

OCT生物标志物与DME患者抗VEGF治疗预后的相关性

文丹丹, 王理论

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年3月1日; 录用日期: 2023年3月28日; 发布日期: 2023年4月6日

摘要

糖尿病黄斑水肿(DME)在全球范围内严重威胁患者视力。抗VEGF治疗是目前DME的一线治疗方式, 部分患者对这一治疗方式反应较差, 有研究发现, 某些OCT生物标志物与抗VEGF治疗不应答有一定的相关性。本文从DME的发病机制, 抗VEGF治疗原理及OCT生物标志物与抗VEGF治疗的相关性展开描述, 分析DME患者的OCT特征, 指导诊断及治疗。

关键词

糖尿病黄斑水肿, OCT生物标志物, 抗VEGF治疗

Correlation between OCT Biomarkers and Prognosis of Anti-VEGF Therapy in Patients with DME

Dandan Wen, Lilun Wang

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 1st, 2023; accepted: Mar. 28th, 2023; published: Apr. 6th, 2023

Abstract

Diabetic macular edema (DME) is a serious threat to visual acuity worldwide. Anti-VEGF therapy is the current first-line treatment for DME, and some patients have poor response to this treatment. Some studies have found that some OCT biomarkers are associated with non-response to anti-VEGF therapy. In this paper, the pathogenesis of DME, the principle of anti-VEGF therapy and the corre-

lation between OCT biomarkers and anti-VEGF therapy were described, and the OCT features of DME patients were analyzed to guide diagnosis and treatment.

Keywords

Diabetic Macular Edema, OCT Biomarker, Anti-VEGF Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病视网膜病(Diabetic Retinopathy)是全球目前引起工作人群视力损害的首要原因,截止到 2045 年,这一人数将增加至 7 亿人[1]。糖尿病黄斑水肿(DME)是糖尿病视网膜病变液体渗漏至黄斑区,严重影响患者视力。目前,抗 VEGF 治疗是 DME 的一线治疗方法,能够快速消退水肿,提高患者视力,但是抗 VEGF 治疗的作用时间有限,需要进行多次注射,长此以往,会增加患者的经济负担和精神负担,尚有至少三分之一患者对抗 VEGF 治疗反应不佳。抗 VEGF 治疗效果不佳可能与眼内 VEGF 因子水平低有关,研究发现,这些患者房水中炎性因子较高,因而这些患者能从激素治疗(如应用地塞米松玻璃体内植入剂)中获益[2]。DME 患者抗 VEGF 治疗不应答的原因较多,众多研究表明,这与患者的全身因素和眼部因素有关[3]。光学相干断层扫描(OCT)能够定量测量视网膜厚度,尤其对黄斑中心凹厚度的定量测量可以评估黄斑水肿严重程度和治疗效果,此外,OCT 上可以直观地观察到玻璃体视网膜界面的状况(如玻璃体黄斑牵拉),视网膜内层结构紊乱,视网膜内囊肿,浆液性视网膜脱离,高反射点的存在及数量,这些特征在有重要的临床价值。近年来 OCT 技术的快速发展也能够定量测量这些指标,对 DME 人群的视网膜微细层面进行分析和识别,为解释 DME 患者的病理特征提供了可能[4]。以往有众多的研究表明,一些 OCT 生物标志物对于 DME 患者抗 VEGF 治疗反应差有显著的预测意义,可以尽早识别并转向个性化治疗[5] [6]。本文将从糖尿病视网膜病变及黄斑水肿的发病机制和治疗前患者的光学相干断层扫描(OCT)层面对于 DME 患者抗 VEGF 治疗预后差的相关因素进行分析,以期认识并明确 DME 患者的一些 OCT 生物标志物,从而早期对此类人群进行识别,减少不必要的注射次数,缓解患者的精神压力和经济负担,或者早期转换治疗方式,改善患者预后。

