

引文格式: 邵毅. 玻璃体内注射技术规范——2018年欧洲视网膜专家学会共识解读[J]. 眼科新进展, 2018, 38(12): 1101-1104. doi: 10.13389/j.cnki.rao.2018.0260

【述评】

玻璃体内注射技术规范——2018年欧洲视网膜专家学会共识解读[△]

邵毅



扫一扫下载指南原文

作者简介: 邵毅, 男, 1982年10月出生, 江西上饶人, 赣江学者, 美国 Bascom Palmer 眼科医院访问学者, 眼科副主任, 硕士研究生导师, 发表眼科 SCI 论著 100 余篇。研究方向: 眼底病及眼影像技术。联系电话: 13576955700; E-mail: freebee99@163.com; ORCID: 0000-0003-1571-2433

About SHAO Yi: Male, born in October, 1982. Tel: 13576955700; E-mail: freebee99@163.com; ORCID: 0000-0003-1571-2433

收稿日期: 2018-08-10
修回日期: 2018-08-21
本文编辑: 王燕

[△]基金项目: 国家自然科学基金资助(编号: 81160118、81460092、81400372、81660158); 江西省远航工程(编号: 2014022); 江西省自然科学基金重大项目(编号: 2016-ACB21017); 江西省自然科学基金重大项目(编号: 20151BAB2150-16); 江西省重点研发项目(编号: 20151BBG70223、20181BBG70004); 江西省教育厅重点项目(编号: GJJ160020)

作者单位: 330006 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科
Received date: Aug 10 2018
Accepted date: Aug 21 2018

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81160118, 81460092, 81400372, 81660158); Jiangxi Province Voyage Project (No: 2014022); Natural Science Key Project of Jiangxi Province (No: 20161ACB21017); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20151BAB215016); Technology and Science Foundation of Jiangxi Province (No: 20151BBG70223, 20181BBG70004); Education Department Key Project of Jiangxi Province (No: GJJ160020)
From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang, Nanchang 330006, Jiangxi Province China

Consensus interpretation on the specification of vitreous injection technology by the European society of retinal experts in 2018

SHAO Yi

【Abstract】 Intravitreal injection (IVI) has become one of the most commonly used treatment methods in ophthalmology, which can improve the effect of many drugs in the eye treatment and reduce the adverse reactions of the whole body. In order to standardize the management of IVI operations and improve security, the European academy of retinal experts issued the consensus on standardized vitreous injection technology in 2018, which will be interpreted in this paper to help Chinese oculists improve their understanding of this technology and reduce adverse reactions.

【Key words】 intravitreal injection; specialist consensus; interpretation

【摘要】 玻璃体内注射(intravitreal injections, IVI)已成为眼科最常用的治疗手段之一,能够提高许多药物在眼部治疗的效果,减少全身不良反应,是目前最有效的治疗各种视网膜和脉络膜疾病的方法。为了IVI规范化管理操作及提高安全性,欧洲视网膜专家学会于2018年发布了规范化IVI技术共识。本文将对此共识进行解读,以帮助我国眼科医生提高对此技术的理解,减少不良反应。

【关键词】 玻璃体内注射; 专家共识; 解读

【中图分类号】 R77

玻璃体内注射(intravitreal injections, IVI)于1911年首次作为一种通过给眼内注入气体来修复视网膜脱离的方法^[1],后来(1945年后)被用作注射不同药物的途径,用于治疗眼内炎、视网膜脱离和巨细胞病毒性视网膜炎^[2]。Aiello等^[3]出版发表了关于IVI的第1份共识指南。自那时以来,IVI已成为眼科视觉特别是视网膜护理的基石。据报道,2013年在美国执行了400多万次IVI,在2016年进一步增加至约590万次^[4]。IVI在治疗各种疾病方面引起了巨大的变革,包括年龄相关性黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、增生型性糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、病理性近视、葡萄膜炎等。

欧洲视网膜专家学会运用大数据分析方法对IVI进行全面评估,报告了28种与最大临床风险相关的失败因素,最危险的因素为:手术间、设备、药物制剂、患者和手术医生经验不足、注射技术和患者病情^[5]。本文将共识进行解读,现综述如下。

