

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.020

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.020>

地塞米松玻璃体内植入剂对比雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿的疗效及安全性的荟萃分析

陈敏华¹, 张小花¹, 谢青¹, 彭立^{1,2}

(1. 中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海口市人民医院眼科, 海口 570000;

2. 中南大学湘雅二医院眼科, 长沙 410011)

[摘要] 目的: 比较地塞米松玻璃体内植入剂(intravitreal dexamethasone implant, IDI)和雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的疗效和安全性, 为临床治疗DME用药提供依据。方法: 检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、Web of Science、万方数据知识服务平台、中国知网、及重庆维普中文科技期刊全文数据库中这两种药物治疗DME的临床对照试验文献, 对纳入文献进行风险评估, 提取文献中相关指标, 采用RevMan 5.3软件进行数据分析, 应用随机或固定效应模型分析异质性, 检测发表偏倚。结果: 共纳入符合条件的文献5篇, 合计593例患者。IDI组和雷珠单抗组黄斑中心凹视网膜厚度(central macular thickness, CMT)治疗后1个月加权均数差(weighted mean difference, WMD)=-107.13; 95%置信区间(confidence interval, CI): -149.44~-64.81; $P<0.00001$; 3个月WMD=-58.10; 95%CI: -88.39~-27.82; $P=0.0002$, IDI组患者黄斑水肿(macular edema, ME)减轻程度相比雷珠单抗组更明显, 差异有统计学意义。两组患者最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)治疗后1个月[WMD=-0.08; 95%CI: -0.23~0.07; $P=0.28$]和3个月[WMD=-0.09; 95%CI: -0.09~0.01; $P=0.08$]比较, 差异无统计学意义。IDI组有增加白内障(OR=4.23, 95%CI: 1.93~9.26, $P=0.0003$)和升高眼压(OR=8.55, 95%CI: 4.63~15.81, $P<0.00001$)的风险, 但具有较少的注射次数。结论: IDI和雷珠单抗均可改善BCVA、降低CMT, 二者在视力改善方面没有差异, IDI在减轻ME方面比雷珠单抗有优势, 且注射次数少, 但IDI增加眼压及发生白内障的风险较雷珠单抗高。

[关键词] 地塞米松玻璃体内植入剂; 雷珠单抗; 糖尿病黄斑水肿; 荟萃分析; 疗效; 安全

Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant versus ranibizumab in diabetic macular edema: A Meta-analysis

CHEN Minhua¹, ZHANG Xiaohua¹, XIE Qing¹, PENG Li^{1,2}

(1. Department of Ophthalmology, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou People's Hospital, Haikou 570000; 2. Department of Ophthalmology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract **Objective:** To compare the efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant (IDI) and ranibizumab

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-31

通信作者 (Corresponding author): 彭立, Email: mj.pengli@163.com

基金项目 (Foundation item): 海南省卫生计生行业科研项目 (18A200168)。Scientific Research Projects of Hainan Provincial Health and Family Planning Industry, China (18A200168).

for the treatment of diabetic macular edema (DME). **Methods:** PubMed, the Cochrane Library, Embase, Web of Science, Wanfang data, CNKI, and VIP Database were comprehensively searched for studies comparing dexamethasone implant versus ranibizumab in patients with DME. Best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and adverse events were extracted from the final eligible studies. RevMan 5.3 software was used for data analysis. Random and fixed effect models were applied to evaluate heterogeneity and publication bias. **Results:** A total of 5 studies involving 593 patients were included in the Meta-analysis. The IDI group had a greater CMT reduction than the ranibizumab group at 1 month after treatment [weighted mean difference (WMD) = -107.13; 95% confidence interval (CI): -149.44 to -64.81; $P < 0.00001$]. At 3 months after treatment, there was a significantly statistical difference in macular edema (ME) between the two groups (WMD = -58.10; 95% CI: -88.39~-27.82; $P = 0.0002$). However, no significant difference in BCVA was found between the two groups either at 1 month (WMD = -0.08; 95% CI: -0.23 to 0.07; $P = 0.28$) or 3 months (WMD = -0.09, 95% CI: -0.09 to 0.01; $P = 0.08$) after treatment. The IDI group faced a higher risk of cataract (OR=4.23, 95% CI: 1.93 to 9.26; $P = 0.0003$) and intraocular pressure (IOP) elevation (OR=8.55, 95% CI: 4.63 to 15.81; $P < 0.00001$) than the ranibizumab group with fewer injections. **Conclusion:** Both IDI and ranibizumab can improve BCVA and reduce CMT. Compared with ranibizumab, IDI had no difference in improving BCVA, showed better efficacy in reducing ME with fewer injections, yet more side effects.