2. DME 的病理学特征

众所周知,DME 的发生是由于 DR 患者的视网膜血管屏障被破坏,液体渗漏至视网膜层间,累及到黄斑中心凹所致。正常视网膜有视网膜内屏障和视网膜外屏障来使其保持干燥和透明,前者由视网膜血管内皮细胞间的闭合小带和壁内周细胞构成,后者来源于视网膜色素上皮层和其间的闭合小带。慢性高血糖引起的视网膜损伤来源于四种异常的代谢途径,包括蛋白激酶 C (PKC)途径的激活,多元醇途径及己糖胺通路的激活和晚期糖基化终产物的形成[7]。在糖尿病早期,血管扩张剂(如一氧化氮)活性降低,血管收缩剂(如血管紧张素-和内皮素-1)活性升高,血管内皮生长因子(VEGF)细化,随着时间延长,细胞凋亡,并且由于生长因子诱导的细胞外基质过度产生,毛细血管逐渐堵塞。这些改变诱导视网膜水肿,缺血,新生血管生成[8]。此外,氧化应激导致视网膜血管屏障破坏,视网膜缺血缺氧,VEGF 因子上调,VEGF 因子对于视网膜的破坏至关重要,抗 VEGF 治疗的有效性证明了这一点。一项大型多中心前瞻性

研究使 660 名 DME 患者随机接受不同的抗 VEGF 治疗方式, 抗 VEGF 药物包括雷珠单抗、阿柏西普、贝伐单抗, 平均给药频率每 4 周 1 次, 结果表明, 接受抗 VEGF 治疗的患者在 1 年内均表现出视力上的提高, 而提高的幅度取决于基线视力[9]。在 2 个随机, 双盲的 3 期临床试验中, 雷珠单抗组比假手术组获得了更好的视力改善[10]。总之, 高血糖引起多种炎症介质上调, 引发系列联动反应, 从而使得视网膜屏障破坏, 血浆等成分渗漏入组织间隙, 导致视网膜水肿。视力与黄斑水肿的相关性并不那么高, 同一黄斑中心凹厚度的视力变化幅度可能很大, 视力可能与其他因素有关, 如视网膜内层结构紊乱和椭圆体带及外界膜的连续性。寻求这些相关因素可能会有助于解释当前 DME 患者反复水肿的原因并开辟 DME 新的治疗途径。

3. DME 患者抗 VEGF 治疗的治疗现状

糖尿病视网膜病变患者抗 VEGF 治疗取得了良好的效果, 现有的文献和临床研究表明了抗 VEGF 治疗(如阿柏西普、康柏西普和雷珠单抗) DME 的疗效和安全性[11] [12]。血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor)家族及其受体对维持血管生成和血管通透性有重要作用。其中, VEGF 因子是由视网膜内皮细胞, 周细胞和视网膜色素上皮细胞分泌的一种糖蛋白, 其上调的主要机制是视网膜缺氧。VEGF-A 及其亚型重点参与了糖尿病视网膜病变的发病途径[12] [13]。VEGF 因子广泛存在于 DME 患者的房水中, 抗 VEGF 治疗能有效降低房水中的 VEGF 因子[14]。目前抗 VEGF 治疗药物有阿柏西普, 康柏西普, 雷珠单抗, 贝伐单抗等, 一项对于抗 VEGF 药物的研究表明他们均可以改善中心受累的 DME 患者视力, 但相对效果取决于基线视力, 在初始视力水平较差时, 应用阿柏西普似乎对视力的提高更有效[9]。一项 Meta 回顾了目前抗 VEGF 治疗与皮质类固醇治疗 DME 方式, 证明两种治疗方式都对 DME 有效且安全, 而类固醇治疗有发生眼压升高和导致白内障进展的潜在风险[11]。总的来说, 抗 VEGF 治疗在临床治疗 DME 已经取得了一定的成效, 但并不是所有的患者都对其有效。类固醇治疗似乎能改善某些不应答的 DME 眼的治疗反应, 因此有必要识别这类患者并寻求适合的治疗方式。