1 注射前评估

1.1 使用药物情况评估 没有任何情况是IVI的绝对禁忌证。但在某些情况下,可能会影响药物的选择或手术的时机。虽然尚未建立关于抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)安全性的指导方针,眼科医生应该意识到这些药物可能具有的心血管和脑血管风险。当考虑抗VEGF药物的IVI时,应谨慎对待已有心脑血管疾病的患者,特别是在计划行IVI时,最近有心脑血管疾病发作或不稳定的患者。抗VEGF治疗的IVI不是急诊,

可以推迟几天,以便多学科讨论,以降低系统并发症的风险。

曲安奈德和奥曲安奈德均被报道在妊娠期间使用无不良影响^[6]。在妊娠期间,如果需要的话,玻璃体内类固醇药物的风险效益比是可以接受的。抗VEGF的使用应权衡胎儿发育异常或妊娠丢失的风险,特别是在妊娠早期。只有在与患者进行彻底讨论和咨询产科医生之后,才能进行治疗。在目前可用的抗VEGF药物中,雷珠单抗可能是最安全的选择,因为它被证明在全身循环中的清除速度最快,对血浆VEGF的影响也最微弱^[7]。

服用抗凝剂的患者不是IVI的禁忌证。研究表明,抗凝剂与出血及其他并发症的增加无关^[8]。

1.2 手术史评估 没有任何眼部疾病史或手术史可构成IVI的禁忌证。建议对已存在青光眼的患者进行治疗,并密切监测高眼压患者是否有青光眼损害的迹象。

与无并发症对照病例相比,在IVI后发生眼内炎(endophthalmitis,EO)的患者中,发现睑缘炎是EO的一个重要危险因素^[9]。有活动性感染的眼睛可能比正常者细菌负荷更高,在这种情况下,标准的杀菌技术有可能达不到良好效果。因此,建议在IVI之前,应先治疗任何包括睑缘炎在内的活动性眼前节感染^[9]。患有慢性睑球炎的患者在接受治疗后,可以接受IVI,但是要注意用聚维酮碘(povidone iodine,PI)冲洗结膜和穹隆,减少EO的潜在风险。PI不仅可消毒结膜和穹隆,还能有效减少其细菌量。

2 IVI前的准备

2.1 无菌准备 在美国和加拿大,IVI主要在办公环境下执行^[10]。而在其他国家,IVI仅限于在手术室或具有相同卫生标准的无菌室内进行,以减少感染,特别是EO的发生。手术室、足够空间的房间或办公环境行IVI无明显差异。

世界卫生组织在卫生保健的手卫生指南中规定,一般外科手术均要求手部卫生和手术手套。没有明显的证据表明使用无菌手套或悬空操作可以降低EO发生率或其他不良反应。作者得出的结论是无菌或非无菌手套适用于IVI,无菌单可能并不是必要的。手术衣是IVI所需要的。细菌传播与经口传播相关,在IVI手术中戴上口罩或保持沉默会显著减少培养皿的细菌感染。使用口罩和保持沉默均可显著减少细菌的扩散^[11]。操作者以前倾的姿势说话,类似于患者前倾靠在裂隙灯上的姿势,会导致培养皿上更多的细菌繁殖^[12]。目前的临床实际措施包括:在IVI期间尽量减少医生与患者谈话,护士、技术人员和医生使用口罩。根据研究所提供的数据,推荐IVI时使用口罩。

2.2 注射用针准备 选择合适的注射器针头规格和长度不仅对患者的舒适度很重要,而且对于安全

的注射程序和治疗效果也很重要。常用的针头尺寸为27~30G,而31G和33G针头在IVI中的使用率也越来越高^[13]。这项研究还证实了增加针头规格的患者巩膜孔较小,结构损伤较小,而不依赖于所使用的注射技术,例如隧道技术或垂直技术,因为巩膜损伤可能导致玻璃体嵌顿或玻璃体内药物反流。高标准的针头(32G)可减少注射后反流,但IVI后眼压立即升高。实验室数据显示,使用30G针和深度定位IVI可减少玻璃体药物反流和嵌顿^[14]。针头大小与IVI术后的EO风险似乎并不相关^[15]。液体注射建议使用30G或更细的针^[16],但在必要时应使用较大的针,例如,对于傲迪适(地塞米松玻璃体内植入剂)注射,专家小组指南建议使用针头长度应为13~18mm^[8]。