Keywords intravitreal dexamethasone implant; ranibizumab; diabetic macular edema; Meta-analysis; efficacy; safety

黄斑水肿(macular edema, ME)是视网膜疾病中一种常见的现象,因黄斑区发生炎性反应,黄斑区域内或视网膜下积液渗漏发生水肿,造成视力下降,临床常见继发于糖尿病、视网膜静脉分支阻塞等^[1]。糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病的常见并发症,在病程发展的多个阶段均有可能出现,是糖尿病患者视力丧失的主要原因^[2]。

文献[3]报道:DME治疗的方法有药物、激光、手术及联合治疗。目前主要的治疗方法为玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物。抗VEGF药物有雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普、康柏西普等,目前国内常用的是雷珠单抗和康柏西普。雷珠单抗是第一个被批准的也是目前临床应用较多的药物,且具有显著效果^[4]。但临床试验研究^[5]表明:其虽能显著改善DME患者视觉质量,但均需要多次注射,且仍存在药物不应答无反应情况。地塞米松玻璃体内植入剂(intravitreal dexamethasone implant, IDI),又名傲迪适(OZURDEX),是一种装载0.7 mg地塞米松的可生物降解的缓释植入物,经扁平部植入玻璃体腔送到眼后段的目标组织,可持续释放,抗炎作用强,可在眼内阻断各种炎症介质的释放,降低血管通透性,稳定血-视网膜屏障从而缓解ME,最大限度地减少全身药物暴露和限制不良反应^[6-7]。目前临床主要用于治疗视网膜

静脉阻塞继发黄斑水肿(macular edema secondary to retinal vein occlusion, RVO-ME)、DME和非感染性葡萄膜炎(non-infectious uveitis, NIU)^[8-9]。研究^[10]指出:炎症因子密切参与各种疾病并发的ME,IDI也用于其他眼部疾病并发的ME包括新生血管性年龄相关性黄斑变性、Irvine-Gass综合征等。

目前我国临床刚开始使用IDI,尚未得到普遍开展且无大样本临床试验,本文将结合最新发表的研究,系统分析比较IDI与雷珠单抗治疗DME的疗效和安全性,为临床实践提供依据及用药参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

采用主题词联合自由词的模式,系统检索英文数据库PubMed, the Cochrane Library, Embase, Web of Science; 中文数据库知网、万方和维普数据库。检索截止日期为2019年8月11日。英文检索关键词包括:“diabetic macular edema/oedema”“macular edema/oedema”“ranibizumab”“RhuFab V2”“V2, RhuFab”“Lucentis”“intravitreal dexamethasone implants”“Ozurdex”“intravitreal dexamethasone drug delivery system”“corticosteroid implants”。中文检索词关键词包括:糖尿病黄斑水肿、黄斑水肿、雷珠单抗、诺适得、地塞米松玻璃体内植入剂、傲迪适。此外,我们还检索了原始研究的

参考文献。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

1)研究对象:临床确诊的DME患者。2)研究类型:公开发表的对比IDI与雷珠单抗疗效的病例对照临床试验资料,语言限中、英文。3)干预措施:试验组应用IDI治疗,对照组应用雷珠单抗治疗。4)每项研究至少包含一个随访评价指标。5)随访时间3个月或以上。

1.2.2 排除标准

1)不符合诊断标准的文献。2)数据不一致或错误的研究。3)已进行过眼底激光及玻璃体切除手术的患者。4)DME患者同时患有其他视网膜相关疾病。5)未设对照组的试验。6)文献中统计指标未采用平均值及标准差描述或数据无法提取或合并的文献。7)重复发表的文献。

