

# Dal Retinal Ven Tıkanıklığında Anti-VEGF Tedavi

## *Branch Retinal Vein Occlusion in the Anti-VEGF Treatment*

*Ali Hakan DURUKAN<sup>1</sup>, Murat KÜÇÜKEVCİLİOĞLU<sup>2</sup>*

- 1- MD, Professor, Gulhane Military Medical Academy, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY  
DURUKAN A.H.,  
drahdurukan@yahoo.com
- 2- MD, Gulhane Military Medical Academy, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY  
KUCUKEVCILIOGLU M.,  
mkucukevcilioglu@gata.edu.tr

**Geliş Tarihi - Received:** 10.05.2015  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 26.05.2015  
*Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:95-99*

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:**  
MD Professor, Ali Hakan DURUKAN  
Gulhane Military Medical Academy,  
Department of Ophthalmology  
Etilik, 06018, Ankara/TURKEY

**Phone:** +90 312 304 58 63  
**E-Mail:** drahdurukan@yahoo.com

## ÖZ

Retina ven tıkanıklıklarının tıbbi tedavisi son yıllarda dramatik şekilde değişmiştir. İntraoküler steroid enjeksiyonu tedavisi ile başlayan süreç, anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ajanların göz içi enjeksiyonları ile zenginleşmiştir. Günümüzde anti-VEGF tedavi, retina ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemi tedavisinde uzun dönem etkinlik ve güvenilirliği ile birincil tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bu derlemede retina günlük pratiğinde sık kullanılan üç anti-VEGF ajanının (bevakizumab, ranibizumab ve aflibercept) dal retina ven tıkanıklığına maküla ödemindeki kullanımı güncel literatür ışığında özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Dal retina ven tıkanıklığı, maküla ödemi, anti-VEGF tedavi.

## ABSTRACT

Medical treatment of retinal vein occlusions has changed dramatically in recent years, which followed a course first started with intraocular steroid injections and then enriched with intraocular Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) injections. Anti-VEGF therapy has become the first line treatment option for macular edema secondary to retinal vein occlusions with its long-term efficacy and reliability. In this review the use of 3 Anti-VEGF agents (bevacizumab, ranibizumab and aflibercept) in branch retinal vein occlusion, which are commonly used in retina daily practice, will be summarized in light of the current literature.

**Key Words:** Branch retinal vein occlusion, macular edema, anti-VEGF therapy.

## GİRİŞ

Retinal ven tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra görme kaybına en çok sebep olan ikinci sıradaki retina damar hastalığıdır.<sup>1</sup> Santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), dal retinal ven tıkanıklığı (DRVT) ve hemiretinal ven tıkanıklığı olmak üzere üç tipi mevcuttur.<sup>2</sup> En sık görülen tipi %0.5-1.2 görülme sıklığına sahip ve santral retinal ven tıkanıklığına göre neredeyse üç kat daha sık görülen DRVT'dir. En sık olarak da %66 oranında üst temporal ven tıkanıklığı şeklinde karşımıza çıkmaktadır.<sup>3,4</sup> DRVT'de görme kaybı maküla ödemi veya neovaskülarizasyona sekonder vitre hemorajisi ve/veya neovasküler glokom nedeniyle olmaktadır. Bunun dışında retina dekolmanı, makroanevrizma veya retinal telenjektazi gelişimine bağlı da görme azlığı nadiren gelişebilir.

Şimdiye kadar birçok mekanizma ileri sürülmüş olsa da, retinal ven tıkanıklıklarının patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Maküler ödem oluşumunda son yıllarda venlerdeki fonksiyonel bir disregülasyonun rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. Venlerin sağlıklı fonksiyon görmesinde rolü olan iki faktör endotelin-1 ve VEGF'in, bu hastalarda üretiminin arttığı ortaya koyulmuştur. DRVT olan hastalarda sıkça bulunan aterosklerozis, doku hipoksisine yol açmakta ve hipoksik doku hipoksiyle uyarılan faktör 1 alfa'yı aktive etmektedir. Bu faktör, endotelin-1 ve VEGF salınımını arttırmaktadır. Sonuçta, endotel permeabilitesi artarak ve kan retina bariyeri yıkılarak maküler ödem meydana gelmektedir. Özellikle yüksek VEGF düzeylerinin, RVD'T'de maküler ödemin şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum VEGF'i, ven tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin tedavisinde hedef molekül haline getirmektedir.<sup>5</sup> Bu nedenle son yıllarda Anti-VEGF ajanların (ranibizumab, bevakizumab ve aflibercept) intraoküler enjeksiyonları steroidlerin önüne geçmiş ve birincil tedavi seçeneği haline gelmiştir.