2.3 注射位置选择 在IVI指南中,一般认为注射位置在距角膜缘3.5~4.0mm的平坦部进行^[16]。较后的注射部位可能会增加视网膜脱离的风险,而如果睫状体被刺穿,则较前注射会增加外伤性白内障或出血的风险。大多数操作医师使用卡钳(66%)或结核菌素注射器(28%)测量从角膜缘到注射部位的直径;6%使用另一种设备^[17]。有青光眼手术史如小梁切除术或青光眼引流装置者,应避免在其滤过泡或引流处注射。同时,建议避免在有巩膜补片的眼部附近行IVI。如果近期有玻璃体切除手术史,应选择一个远离巩膜切开处的注射位置。

对于IVI的确切位置或象限没有明确的一致性^[18]。根据患者的具体情况而定,如果患者需反复行IVI,也建议避免在瘢痕区注射,并且更换注射部位,以防止累积玻璃体嵌顿和持续巩膜孔^[16]。IVI可以在平坦部进行360°的手术,但应考虑患者自身病情的特征。

2.4 麻醉选择 IVI前麻醉的各种技术已被研究,并显示出有争议的结果。在日常生活中,IVI前麻醉方案差异很大。例如,在加拿大最常用的是丙美卡因或多利卡因滴剂(90%),其次是局部利多卡因凝胶、局部外用脱脂棉和结膜下注射利多卡因^[10]。目前,虽然尚无足够的证据证明一种IVI前麻醉技术优于另一种IVI前麻醉技术,但建议使用局部麻醉,因为它是侵入性最小的方法。然而,没有足够的数据来推荐一种特定的麻醉剂。

2.5 局部消毒 注射部位的污染可能是因滞留在结膜和眼脸上的病原体移位,或在手术过程中与患者交谈时治疗医生唾液等分泌物引起的^[19]。因此,在术前消毒过程中,必须减少眼表面病原体的负荷。PI被认为是术前皮肤和表面消毒的护理标准,因为它具有广谱杀菌活性(包括细菌、病毒、孢子),未见有报道抗药性并且有快速的“杀灭时间”^[20]。在眼科手术中,没有与PI有关的过敏反应的报道。而且,在IVI手术中移位到玻璃体中的PI不会对眼睛造成伤害^[21]。30s的杀菌效果大于15s,50g·L⁻¹

PI 较 $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ PI 显著降低细菌滋养^[22]。眼前段手术前 200 次结膜培养的评价结果显示,当用 $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ PI 作为冲洗液时,阳性培养物明显少于滴眼法。重复应用 PI 的效果明显优于单纯滴眼法^[23]。乙醇洗必泰对角膜有潜在的毒性风险,但氯己定水溶液被认为是 PI 刺激或过敏的替代品^[24],并且是一种安全方法。总之,局部给药 $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ PI 30 s 以上是一种安全的消毒方法。术前不宜冲洗眼睑周围皮肤,因其可导致眼睑边缘细菌移位,引起结膜细菌增加。只有在围手术期联合使用广谱氟喹诺酮和眼睑洗涤,才能减少结膜菌落形成单位。

2.6 扩张瞳孔 一项对加拿大眼科医生的调查显示,83% 的医生在 IVI 之前选择先扩张瞳孔(pupil dilation, PD)^[10]。在巴西,12% 的眼科医生在 IVI 时触碰过晶状体^[25]。PD 后再进行 IVI 能使眼睛视觉效果更好地显示晶状体、眼底和中央血管(例如闭塞或搏动),特别是如果计划更大的注射量($> 0.1 \text{ mL}$)。目前尚无扩张或不扩张瞳孔的结论性建议。根据注射人员的判断,最好选择 PD,以便能够在 IVI 后立即检查视网膜血管灌注情况。

患者在 IVI 期间不自觉地闭眼会导致针头污染,如果不使用开睑器,EO 发病率会增加^[26]。另一项针对接受 IVI 手术的 131 眼进行的随机研究显示,无菌的开睑器不会引起结膜细菌载量的改变^[27]。Bhavsar 等^[28] 报告一种基于 3838 次 IVI 的方案,包括局部 PI 使用无菌开睑器和局部麻醉剂,可使 EO 发病率低至 0.09%。