4. OCT 生物标志物与 DME 患者抗 VEGF 治疗效果的关联

4.1. 视网膜内囊肿

视网膜内囊肿(IRC)在 OCT 上表现为界限清楚的圆形或椭圆形囊腔, 是 muller 细胞内肿胀继而变性液化坏死形成[15]。视网膜内囊肿的两个重要的参数是其在视网膜内的位置和大小, 位于视网膜内丛状层的囊肿和位于外丛状层的囊肿可能有不同的发病机制。而视网膜内囊肿似乎在外核层中更常见, 位于内核层的囊肿并不常见[16]。在糖尿病患者中, 囊肿以在外丛状层为主, 而在晚期患者中, 囊肿迁延至视网膜内层[17]。在一项前瞻性研究中, 研究者发现分别给予 DME 患者抗 VEGF 治疗和曲安奈德玻璃体内注射后, 内核层(INL)囊腔早期减少, 而外核层(ONL)囊腔存在的时间更长, 表明了内核层(INL)囊腔比外核层(ONL)囊腔对治疗的反应更明显[18]。另一项研究表明, 视网膜内囊肿剩余视网膜组织的厚度与良好的视力相关, 可以预测视力[18]。神经节细胞层囊肿似乎很罕见, 但一项针对这一指标的研究表明, 神经节细胞层囊肿的存在似乎会影响接受抗 VEGF 治疗的 DME 患者的长期预后, 这一结果还需进一步评估[16]。

4.2. 视网膜内层结构紊乱

视网膜内层结构紊乱(DRIL)的定义是神经节细胞层 - 内丛状层, 内核层 - 外丛状层任意两者之间的界限无法辨别的状态。代表视网膜内层细胞的破坏(包括双极细胞, 无长突细胞或水平细胞), 而这几种细胞与光感受器细胞将光学信号传导到神经节细胞间接相关, 据此推测, DRIL 与光学信息传导通路中断相关[2]。由于慢性黄斑水肿与外界膜, 光感受器细胞的损伤及视网膜内层结构紊乱有关, 应及早治疗, 避

免视网膜结构和视功能的不可逆破坏。研究发现, 黄斑中心凹 DRIL 与视力有很强的相关性, 是未来视力的潜在预测因子[6]。一项多中心回顾性研究发现, 地塞米松玻璃体内植入剂可以改善 DRIL, 作者推测可能是激素治疗对于 Muller 有抗炎作用, 初始治疗前, 无 DRIL 的患者有更好的视力预后, DRIL 可以作为治疗 DME 视力预后的有效预测因子[19]。这项研究表明随着 DRIL 程度加重, 视力预后变差, 而地塞米松玻璃体内植入剂可以改善 DRIL。由此我们可以推测, 在抗 VEGF 治疗不应答的患者中, DRIL 并未得到改善, 而地塞米松植入剂强大的抗炎效果可以抑制炎症过程, 避免视网膜内微细结构的不可逆破坏, 这也解释了对抗 VEGF 不应答的患者转向地塞米松植入剂治疗后获得了更好的视力收益和解剖结构的改善。一项回顾性研究发现, DRIL 和椭圆体带完整性在早期 3 个月内恢复可以预测 1 年后的视力, 推测可能在前 3 个月 DRIL 和椭圆体带完整性的恢复表示视网膜水肿后再灌注的发生, 此时并未发生神经元退行性改变, 预示着视网膜结构的改变在最初有 3 个月的窗口期, 决定未来的视力。而这项研究未能阐明 DRIL 和椭圆体带之间的内在联系, 这个问题值得进一步探索[20]。以往的研究发现, 在开始治疗后, DME 患者 4 个月时 DRIL 范围的增加与 8 个月时视力的恶化相关, DRIL 范围的减少与视力的改善相关。分层分析显示, 基线 DRIL 与基线视力显著相关。有趣的是, 该研究同时发现 8 个月内视力的变化与研究期间是否进行抗 VEGF 治疗无显著相关性, 随访期间与注射次数也无关[6]。这也同时让我们有理由怀疑抗 VEGF 治疗可能对改善 DRIL 是无效的。对于这类患者, 我们可以考虑从抗 VEGF 治疗转向地塞米松植入剂治疗, 因为地塞米松植入剂可以改善 DRIL [19]。综上, DRIL 似乎可以作为一个独立的预测因子来预测 DME 患者的预后, 而随着 DRIL 的改善, 视力也会得到改善, 因此, 诱导 DRIL 改善以此来获得视力的提高似乎可以成为未来治疗 DME 的一个新途径。