## ANTI-VEGF TEDAVİ

### Ranibizumab (RNB)

Ranibizumab tüm VEGF-A izoformlarını nötralize eden insanlaştırılmış Fab parçasıdır. Bu ajan hem SRVT hem de DRVT'ye bağlı maküla ödeminde çok merkezli faz 3 çalışmalar (CRUISE ve BRAVO çalışmaları) sonrası ilk kez FDA onayı almış anti-VEGF'tir.<sup>6,7</sup>

**BRAVO Çalışması:** Dal retinal ven tıkanıklığını takiben maküler ödem gelişen hastalarda RNB enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğini araştıran çok merkezli, randomize, çift kör faz 3 klinik çalışmadır.<sup>7</sup> Çalışmanın ilk 6 aylık tedavi periyodunda hastalar aylık 0.3, 0.5 mg RNB veya sham enjeksiyonları almışlardır. İkinci 6 aylık gözlem periyodunda aylık pro re nata (PRN; gerektiğinde) tarzda enjeksiyonlar devam etmiştir. Bu dönemde sham grubuna 0.5 mg, diğer gruplara ilk periyotta aldıkları dozda RNB enjeksiyonu yapılmıştır. Gözlem periyodunda hastaların enjeksiyon alabilmeleri için önceden belirlenmiş fonksiyonel ve anatomik şartları sağlamaları gerekiyordu. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 20/40 veya daha az olan veya santral fovea kalınlığı (SFK) 250 mikron veya üzerinde olanlara enjeksiyon uygulanmıştı. Her iki periyotta da bir kez, 3. ve 9. aylardan itibaren olmak üzere kurtarıcı lazere izin verilmiştir. Kurtarıcı lazer için hemorajilerin emniyetli bir şekilde lazer uygulamasına izin verecek kadar temizlenmiş olması ve şu kriterlerin sağlanması gerekiyordu: EİDGK 20/40 veya daha az olması veya SFK 250 mikron veya üzerinde olması ve şimdiki vizitte 3 ay önceki vizite göre 5 harfin altında GK artışı ve 50 mikronun altında SFK azalması olması.

Başlangıçta hastaların ortalama 3.5 aylık bir ven tıkanıklığı hikayesi mevcuttu. Ortalama harf skoru tüm gözlerde benzer ve ortalama 54 harf civarında bulunmuştu. SFK her iki RNB kolunda sham'e göre hafifçe daha yüksekti. 6. ayda 0.5 mg RNB alan hastalar ortalama 18.3 harf, 0.3 mg alanlar 16.6 harf kazanmıştır. Sham grubunda kazanım 7.3 harfte kalmıştır. Böylece, RNB enjeksiyonu alan hastalarda ortalama görme keskinliğindeki artış oldukça anlamlı bulunmuştur. Sham'e göre ortalama kazanım 9 ve 11 harf civarında olmuştur. İkinci 6 aylık gözlem periyodunda, 0.3 ve 0.5 mg RNB enjeksiyonu alan hastaların görme kazanımı, PRN enjeksiyonlarla da sürdürülebilmştir.<sup>8</sup> Bu dönemde 0.5 mg PRN RNB enjeksiyonu alan sham grubunda da 12. ayda ortalama 12.1 harflik kazanım elde edilmiştir. On ikinci ayda da RNB kollarının ortalama harf kazanımı, sham/0.5 mg RNB grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Çalışma boyunca 15 harf ve üzeri kazanımı olan hastaların oranı gerek 6. ayda, gerekse 12. ayda her iki RNB grubunda, sham'e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

On ikinci ayda RNB gruplarında bu kazanımı yakalayan hasta oranları %60.3 ve %56'dır. On iki aylık dönemde kümülatif olarak bakıldığında 15 harf ve üzeri kazanım RNB 0.3 mg grubunda % 68 ve 0.5 mg grubunda % 71 oranındadır. Anatomik sonuçlara baktığımızda ise SFK'daki azalma RNB kollarında sham'le karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha anlamlıdır. On ikinci ayda da PRN tedavi ile SFK'daki azalma korunabilmiş ve 0.5 mg RNB grubu ile sham arasındaki fark halen anlamlı kalmaya devam etmiştir. Çalışmada 6. ve 12. ayda SFK 250 mikron ve altında olan hastaların oranı da tespit edilmiştir. İki yüz elli mikronun temel alınmasının nedeni, bu değerın kabaca normal fovea kalınlığının üst sınırı olmasıdır. Altıncı ayda RNB gruplarında hastaların % 91 ve % 84.7'sinde fovea kalınlığı 250 mikron veya altında bulunmuştur. Sham grubunda aynı oran % 45.5'te kalmıştır ve RNB ile sham arasındaki fark anlamlıdır. On ikinci ayda RNB gruplarının benzer oranları koruduğu tespit edilmiştir. VEGF inhibisyonu ile ilişkili ciddi sistemik yan etkilere bakıldığında her iki RNB grubunda da 6 olay rapor edilmiştir.