1.3 数据提取与质量评价

2位研究者阅读文献标题和摘要后根据纳入标准进行筛选。对符合标准的文献进行全文搜索并仔细阅读,进行再次筛选并交叉核对,如遇分歧,经协商一致解决。针对纳入的研究采用RevMan 5.3软件进行风险性评估。从每篇纳入文献中提取以下数据:作者、研究设计、研究人群的信息特征(年龄、性别、研究中眼睛的数量)、干预组、注射次数和结果变量及随访时间。

1.4 统计学处理

本荟萃分析采用RevMan 5.3软件进行纳入研究效应量的分析与合并。二分类变量数据采用95%CI风险比(risk ratio, OR)进行测量。连续变量采用95%CI权重均数差值(weighted mean difference, WMD)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用固定效应模型和随机效应模型获得OR、WMD值。采用 Q 检验或 I^2 检验评价异质性。当 Q 检验结果提示异质性显著($I^2 \geq 50\%$)时,采用随机效应模型,反之则采用固定效应模型进行数据合并与计算。潜在的发表偏倚通过Egger检验和漏斗图评估。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

在上述数据库中键入检索词共检索到文献176篇,其中中文文献0篇,英文176篇,经阅

读摘要及全文后逐层进行筛选。文献筛选流程见图1,文献基本信息见表1。检查全文时,排除了2篇IDI联合雷珠单抗治疗的文献,排除了1篇使用重复样本研究的文献。最终纳入分析的文献为5篇。

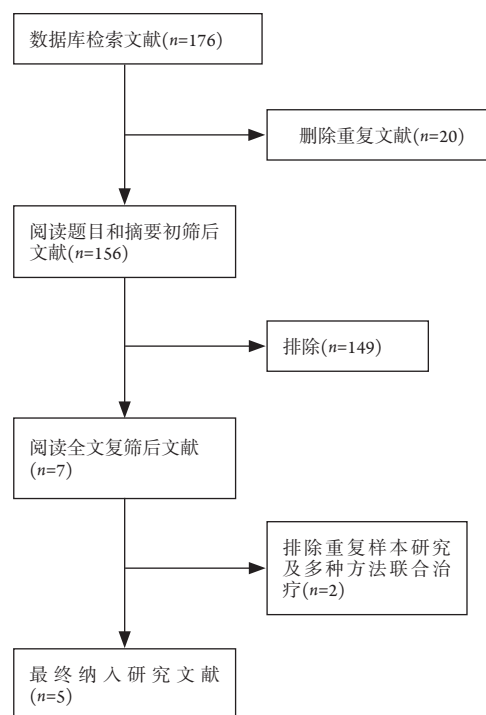


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Study selection and results

2.2 纳入文献质量评价结果

针对纳入的研究采用RevMan 5.3软件,参考“Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”标准对纳入文献进行风险性评估。评估结果见图2。低偏倚的百分比占绝大多数,表明本研究纳入的文献在较大程度上排除了非盲法及低质量研究。

2.3 结局指标结果

评价3项结局指标:最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹厚度及不良反应事件。不良反应事件主要包含眼压增高及白内障的发生情况。

2.3.1 治疗后1、3个月的BCVA改善情况

分别有2项研究($n=158$)和3项研究($n=198$)报道了随访1、3个月患者的视力改善情况,合并效应

量的异质性检验结果分别为 $P=0.82$, $I^2=0\%$ 和 $P=0.92$, $I^2=0\%$, 各研究间无统计学异质性。采用固定效应模型分析(图3)。荟萃分析结果分别为 $WMD=-0.08$; $95\%CI: -0.23\sim0.07$; $P=0.28$ 和 $WMD=-0.09$; $95\%CI: -0.09\sim0.01$; $P=0.08$ 。结果表明IDI治疗组患者随访1、3个月后可以显著改善患者的视力水平, 效果与雷珠单抗相比差异无统计学意义。