4.3. 高反射点

高反射点(HRF)是反射率等于或高于 OCT 上的视网膜色素上皮层的 20~40 μm 的小的, 离散的, 边界清晰的点灶状病变[19]。近年来, 高反射点也被认为是与糖尿病视网膜病变和视网膜炎症有关的生物标志物。在 DME 患者和黄斑变性患者的 OCT 中, 视网膜神经上皮层内均发现了高反射点, 黄斑变性中 HRF 被认为是白细胞或 RPE 细胞, 研究者推测 DME 中高反射点可能代表视网膜内硬性渗出物发展的初始阶段, 也可能是血-视网膜屏障破坏后脂蛋白渗出形成的, 还有人觉得高反射点是炎症引起的小胶质细胞被激活。在对 DME 患者进行抗 VEGF 治疗期间, 黄斑水肿的完全消退与 HRF 数量减少高度相关。同时也发现, 基线时 HRF 的数量似乎与表示疾病严重程度的 HbA1c 呈正相关[21]。高反射的数量似乎与疾病的严重程度有关, 较少的高反射点数量代表视网膜组织完整性更好, 而高反射点数量更多表示视网膜组织的完整性更差, 同时黄斑水肿也越严重。一项对抗 VEGF 治疗不应答的 DME 患者应用地塞米松植入剂治疗反映了存在 HRF 的眼睛比不存在 HRF 的眼睛反应更好, 证明 HRF 的形成可能于炎症有关[22]。一项回顾性研究区别了对高反射点的位置做了区分, 发现位于视网膜外层的高反射点比每月高反射点的眼睛视力预后更差, 位于视网膜外层的高反射点也与视网膜外界膜的破坏和光感受器内外节连接处中断相关[23]。外界膜对应于 muller 细胞和光感受器细胞之间的紧密连接, 完整的 ELM 具有屏障功能, 可以阻挡脂质和蛋白质从已经受损的视网膜血管中扩散, 而存在视网膜外层的高反射点可能表示外界膜或光感受器细胞的内外节连接破坏。综上, HRF 可能与 DME 眼更差的视力预后相关, 有关 HRF 更多的临床意义有待进一步深究。

4.4. 椭圆体带和外界膜完整性

椭圆体带和外界膜(EZ 和 ELM)也是 DME 患者视力预后的一个重要的参考指标。椭圆体带(EZ)是光感受器的一部分, 内含丰富的线粒体, 代谢活跃, 外界膜(ELM)代表 muller 细胞和感光细胞的连接部分,

他们的完整性反应了光感受器的健康状况。在视网膜外界膜损伤后, 即使视网膜水肿消退, 形态良好也无法恢复到正常视力。研究表明, 地塞米松植入剂可以改善椭圆体带和外界膜的完整性。这种改善在植入地塞米松 3 个月时就出现了。这种改善与更好的视功能与解剖结果相关[24]。因此, 椭圆体带和外界膜的完整性不仅可以为视网膜疾病的诊断提供帮助, 还可以预测视功能预后, 指导临床治疗。一项回顾性研究表明, 长期给予抗 VEGF 治疗(20 个月)后, DME 患者的视网膜微观结构并未见到显著改善(包括视网膜内层结构紊乱, 椭圆体带 - 外界膜连续性破坏, 视网膜色素上皮/Bruch 膜复合体的破坏等), 而视网膜结构在进行治疗后也未出现进一步的恶化[25]。由此看来, VEGF 因子对于视网膜微细结构破坏的影响因素只占一小部分。大量的临床研究表明, 抗 VEGF 治疗对于消退黄斑水肿, 提高视力的作用是毋庸置疑的, 但是对于改善视网膜微细结构, 还应考虑到治疗前视网膜的结构状态。