3 围手术(注射)期抗生素的应用

理论上,围手术期局部应用抗生素可降低睫毛、眼睑和结膜的细菌负荷,从而显著降低 IVI 术后 EO 的发病率。Aiello 等^[4] 和 Green-Simms 等^[29] 研究显示,IVI 不需要抗生素预防,除了使用围手术期局部抗生素后从眼睛培养的细菌数量较少外,没有直接证据表明局部应用抗生素可降低 IVI 术后 EO 的发病率。在修订这些指南时,作者认为没有足够的证据支持注射前后常规使用抗生素可降低 EO 发病率^[30]。事实上,大量研究表明,局部使用抗生素甚至可能增加 EO 发病率。据推测,反复使用抗生素会促进耐药菌株的发展,可能导致这种矛盾的出现^[31]。因此,没有证据表明围手术期应用抗生素是一种护理标准^[31]。尚无证据表明围手术期应用抗生素对 EO 有预防作用。

4 双侧注射的可行性

抗 VEGF 药物 IVI 是目前治疗新生血管性黄斑变性、视网膜静脉闭塞性疾病、糖尿病黄斑水肿和非老年性脉络膜新生血管化的一线治疗方法。双侧同日行 IVI 可提高成本效益,更方便患者。然而,由于担心双侧眼内炎和视力丧失,许多医生不愿在同一

天治疗双眼^[32]。作者建议按顺序进行双侧注射,将每只眼睛作为单独患者的一种治疗,不重复使用任何设备或药物。研究表明,双侧同日注射可以在没有重大安全隐患信号的情况下进行。

5 术后眼压增高处理

临床使用的 IVI 量从 $0.025 \sim 0.100 \text{ mL}$ 不等。虽然注射量最多只占玻璃体体积的 1%~2%,但 IVI 可导致眼压立即上升。这种不良反应的机制包括毒性改变,促眼压升高的细胞因子产生的暂时性炎症,以及小梁网的机械阻塞^[33]。在大多数情况下,眼压升高要么是短暂的,要么是很容易通过局部治疗来控制的^[34]。无论如何,短期和长期的眼压升高均是不可取的,特别是在有青光眼性损害的患者。Yannuzzi 等^[35] 推测使用较多的注入量、注入药物性质和快速注射均可能导致持续的眼压升高。眼压的升高一般与类固醇治疗有关,据报道,这种并发症的发生率为 30%~60%,其中注入曲安奈德时,这一并发症的发生率为 9%~45%^[36],注入地塞米松时为 30%~50%^[37]。所以应该注意每次注射后可能出现的眼压峰值。IVI 后眼压的短期增加是常见的,多达 1/3 的手术可出现眼压超过 30 mmHg ($1 \text{ kPa} = 7.5 \text{ mmHg}$),一般在注射后 5 min 出现^[38]。当巩膜扩张以适应容量的变化时,这种情况通常会在几分钟内自行缓解。在有青光眼或高眼压病史的患者行 IVI 后,眼压下降可能会延长^[39]。建议对于导致疼痛和视力丧失的急性眼压升高,如果上述任何一种治疗方法都不能有效降低眼压,则应进行前房穿刺术,释放一些房水来缓解压力^[4]。应注意的是,进行穿刺可能会增加患 EO 的风险。

6 总结

IVI 已成为世界范围内最常见的眼内操作,每年都有越来越多的患者使用。关于 IVI 主题,专家一致的意见和建议为:IVI 手术室的临床设置:应有足够的空间进行,局部麻醉;不推荐 $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ PI 外用,推荐 $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ PI 局部注射至结膜囊 30 s 以上;PD 不作为结论性建议。但对于初学者来说,为了能够在 IVI 后立即检查视网膜血管灌注,在易受损害的眼睛中可能不考虑 PD。

参考文献

- [1] OHM J. Über die behandlung der netzhautablösung durch operative entleerung der subretinalen flüssigkeit und einspritzung von luft in den glaskörper [J]. *Albrecht Von Graefes Arch Für Ophthalmol*, 1911, 79(3): 442-450.
- [2] HENRY K, CANTRILL H, FLETCHER C, CHINNOCK B, J BALFOUR H H. Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS [J]. *Am J Ophthalmol*, 1987, 103(1): 17-23.
- [3] AIELLO L P, BRUCKER A J, CHANG S, CUNNINGHAM E T, D'AMICO D J, FLYNN H W et al. Evolving guidelines for intravitreal injections [J]. *Retina*, 2004, 24(5 Suppl): S3-S19.
- [4] WILLIAMAS G A. Review of ophthalmology: IVT injections: health