2.3.2 治疗后1、3个月黄斑中心凹厚度改善情况

分别有3项研究($n=197$)和3项研究($n=101$)报道了随访1、3个月患者黄斑厚度与基线值对比后改善情况, 合并效应量的异质性检验结果分别为 $P=0.89$, $I^2=0\%$ 和 $P=0.99$, $I^2=0\%$, 各研究间无统计学异质性。采用固定效应模型分析(图4)。Meta分析结果分别为 $WMD=-107.13$; $95\%CI: -149.44\sim-64.81$; $P<0.00001$ 和 $WMD=-58.10$; $95\%CI: -88.39\sim-27.82$; $P=0.0002$ 。结果表明IDI治疗组患者随访1、3个月后可以改善患者的ME厚度, 效果与雷珠单抗相比差异有统计学意义。

2.3.3 治疗不良反应比较

2.3.3.1 治疗后眼压升高情况比较

所有病例均显示玻璃体腔内注射地塞米松

植入剂后眼压较基线值升高, 眼压 ≥ 30 mmHg (1 mmHg= 0.133 kPa)以上定义为不良事件。分别有4项研究($n=525$)对比了治疗后眼压升高情况。合并效应量的异质性检验结果分别为 $P=0.85$, $I^2=0\%$, 各研究间无统计学异质性。采用固定效应模型分析(图5)。荟萃分析结果分别为 $OR=8.55$, $95\%CI: 4.63\sim15.81$, $P<0.00001$ 。结果表明IDI治疗组眼压与雷珠单抗相比差异有统计学意义。

2.3.3.2 治疗后白内障发生情况比较

分别有4项研究($n=367$)对比了治疗后白内障的发生情况。合并效应量的异质性检验结果分别为 $P=0.65$, $I^2=0\%$, 各研究间无统计学异质性。采用固定效应模型分析(图6)。荟萃分析结果分别为 $OR=4.23$, $95\%CI: 1.93\sim9.26$, $P=0.0003$ 。结果表明IDI治疗组患者发生白内障较雷珠单抗组多, 差异有统计学意义。

2.2.3.3 玻璃内注射平均次数

所有的研究均报告雷族单抗注射组需要更多的注射次数。此外, IDI和雷珠单抗的平均注射次数统计表见表2。

表1 纳入文献的基本信息

Table 1 Study characteristics of the included literature

研究者及年份	疾病	患者数	平均年龄/岁	治疗眼总数	干预措施	随访时间/月
Thomas, 2016 ^[11]	DME	IDI: 11; RAN: 11	62	IDI: 11; RAN: 11	IDI: 0.7 mg; IVR: 每4~5周0.5 mg, 连续3个月	3
Callanan, 2016 ^[12]	DME	IDI: 181; RAN: 182	63.5	IDI: 181; RAN: 182	IDI: 第1个月, 第5个月, 第10个月, 每次0.7 mg; RAN 每个月0.5 mg, 先连续3个月, 3个月后长期必要时	12
Demircan, 2018 ^[13]	DME	IDI: 35; RAN: 101	59.15	IDI: 35; RAN: 101	IDI: 0.7 mg; RAN: 每个月0.5 mg, 连续3个月	3
Cakir, 2019 ^[14]	DME	DEX:18; RAN:16	56.5	DEX: 22; RAN: 17	DEX: 0.7 mg; RAN: 每月0.5 mg, 连续3个月	4
Sharma, 2019 ^[15]	DME	DEX: 19; RAN: 19	57.28	DEX: 20; RAN: 20	DEX: 第1个月, 第3月0.7 mg; RAN: 每月0.5 mg, 连续3个月	6