而另一项研究与上述研究有相反的结果, 治疗后椭圆体带和外界膜的完整性均恢复正常, ELM 和 EZ 完整性也与治疗前和治疗后的视力显著相关[26]。不同的是, 此项研究是前瞻性研究, 从开始抗 EGF 治疗后随访时间短(12 个月)。ELM 和 EZ 的完整性是预测视力的重要因素, 而抗 VEGF 治疗有望恢复其完整性, 因此需要长期的监测和治疗。结合以上的研究结果, EZ 和 ELM 与患者视力预后有很强的相关性, 因其影响光感受器细胞的功能状态, 而光感受器细胞作为光学传导三级细胞中的起始细胞, 对于视力的影响有着举足轻重的作用, 对于 EZ 和 ELM 完整性被破坏的患者, 应积极检测和治疗, 密切灌注其完整性是否改变和恢复, 对抗 VEGF 治疗对改善其功能状态无效的患者, 可以酌情考虑应用地塞米松植入剂进行治疗, 因有大量的研究已经证实地塞米松玻璃体内植入剂可以改善视网膜外层结构的完整性[22][27][28]。

除了上述的 OCT 生物标志物外, 还有包括玻璃体视网膜界面异常(玻璃体黄斑牵拉, 视网膜前膜, 玻璃体后脱离), 浆液性视网膜脱离[2]等众多的生物标志物可能与抗 VEGF 不应答相关, 后续需要更多的研究进一步证实其形成的病理机制及与视力预后差的相关性。

综上, DME 的病理机制及 OCT 表象表现复杂, 需要对不同的 OCT 特征进行仔细甄别, 以求从表象后发现 DME 发病的本质, 有益于疾病的治疗和预测预后。

参考文献

- [1] Ogurtsova, K., Da Rocha Fernandes, J.D., Huang, Y., *et al.* (2017) IDF Diabetes Atlas: Global Estimates for the Prevalence of Diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **128**, 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
- [2] Munk, M.R., Somfai, G.M., de Smet, M.D., *et al.* (2022) The Role of Intravitreal Corticosteroids in the Treatment of DME: Predictive OCT Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 7585. <https://doi.org/10.3390/ijms23147585>
- [3] Parravano, M., Costanzo, E. and Querques, G. (2020) Profile of Non-Responder and Late Responder Patients Treated for Diabetic Macular Edema: Systemic and Ocular Factors. *Acta Diabetologica*, **57**, 911-921. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01496-7>
- [4] 史雪辉, 张丛, 魏文斌. 关注糖尿病黄斑水肿的光学相干断层扫描分型及相关影像特征[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2021, 11(1): 1-7.
- [5] Vujosevic, S., Toma, C., Villani, E., *et al.* (2020) Diabetic Macular Edema with Neuroretinal Detachment: OCT and OCT-Angiography Biomarkers of Treatment Response to Anti-VEGF and Steroids. *Acta Diabetologica*, **57**, 287-296. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01424-4>
- [6] Sun, J.K., Lin, M.M., Lammer, J., *et al.* (2014) Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes with Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmology*, **132**, 1309-1316. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2350>
- [7] Hammes, H.P. (2018) Diabetic Retinopathy: Hyperglycaemia, Oxidative Stress and Beyond. *Diabetologia*, **61**, 29-38. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4435-8>
- [8] Brownlee, M. (2001) Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications. *Nature*, **414**, 813-820.