- policy implications [EB/OL]. http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/48732.
- [5] LANZETTA P, HOLZ F, MONES J, QUERQUES G, STANGA P, VERITTI D *et al.* Intravitreal injections: a healthcare failure modes and effects analysis [J]. *Ophthalmologica* 2013 230(3): 151-164.
- [6] CONCILLADO M, LUND-ANDERSEN H, MATHIESEN E R, LARSEN M. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema during pregnancy [J]. *Am J Ophthalmol* 2016 165(1): 7-15.
- [7] AVERY R L, CASTELLARIN A A, STEINLE N C, DHOOT D S, PIERAMICI D J, SEE R *et al.* Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD [J]. *Br J Ophthalmol* 2014 98(12): 1636-1641.
- [8] MOON S W, OH J, YU H G, CHO H Y, SONG S J. Incidence and risk factors for macular hemorrhage following intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration [J]. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013 29(6): 556-559.
- [9] LYALL DA, TEY A, FOOT B, ROXBUGRH S T, VIRDI M, ROBERTSON C *et al.* Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes [J]. *Eye (Lond)* 2012 26(12): 1517-1526.
- [10] LIN X, DORREPAAL S J, GALE J. Survey of intravitreal injection techniques and treatment protocols among retina specialists in Canada [J]. *Can J Ophthalmol* 2014 49(3): 261-266.
- [11] GARG S J, DOLLIN M, HSU J. Effect of a strict 'no-talking' policy during intravitreal injection on post-injection endophthalmitis [J]. *Ocul Retina* 2015 46(10): 1028.
- [12] WEN J C, MCCANNEL C A, MOCHON A B, GARNER O B. Bacterial dispersal associated with speech in the setting of intravitreal injections [J]. *Arch Ophthalmol* 2011 129(12): 1551-1554.
- [13] PULIDO J S, PULIDO C M, BAKRI S J, MCCANNEL C A, CAMERON J D. The use of 31-gauge needles and syringes for intraocular injections [J]. *Eye (Lond)* 2007 21(6): 829-830.
- [14] DE STEFANO V S, ABECHAIN J J, DE ALMEIDA L F, VERGINASSI D M, RODRIGUES E B, FREYMULLER E. Experimental investigation of needles, syringes and techniques for intravitreal injections [J]. *Clin Exp Ophthalmol* 2011 39(3): 236-242.
- [15] HUBSCHMAN J P, COFFEE R E, BOURGE J L, YU F, SCHWARTZ S D. Experimental model of intravitreal injection techniques [J]. *Retina* 2010 30(1): 167-173.
- [16] TUFAN H A, VURAL A, GENCER B, KARA S, ARIKAN S, YUKAEL E. Bacterial contamination of needles used for intravitreal injections: comparison between 27-gauge and 30-gauge needles [J]. *Ocul Immunol Inflamm* 2013 21(5): 366-370.
- [17] BHAVSAR A R, GOOGE J M J, STOCKDALE C R, BRESSLER N M, BRUCKER A J, ELMAN M *et al.* Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials [J]. *Arch Ophthalmol* 2009 127(12): 1581-1583.
- [18] MAYER C H, FUNG A, SAXENA S, HOLZ F G. Retinal physician: steps for a safe intravitreal injection technique 2009 [EB/OL]. <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleid=103195>.
- [19] SPEKER M G, MILCH F A, SHAH M K, EISNER W, KREISWIRTH B N. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis [J]. *Ophthalmology* 1991 98(5): 639-649.
- [20] BERKELMAN R L, HOLLAND B W, ANDERSON R L. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions [J]. *J Clin Microbiol* 1982 15(4): 635-639.
- [21] WHITACRE M M, CROCKETT R S. Tolerance of intravitreal povidone-iodine in rabbit eyes [J]. *Curr Eye Res* 1990 9(8): 725-732.
- [22] FERGUSON A W, SCOTT J A, MCGAVIGAN J, ELTON R A, MCLEAN J, SCHMIDT U *et al.* Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study [J]. *Br J Ophthalmol* 2003 87(2): 163-167.