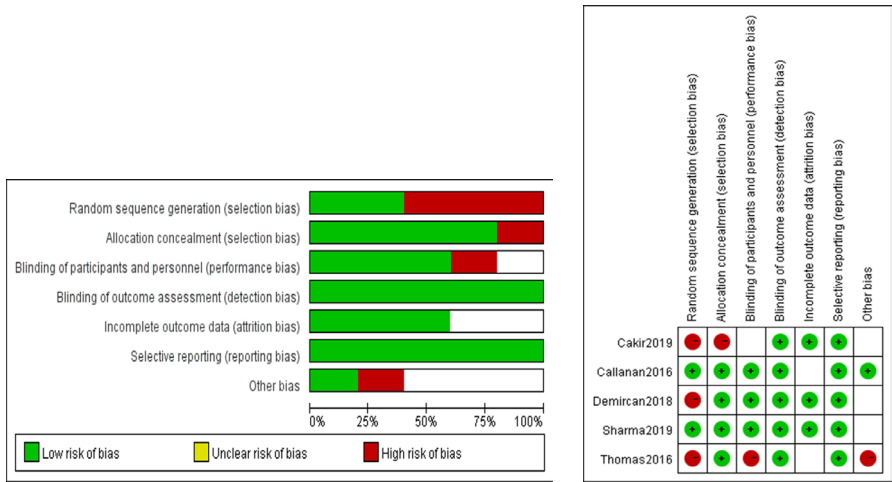


图2 纳入研究风险评估表

Figure 2 Risk of bias graph

所有纳入文献风险偏倚的百分比评估(左图); 各文献详细偏倚值(右图)。
Each “risk of bias” item presented as percentages across all included studies (left); the detailed risk of bias assessments for each article (right).

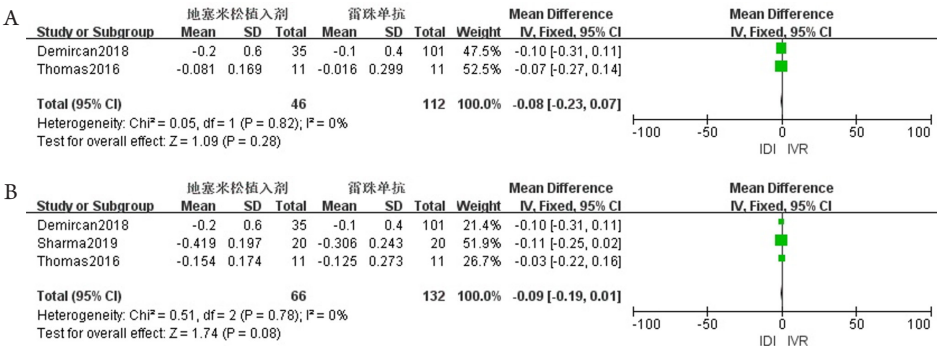


图3 地塞米松玻璃体内植入剂和雷珠单抗与基线值BCVA指标比较的森林图

Figure 3 Forest plot showing the changes in mean BCVA compared with baseline BCVA

(A)治疗1个月BCVA对比图; (B)治疗3个月BCVA对比图。
(A) Comparing BCVA at 1 month after treatment; (B) At 3 months.

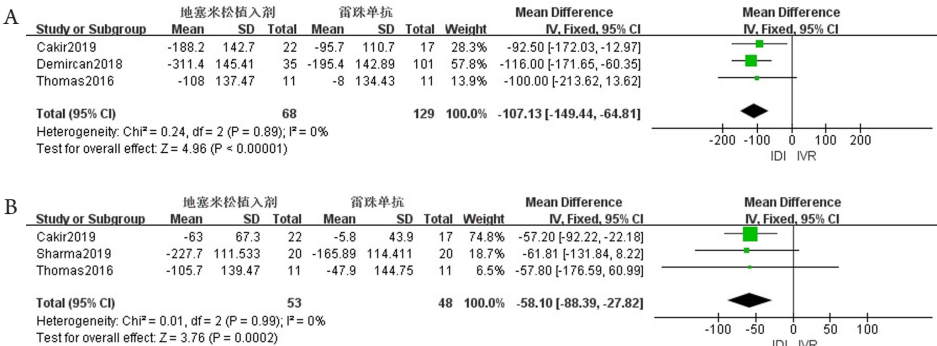


图4 地塞米松玻璃体内植入剂和雷珠单抗与基线值CMT指标比较的森林图

Figure 4 Forest plot showing the changes in mean CMT compared with baseline CMT

(A)治疗1个月CMT对比图; (B)治疗3个月CMT对比图。
(A) Comparing CMT at 1 month after treatment; (B) At 3 months.

