mL,自颞下角巩缘后 4mm 处垂直巩膜面向玻璃体腔内进针,玻璃体腔内见针后缓慢注药。注药后即刻用双目间接检眼镜观察眼底

视网膜中央动脉及眼底药物存留情况,如果动脉闭塞则施行前房穿刺放液术。注药结束时测量眼压,2h 后复测 1 次。裂隙灯检查药物有无进入前房。对于眼压>30mmHg 的患者予以降压药物治疗。患者次日复查眼压并嘱患者半卧位以防药物沉积在黄斑区影响视力检查。进行雷珠单抗注射时操作同 TA 注射,但患者无须半卧位。

分别于玻璃体腔注药前、注药后 1,2wk;1,2,3,6mo 观察两组 BCVA、CMT 及眼压的变化情况。视力检查国际标准对数视力表在同样照明条件下进行。视力上升及下降标准为视力提高或降低 2 行及以上。CMT 测量采用 OCT 仪自动扫描测量方法,扫描线固定在 0°和 90°,扫描线长度为 6mm,取其平均值为 CMT 的记录值。对黄斑高度水肿而无法确认黄斑中心区者以黄斑水肿最高处为测量值。眼压测量采用日本 Canon Tonometer TX-10 非接触眼压计进行眼压检查,3 次测量取平均值,眼压升高标准为眼压上升>5mmHg。对 1mo 后 OCT 检查显示黄斑水肿无明显减轻者或 BCVA 无提高甚至下降者,重复 TA 或雷珠单抗玻璃体腔内注射。随诊 6mo。

统计学分析:应用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析。对两组年龄采用独立样本均数 *t* 检验,性别及疾病类型(缺血及非缺血性)采用  $\chi^2$  检验。两组治疗前及治疗后各时间点 BCVA、CMT 及眼压采用独立样本均数 *t* 检验,各组治疗前后 BCVA、CMT 及眼压采用配对 *t* 检验,以  $P<0.05$  作为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基线特征** 两组患者年龄、性别及疾病类型(缺血及非缺血)无统计学差异( $P>0.05$ ),初诊时两组患眼 BCVA、CMT、眼压及发病时间均无统计学差异( $P>0.05$ )。

**2.2 视力** TA 治疗组及雷珠单抗组治疗后视力均值见表 1,视力提高例数见表 2。TA 治疗组于治疗 2wk 后 14 眼较 1wk 时提高。1mo 后 12 眼较 2wk 时提高,4 眼回退。2mo 后 5 眼较 1mo 时提高,5 眼回退。3mo 后 5 眼较 2mo 时提高,3 眼回退。6mo 后 3 眼较 3mo 时提高,5 眼回退。雷珠单抗治疗组于治疗 2wk 后 14 眼较 1wk 时提高。1mo 后 13 眼较治疗 2wk 后提高,3 眼回退。2mo 后 6 眼较 1mo 时提高,6 眼回退。3mo 后 8 眼较 2mo 时提高,2 眼回退。6mo 后 3 眼较 3mo 时提高,5 眼回退。两组治疗后各时间点最佳矫正视力均较治疗前均有明显提高( $P<0.05$ ,表 1),两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.3 黄斑中心凹厚度** TA 治疗组及雷珠单抗组治疗后 CMT 均值见表 3,两组治疗后各时间点 CMT 值均低于治疗前水平。TA 治疗者于治疗 2wk 后 20 眼 CMT 均较治疗后 1wk 有下降。1mo 后 14 眼 CMT 较治疗后 2wk 下降,6 眼较治疗后 2wk 增加,其中 5 眼于治疗 1mo 后再次予以玻

表3 两组治疗前后黄斑中心凹厚度的比较

组别	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
TA 治疗组	532.65±91.59	412.25±100.20	297.05±73.91	257.35±68.13	254.30±56.10	253.15±66.32	262.40±73.96
雷珠单抗治疗组	529.95±91.81	412.60±102.49	302.70±81.14	265.30±75.59	257.75±73.65	246.55±75.96	249.50±64.45

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

表4 两组治疗前后眼压值

组别	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
TA 治疗组	15.35±3.51	16.65±4.73	17.85±4.91	17.50±3.55	16.30±2.52	15.75±2.90	16.55±3.09
雷珠单抗治疗组	15.20±3.35	15.25±2.95	15.75±2.49	15.30±2.94	15.30±2.87	14.65±2.87	14.65±3.12