- [23] STRANZ C V, FRAENKEL G E, BUTCHER A R, ESTERMAN A J, GOGGIN M J. Survival of bacteria on the ocular surface following double application of povidone-iodine before cataract surgery [J]. *Eye (Lond)* 2011 25(11): 1423-1428.
- [24] HAMILL M B, OSATO M S, WILHELMUS K R. Experimental evaluation of chlorhexidine gluconate for ocular antisepsis [J]. *Antimicrob Agents Chemother* 1984 26(6): 793-796.
- [25] YORSTON D. Intravitreal injection technique [J]. *Community Eye Health* 2014 27(87): 47.
- [26] MANSOUR A M, SHAHIN M, KOFOED P K, PARODI M B, SHAMI M, SCHWARTZ S G. Insight into 144 patients with ocular vascular events during VEGF antagonist injections [J]. *Clin Ophthalmol* 2012 6: 343-363.
- [27] GRAGOUDAS E S, ADAMIS A P, CUNNINGHAM E T, FEINSOD M, GUYER D R. VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration [J]. *N Engl J Med* 2004 351(27): 2805-2816.
- [28] BHAVSAR A R, GOOGE J R, STOCKDALE C R, BRESSLER N M, BRUCKER A J, ELMAN M *et al.* Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials [J]. *Arch Ophthalmol* 2009 127(12): 1581-1583.
- [29] GREEN-SIMMS A E, EKDAWI N S, BAKRI S J. Survey of intravitreal injection techniques among retinal specialists in the United States [J]. *Am J Ophthalmol* 2011 151(2): 329-332.
- [30] AVERY R L, BAKRI S J, BLUMENKRANZ M S, BRUCKER A J, CUNNINGHAM E T, D'Amico D J *et al.* Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel [J]. *Retina* 2014 34: S1-S18.
- [31] SCHWARTZ S G, FLYNN H W, GRZYBOWSKI A. Controversies in topical antibiotics use with intravitreal injections [J]. *Curr Pharm Design* 2015 21(32): 4703-4706.
- [32] FALAVARJANI K G, MODARRES M, HASHEMI M, PARVAR-ESH M M, NASERIPOUR M, ZARE-MOGHADDAM A *et al.* Incidence of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab injection in a single clinical center [J]. *Retina* 2013 33(5): 971-974.
- [33] RICCA A M, MORSHEDI R G, WIROSTKO B M. High intra-ocular pressure following anti-vascular endothelial growth factor therapy: proposed pathophysiology due to altered nitric oxide metabolism [J]. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015 31(1): 2-10.
- [34] ALAGÖZ N, ALAGÖZ C, YILMAZ I, YILDIRIM Y, BAZ Ö, ALTAN Ç *et al.* Immediate intraocular pressure changes following intravitreal dexamethasone implant [J]. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016 32(1): 44-49.
- [35] YANNUZZI N A, PATEL S N, BHAVSAR K V, SUGIGUCHI F, FREUND K B. Predictors of sustained intraocular pressure elevation in eyes receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. *Am J Ophthalmol* 2014 158(2): 319-327.
- [36] AREF A A, SCOTT I U, ODEN N L, IP M S, BLODI B A, VAN VELDTHUISEN P C. Incidence, risk factors, and timing of elevated intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection for macular edema secondary to retinal vein occlusion: SCORE study report 15 [J]. *JAMA Ophthalmol* 2015 133(9): 1022-1029.
- [37] MATURI R K, POLLACK A, UY H S, VARANO M, GOMES A M, LI X Y *et al.* Ozurdex MEAD Study Group: Intraocular pressure in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year MEAD study [J]. *Retina* 2016 36(6): 1143-1152.
- [38] LEMOS V, CABUGUEIRA A, NORONHA M, ABEGAO PINTO L, REINA M, BRANCO J *et al.* Intraocular pressure in eyes receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections [J]. *Ophthalmologica* 2015 233(3-4): 162-168.
- [39] HOLLANDS H, WONG J, BRUEN R, CAMPBELL R J, SHARMA S, GALE J *et al.* Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab [J]. *Can J Ophthalmol* 2007 42(6): 807-811.