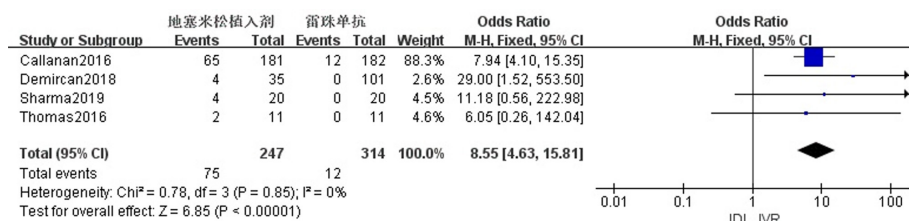


图5 地塞米松玻璃体内植入剂和雷珠单抗眼压升高比较的森林图

Figure 5 Forest plot showing the elevation of intraocular pressure

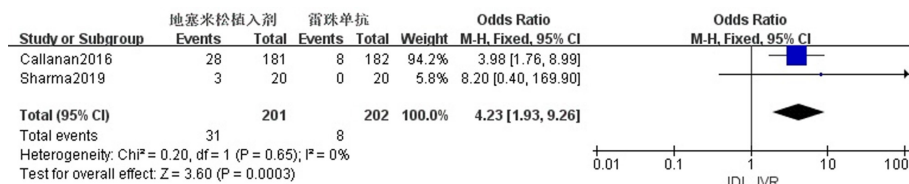


图6 地塞米松玻璃体内植入剂和雷珠单抗白内障发生比较的森林图

Figure 6 Forest plot showing the elevation of cataract

表2 地塞米松植入剂和雷珠单抗的平均注射次数

Table 2 Mean number of intravitreal injections between the dexamethasone implant versus ranibizumab

组别	Thomas 2016	Callanan 2016	Demircan 2018	Cakir 2019	Sharma 2019
地塞米松玻璃体内植入剂	1	2.85	1	1	2
雷珠单抗	3	8.7	3	3	3

2.4 异质性、发表偏倚及敏感性分析

在RevMan 5.3软件中通过逐一剔除单项研究的方法观察该研究对合并效应量的影响,进行敏感性分析。当分析结果具有较高的异质性时,采用随机效应模型。对CMT指标等进行敏感性分析,剔除权重大的研究和权重小的研究重新进行荟萃分析。结果显示:剔除后的WMD=-94.97; 95%CI: -160.12~-29.81; $P=0.004$ 和WMD=-108.27; 95%CI: -153.87~-62.68; $P<0.00001$,与未剔除前的结果一致。敏感性分析的结果均提示荟萃分析结果稳定性较好。因为每个指标少于10项研究,没有使用漏斗图和Egger检验。

3 讨论

本荟萃分析评估了5项对照研究,包括IDI组269例和雷珠单抗组331例。这5项研究发表的时间在2016~2019年之间。治疗后1~3个月,患者视功能和解剖结构上都得到明显的改善。本荟萃分析

结果显示:IDI组CMT较雷珠单抗组明显改善,差异有统计学意义,提示二者在治疗ME消退等方面提高了治疗率,且IDI比雷珠单抗改善ME效果更好。两组均能提高患者的BCVA,这与之前的研究^[16]结果一致。但在提高BCVA方面,治疗后1个月和3个月的结果显示两组之间无明显差异,提示两种药物在改善视力方面无差异。玻璃体腔注射治疗是临床常用的治疗方式,通过注射直接将药物送达玻璃体腔内,而重复注射会增加感染等风险,如眼内炎^[17],甚至中风或心肌梗死等^[18],文献^[19]提示使用贝伐单抗注射时应谨慎,特别是对有心肌梗死病史或脑血管梗死等危险因素的患者需更加慎重。本荟萃分析发现IDI组平均治疗次数比雷珠单抗组少,由此提示雷珠单抗治疗不一定对所有患者都有效,也有文献^[20]显示雷珠单抗对部分患者无反应。但二者在提高BCVA及减轻ME方面的结果与之前的研究^[21]一致。

IDI用于治疗ME也有一定争议。玻璃体腔内植入IDI可以稳定视力并减少ME,但它也有并发症,最常见的是增加眼压及加重白内障的进展^[22],本

荟萃分析结果也证实了这一点。此外,雷珠单抗或玻璃体腔内注射IDI均未发现新的安全风险,纳入文献里均无黄斑出血、视网膜脱离等报道^[11-15]。鉴于眼压增高及白内障发生的情况,这一结果表明在临床治疗中,医生应该密切关注高眼压或晶状体透明的年轻患者,以防止持续高血压及进行性白内障加重带来的不可逆的视力损害。从经济角度来看,IDI的价格是雷珠单抗的3倍,但是可以减少反复注射次数,总体经济消耗相当。所以,在常规的治疗中,IDI暂不作为DME的首选一线治疗药物。