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

表5 两组治疗各时间点与治疗前相比眼压明显升高眼数及比率

组别	治疗后 1wk	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
TA 治疗组	3(15)	4(20)	2(10)	4(20)	3(15)	6(30)
雷珠单抗治疗组	0	0	0	0	0	1(5)

$n(\%)$

璃体腔内注射 TA。2mo 后 8 眼 CMT 较 1mo 时下降,其中 6 眼再次接受玻璃体腔内注射 TA。3mo 后 9 眼 CMT 较 2mo 时下降,其中 5 眼接受玻璃体腔内注射 TA。6mo 后 10 眼 CMT 较 3mo 时下降,其中 7 眼再次接受玻璃体腔内注射 TA。雷珠单抗组于 2wk 后 20 眼均较治疗后 1wk 有下降。1mo 后 15 眼较治疗后 2wk 下降,5 眼增加,3 眼于治疗 1mo 后再次予以玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗。2mo 后 10 眼较治疗后 1mo 时下降,10 眼增加。其中 7 眼再次予以玻注雷珠单抗。3mo 后 14 眼较 2mo 时下降,6 眼增加,其中 5 眼重复予以玻注雷珠单抗。6mo 后 10 眼较 3mo 时下降,10 眼增加,其中 10 眼重复予以玻璃体腔内注射雷珠单抗。两组于治疗后各时间点 CMT 均较治疗前有明显降低( $P < 0.05$ ,表 3)。两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.4 眼压** TA 治疗组及雷珠单抗组治疗后各时间点眼压均值见表 4,眼压升高(>5mmHg)例数见表 5。TA 组治疗后各时间点眼压水平较治疗前无差异( $P > 0.05$ ,表 4),治疗后 2wk;1mo 眼压较治疗前明显升高( $P < 0.05$ ,表 4)。雷珠单抗组治疗后各时间点较治疗前均无明显升高( $P > 0.05$ ,表 4)。

**2.5 TA 治疗组与雷珠单抗治疗组比较** 两组治疗后各时间点最佳矫正视力(BCVA)无明显差异( $P > 0.05$ ,表 1)。黄斑中心凹厚度(CMT)无明显差异( $P > 0.05$ ,表 3)。TA 治疗组于治疗后 1,2wk;2,3,6mo 眼压与雷珠单抗治疗组相比无明显差异( $P > 0.05$ ,表 4),但治疗后 1mo 眼压较雷珠单抗治疗组明显升高( $P < 0.05$ ,表 4)。

### 3 讨论

对于继发于 CRVO 的黄斑水肿,传统的治疗方法主要是黄斑部格栅样激光光凝,且已被证实能有效减轻黄斑水肿程度,但此方法并不能提高病患视力<sup>[8]</sup>。在过去的 10a 间,玻璃体腔内注射 TA 被广泛的应用于增生性视网膜病变、黄斑水肿、视网膜新生血管等疾病。玻璃体腔内注射给药克服了血-眼屏障,药物直接作用于病变处,避免了全身应用糖皮质激素造成的副作用。大量研究表明,TA 能有效减轻继发于 CRVO 的黄斑水肿,而且能明显提高病患最佳矫正视力。然而玻璃体腔注射 TA 会引起注射眼眼压升高,诱发或加重白内障形成及增加眼内感染的风险,且其远期疗效并不确切<sup>[2,4,5]</sup>。

血管内皮生长因子(VEGF)在 CRVO 继发视网膜新生血管形成及黄斑水肿产生的过程中起着关键的作用。

VEGF 的高表达是局部组织对缺氧的一种代偿性反应。与其他视网膜血管性疾病相比,视网膜中央静脉阻塞(尤其是缺血型)的玻璃体腔内 VEGF 的表达水平最高<sup>[9]</sup>。VEGF 促进新生血管的形成并增加血管的通透性,引起出血及渗出,产生黄斑水肿,并导致视力下降。因此降低 VEGF 的表达水平能够减少视网膜血管出血及渗出,减轻黄斑水肿,提高中心视力,从而达到治疗 CRVO 继发黄斑水肿的目的。

雷珠单抗(ranibizumab)是一种重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体片段,能够结合并抑制 VEGF,降低血管通透性,抑制新生血管形成<sup>[6]</sup>。2006-06,该药正式通过美国 FDA 审批进入临床用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性。近年来,国外开展了大量关于玻璃体腔注射雷珠单抗治疗糖尿病性视网膜病变、CRVO 等视网膜血管性疾病继发黄斑水肿的临床研究,研究表明,玻璃体腔注射雷珠单抗能有效减轻黄斑水肿,并能提高患眼的最佳矫正视力,而且全身及眼部不良反应极少<sup>[10]</sup>。