- <https://doi.org/10.1038/414813a>
- [9] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells, J.A., Glassman, A.R. and Ayala, A.R. (2015) Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 1193-1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414264>
- [10] Bressler, N.M., Varma, R., Suñer, I.J., *et al.* (2014) Vision-Related Function after Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema: Results from RIDE and RISE. *Ophthalmology*, **121**, 2461-2472. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.008>
- [11] Ehlers, J.P., Yeh, S. and Maguire, M.G. (2022) Intravitreal Pharmacotherapies for Diabetic Macular Edema: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, **129**, 88-99. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.07.009>
- [12] Haritoglou, C., Maier, M., Neubauer, A.S., *et al.* (2020) Current Concepts of Pharmacotherapy of Diabetic Macular Edema. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **21**, 467-475. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1713093>
- [13] Browning, D.J., Stewart, M.W. and Lee, C. (2018) Diabetic Macular Edema: Evidence-Based Management. *Indian Journal of Ophthalmology*, **66**, 1736-1750. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1240_18
- [14] Roh, M.I.M., Kim, H.S.M., Song, J.H.M., *et al.* (2009) Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection on Aqueous Humor Cytokine Levels in Clinically Significant Macular Edema. *Ophthalmology (Rochester, Minn.)*, **116**, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.09.036>
- [15] Dysli, M., Ruckert, R. and Munk, M.R. (2019) Differentiation of Underlying Pathologies of Macular Edema Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). *Ocular Immunology and Inflammation*, **27**, 474-483. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1603313>
- [16] Ceklic, L., Huf, W., Ebnetter, A., *et al.* (2019) The Impact of Ganglion Cell Layer Cysts in Diabetic Macular Oedema Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Acta Ophthalmologica (Oxford, England)*, **97**, e1041-e1047. <https://doi.org/10.1111/aos.14137>
- [17] Yanoff, M., Fine, B.S., Brucker, A.J., *et al.* (1984) Pathology of Human Cystoid Macular Edema. *Survey of Ophthalmology*, **28**, 505. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(84\)90233-9](https://doi.org/10.1016/0039-6257(84)90233-9)
- [18] Karst, S.G., Lammer, J. and Mitsch, C. (2018) Detailed Analysis of Retinal Morphology in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) Randomized to Ranibizumab or Triamcinolone Treatment. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **256**, 49-58. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3828-1>
- [19] Zur, D., Igllicki, M., Sala Puigdollers, A., *et al.* (2019) Disorganization of Retinal Inner Layers as a Biomarker in Patients with Diabetic Macular Oedema Treated with Dexamethasone Implant. *Acta Ophthalmologica*, **98**, e217-e223. <https://doi.org/10.1111/aos.14230>
- [20] Chan, E.W., Eldeeb, M. and Sun, V. (2019) Disorganization of Retinal Inner Layers and Ellipsoid Zone Disruption Predict Visual Outcomes in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology Retina*, **3**, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.07.008>
- [21] Framme, C., Schweizer, P., Imesch, M., *et al.* (2012) Behavior of SD-OCT-Detected Hyperreflective Foci in the Retina of Anti-VEGF-Treated Patients with Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **53**, 5814-5818. <https://doi.org/10.1167/iov.12-9950>
- [22] Bonfiglio, V., Reibaldi, M., Pizzo, A., *et al.* (2019) Dexamethasone for Unresponsive Diabetic Macular Oedema: Optical Coherence Tomography Biomarkers. *Acta Ophthalmologica (Oxford, England)*, **97**, e540-e544. <https://doi.org/10.1111/aos.13935>
- [23] Uji, A., Murakami, T., Nishijima, K., *et al.* (2012) Association between Hyperreflective Foci in the Outer Retina, Status of Photoreceptor Layer, and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology*, **153**, 710-717. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.08.041>
- [24] Castro-Navarro, V., Monferrer-Adsuara, C. and Navarro-Palop, C. (2021) Effect of Dexamethasone Intravitreal Implant on Visual Acuity and Foveal Photoreceptor Integrity in Macular Edema Secondary to Retinal Vascular Disease. *Ophthalmologica*, **244**, 83-92. <https://doi.org/10.1159/000512195>
- [25] Wirth, M.A., Wons, J., Freiberg, F.J., *et al.* (2018) Impact of Long-Term Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor on Preexisting Microstructural Alterations in Diabetic Macular Edema. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, **38**, 1824-1829. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001788>
- [26] Seo, K.H., Yu, S., Kim, M., *et al.* (2016) Visual and Morphologic Outcomes of Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Based on Optical Coherence Tomography Patterns. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, **36**, 588-595. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000770>
- [27] Iacono, P., Parodi, M.B., Scaramuzzi, M., *et al.* (2017) Morphological and Functional Changes in Recalcitrant Diabetic Macular Oedema after Intravitreal Dexamethasone Implant. *British Journal of Ophthalmology*, **101**, 791-795. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308726>

- [28] Hatz, K., Ebnetter, A., Tuerksever, C., *et al.* (2018) Repeated Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Diabetic Macular Oedema Unresponsive to Anti-VEGF Therapy: Outcome and Predictive SD-OCT Features. *Ophthalmologica*, **239**, 205-214. <https://doi.org/10.1159/000485852>