文献[23]报道IDI一般用于持续性或难治性ME,作为与雷珠单抗替代或者辅助方案药物。其也可能是连续3个月抗VEGF治疗无反应慢性DME的一种替代选择^[24]。IDI虽然存在一定并发症,但本荟萃分析结果也证实:与雷珠单抗相比,其在改善ME方面具有更好的疗效,提示可作为持续性或难治性ME的首选治疗。

IDI的作用机制为通过与细胞质中的类固醇受体结合,改变细胞核中的DNA表达,从而发挥作用。IDI能够快速消退ME,且可以持久缓慢地释放地塞米松,达到长期控制ME的效果^[24]。VEGF是破坏血-视网膜屏障的重要介质,可导致液体渗漏和ME的发展。DME眼中VEGF水平显著增加,因此降低VEGF可减轻DME。雷珠单抗是一种人源化的重组单克隆抗体片段,包含抗体的Fab片段,能特异性结合所有VEGF-A,降低VEGF减轻ME^[4]。虽然两种药物治疗ME的机制稍有不同,但是在减轻ME的目标是一致的。

综合考虑各种因素后,以下情况可将IDI作为首选的治疗方案:1)使用雷珠单抗治疗ME无反应的患者。2)人工晶体眼或近期考虑行白内障手术的患者。3)无高眼压风险的患者。4)不愿接受频繁玻璃体腔内注射的患者。5)有心脑血管病史者^[25];6)行玻璃体切除术后需治疗的患者^[26-27]。7)各种内眼术后引起的难治性持续性ME^[28],如白内障术后的IGS综合征^[29]等。

本荟萃分析也有一些局限性。首先,仅纳入了5项评估600只眼注射的研究,样本量有限。此外,缺乏多项研究综合治疗后12个月甚至更长时间的数据分析。为了加强荟萃分析的有效性,今后还需要长期随访大样本、多中心联合临床试验,比较IDI与雷珠单抗的疗效。在长远BCVA的随访方面,纳入文献中仅有一项研究报道了随访12个月的BCVA情况,结果显示在长期随访中,雷珠单抗治疗组BCVA较IDI治疗组效果好。在未来

的研究中,IDI能否作为治疗DME的首选一线治疗方法,需要更多的证据及更长的随访时间来证明其是否能比雷珠单抗治疗更有益。我们也希望未来有新的治疗方法,有更好的临床疗效的同时有极少的不良反应。

虽然还需要更大样本长期观察随访研究来确定,但本荟萃分析仍然肯定了DEX在减轻ME方面的优势,可为DME的临床治疗提供依据。

参考文献

1. Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 63(3): 20-68.
2. Strain WD, Cos X, Prunte C. Considerations for management of patients with diabetic macular edema: Optimizing treatment outcomes and minimizing safety concerns through interdisciplinary collaboration[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 126(4): 1-9.
3. Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, et al. Treatment of diabetic macular edema[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(9): 68.
4. Derveniz N, Mikropoulou AM, Tranos P, et al. Ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema: a review of the current status, unmet needs, and emerging challenges[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(6): 1270-1282.
5. Koh A, Lai TYY, Wei WB, et al. Real-world effectiveness and safety of ranibizumab treatment in patients with and without polypoidal choroidal vasculopathy: twelve-month results from the LUMINOUS Study[J]. *Retina*, 2019. doi: 10.1097/IAE.0000000000002624.
6. Kim M, Kim SA, Park W. Intravitreal Dexamethasone Implant for Treatment of Sarcoidosis-Related Uveitis[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(8): 2137-2146.
7. Whitcup SM, Robinson MR. Development of a dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious posterior segment uveitis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1358: 1-12.
8. McCartney M, McCluskey P, Zagora S. Intravitreal dexamethasone implants for non-infectious uveitis[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 47(9): 1156-1163.
9. Ahn SJ, Joung J, Lee SH, et al. Intravitreal dexamethasone implant therapy for the treatment of cystoid macular Oedema due to hydroxychloroquine retinopathy: a case report and literature review[J]. *BMC ophthalmology*, 2018, 18(1): 310.
10. Bonfiglio V, Reibaldi M, Fallico M, et al. Widening use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2359-2372.
11. Thomas BJ, Yonekawa Y, Wolfe JD, et al. Contralateral eye-to-eye comparison of intravitreal ranibizumab and a sustained-release