在本研究中,我们分别观察玻璃体腔内注射雷珠单抗与注射 TA 治疗继发于 CRVO 的黄斑水肿的疗效,并对其进行比较。观察结果显示,在治疗 1,2wk;1,2,3,6mo 后两组的最佳矫正视力均有明显提高,其结果与文献报道相似,两组之间无明显差异。TA 在治疗 1mo 后视力趋于稳定,而雷珠单抗组在前 3mo 内视力逐渐提高,3mo 后视力有所回退。由此我们认为 TA 能较早将视力稳定在一定水平而不发生回退现象;雷珠单抗提高视力的空间更大,但容易回退。我们推测这可能与 TA 在眼内的作用时间较长,而雷珠单抗的作用时间短有关。两组治疗后 CMT 均较治疗前明显降低,两组之间各时间点 CMT 同样无明显差异,两组在 1mo 后 CMT 基本稳定。因此,在黄斑水肿的治疗效果上,玻璃体腔内注射雷珠单抗与注射 TA 相比其视力较易回退,而在降低 CMT 方面并无明显差别。在治疗的安全性方面,玻璃体腔内注射 TA 后 2wk 及 4wk,眼压较治疗前有明显升高,且 4wk 时眼压高于雷珠单抗治疗组,大部分眼压升高患者在 TA 作用减弱的同时眼压能恢复至正常水平,但仍有少部分眼压升高的患者需借助降眼压药物干预方能恢复到正常水平;注射雷珠单抗后 1,2wk;1,2,3,6mo 眼压均无明显升高,无 1 例出现全身不良反应及眼内感染、白内障等严重眼部不良反应。因此,我们认为与注射 TA 相比,玻璃体腔内注射雷珠单抗是一种

更加安全可靠的治疗手段。在 Pieramici 等<sup>[11]</sup>的研究中,对 20 例行玻璃体腔内注射雷珠单抗的 CRVO 患者进行 2a 的随访观察,未发现雷珠单抗引起眼部严重并发症。Gaudreault 等<sup>[12]</sup>对雷珠单抗的药代动力学研究表明,雷珠单抗在玻璃体腔内的半衰期为 2.9d。因此,雷珠单抗在玻璃体腔只能维持相对较短的作用时间,根据我们对接受玻璃体腔注射雷珠单抗的 CRVO 患者 6mo 的随访观察发现,部分患者在注药后 1~6mo 出现不同程度的最佳矫正视力回退及黄斑水肿复发,需再次注药。有研究表明,对于 CRVO 继发黄斑水肿的患眼,前 3mo 每月注药 1 次,之后每 2mo 复查,若发现视力较之前有下降或黄斑水肿复发则再次注药,如此维持治疗 2a,部分患眼黄斑水肿完全消失,且 1a 内不需要再次玻璃体腔内给药<sup>[13]</sup>。

本研究结果表明,玻璃体腔注射雷珠单抗,安全性高,且效果明显,为 CRVO 继发黄斑水肿的治疗提供了一种新的途径。但在国内,玻璃体腔内注射雷珠单抗用于治疗视网膜血管性疾病的时间尚短,治疗经验有待总结。其与黄斑格栅样光凝或光动力等联合治疗效果如何,还有待我们进一步观察。

#### 参考文献

- 1 Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, *et al.* Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004;122(8):1131-1136
- 2 Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, *et al.* Intravitreal triamcinolone acetate for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):247-248
- 3 Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetate in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):419-425
- 4 Gelston CD, Olson JL, Mandava N. Macular oedema in central retinal

- vein occlusion treated with intravitreal triamcinolone. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84(3): 314-318
- 5 Gregori NZ, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, *et al.* One-year safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetate for the management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina* 2006; 26:889-895
- 6 Ferrara N, Damico L, Shams N, *et al.* Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(8):859-870
- 7 Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, *et al.* Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions; implication of VEGF as a critical stimulator. *Molec Ther* 2008; 16(4):791-799
- 8 Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995;102(10):1425-1433
- 9 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, *et al.* Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(2):1480-1487
- 10 Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, *et al.* Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion; six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1124-1133
- 11 Pieramici D, Rabena M, Castellarin A, *et al.* Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 2008;115(10):e47-e54
- 12 Gaudreault J, Fei D, Beyeret JC, *et al.* Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina* 2007;27(9):1260-1266
- 13 Channa R, Smith M, Campochiaro PA. Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol* 2011;5:705-713