- dexamethasone intravitreal implant in recalcitrant diabetic macular edema[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 1679-1684.
12. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology[J]. *Ophthalmologie*, 2017, 255(3): 463-473.
 13. Demircan A, Ozkaya A, Alkin Z, et al. Comparison of the effect of ranibizumab and dexamethasone implant on serous retinal detachment in diabetic macular edema[J]. *J Fr Ophthalmol*, 2018, 41(8): 733-738.
 14. Cakir A, Erden B, Bolukbasi S, et al. Comparison of the effect of ranibizumab and dexamethasone implant in diabetic macular edema with concurrent epiretinal membrane[J]. *J Fr Ophthalmol*, 2019, 42(7): 683-689.
 15. Sharma A, Bellala K, Dongre P, et al. Anti-VEGF versus dexamethasone implant (Ozurdex) for the management of Centre involved Diabetic Macular Edema (CiDME): a randomized study[J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(1): 67-72.
 16. Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, et al. Efficacy of the intravitreal sustained-release dexamethasone implant for diabetic macular edema refractory to anti-vascular endothelial growth factor therapy: meta-analysis and clinical implications[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017, 48(2): 160-166.
 17. Reibaldi M, Pulvirenti A, Avitabile T, et al. Pooled estimates of incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agent with and without topical antibiotic prophylaxis[J]. *Retina*, 2018, 38(1): 1-11.
 18. Kwon JW, Jee D, La TY. The association between myocardial infarction and intravitreal bevacizumab injection[J]. *Medicine*, 2018, 97(13): e0198.
 19. Dalvin LA, Starr MR, AbouChehade JE, et al. Association of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with risk of stroke, myocardial infarction, and death in patients with exudative age-related macular degeneration[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(5): 483-490.
 20. Chen YP, Wu AL, Chuang CC, et al. Factors influencing clinical outcomes in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal ranibizumab: comparison between responder and non-responder cases[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10952.
 21. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(12): 2453-2460.
 22. Lee JH, Park JY, Kim JS, et al. Rapid progression of cataract to mature stage after intravitreal dexamethasone implant injection: a case report[J]. *BMC ophthalmology*, 2019, 19(1): 1.
 23. Cakir A, Erden B, Bolukbasi S, et al. Dexamethasone implant as an adjuvant therapy to ranibizumab loading dose in persistent diabetic macular edema[J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(10): 2179-2185.
 24. Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant[J]. *Retina*, 2014, 34(4): 719-724.
 25. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)[J]. *Ophthalmologica*, 2017, 237(4): 185-222.
 26. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients[J]. *Retina*, 2011, 31(5): 915-923.
 27. Furino C, Boscia F, Recchimurzo N, et al. Intravitreal dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to vitrectomy for macular pucker[J]. *Retina*, 2014, 34(8): 1612-1616.
 28. Klamann A, Bottcher K, Ackermann P, et al. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of postoperative macular edema[J]. *Ophthalmologica*, 2016, 236(4): 181-185.
 29. Keilani C, Halalchi A, Wakpi Djeugue D, et al. Evaluation of best corrected visual acuity and central macular thickness after intravitreal dexamethasone implant injections in patients with Irvine-Gass syndrome: A retrospective study of six cases[J]. *Therapie*, 2016, 71(5): 457-465.

本文引用：陈敏华, 张小花, 谢青, 彭立. 地塞米松玻璃体内植入剂对比雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿的疗效及安全性的荟萃分析[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(3): 615-622. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.020

Cite this article as: CHEN Minhua, ZHANG Xiaohua, XIE Qing, PENG Li. Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant versus ranibizumab in diabetic macular edema: A Meta-analysis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(3): 615-622. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.020