**HORIZON Çalışması:** HORIZON çalışması, BRAVO çalışmasının bir uzatmasıdır. Çalışma hem BRAVO, hem de CRUISE çalışmasını tamamlayan hastalardan oluşacak şekilde açık etiketli, tek kollu, çok merkezli uzatma çalışması olarak dizayn edilmiştir.<sup>9</sup> Birincil sonlanım noktasında oküler ve oküler olmayan yan etkilerin sıklık ve şiddetinin tespiti, ikincil sonlanım noktalarında fonksiyonel (EİDGK değişimi) ve anatomik (SFK değişimi) değişikliklerin tespiti hedeflenmiştir. BRAVO çalışmasını tamamlayan hastaların %85'i HORIZON çalışmasına dahil edilmiştir.

HORIZON çalışmasında hastalar 24 ay boyunca, üç ayda bir zorunlu olarak ya da gerektiğinde daha sık olarak değerlendirilmiş ve SFK 250 mikron ve üzerinde ise veya araştırmacı maküla ödeminin hastanın görme keskinliğini etkilediğini düşünüyorsa, 0.5 mg RNB enjeksiyonu uygulanmıştır. RVDI hastalarında görme keskinliği  $\leq 20/40$  ise ve görme kaybından maküla ödemi sorumluyorsa, hasta kurtarma lazer tedavisi için uygun kabul edilmiştir. Hastaların yaş, görme keskinliği ve SFK açısından başlangıç özellikleri her 3 grupta da birbirine benzer olarak bulunmuştur.

Fonksiyonel sonuçlarda, HORIZON çalışmasının 12. ayında görme keskinliği DRVT hastalarında stabil kalmıştır. Anatomik sonuçlara bakıldığında ise HORIZON çalışmasının 12. ayında SFK'de çalışma başlangıcına göre minimal bir artış gözlenmiştir. HORIZON çalışmasının 12. ayında 15 harf ve üzeri kazanımı olan hastaların oranı çalışma başlangıcına göre her 3 grupta da stabil bir seyir izlemiştir. Çalışmanın 12 ayı boyunca tüm gruplarda ortalama 2.1 RNB enjeksiyonuna ihtiyaç duyulmuştur. Oküler ciddi yan etkilerin oranı çalışmada oldukça düşük ve endoftalmi olgusuna hiç rastlanmamıştır. Arteriyel tromboembolik olay 6 tane bildirilmiştir. Ciddi sistemik yan etkilerin diğer endikasyonlar için yapılan RNB çalışmalarına benzer şekilde nadir olduğu tespit edilmiştir.

**RETAIN Çalışması:** BRAVO ve CRUISE çalışmasını tamamlamış ve daha sonra HORIZON çalışmasında takipleri yapılmış hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada daha önce RNB tedavisi uygulanan RVDI hastalarında daha uzun dönem sonuçların elde edilmesi amaçlanmıştır. Açık etiketli, çok merkezli ve tek kollu bir çalışma olarak dizayn edilmiştir.<sup>10</sup> Her vizitte HORIZON çalışmasındaki tedavi kriterlerine sadık kalınarak, retina içi sıvı varlığı ve görme keskinliği esas alınarak hastalar 0.5 mg RNB, scatter lazer veya kombinasyonu şeklinde tedavi almışlardır. BRAVO çalışması sonrası RETAIN çalışmasına alınan 34 DRVT hastasının 28'i çalışmayı tamamlamıştır. Bu 28 hastada BRAVO çalışmasının başlangıcından, 4. yılın sonuna kadar olan ortalama harf kazanımı 20.1 harf olmuştur ve bu kazanım BRAVO çalışmasının ilk sonlanım noktası olan 6. aydaki 18.6 harflik kazanımdan istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Yani 6. aydaki kazanım takip eden 3.5 yıllık sürede de korunabilmiştir. Son vizite, RETAIN çalışmasına dahil edilen 34 hastanın % 68.1'inde BRAVO çalışması başlangıcına göre 15 harf ve üstü kazanım görülmüştür. Anatomik sonuçlarda, BRAVO çalışmasının 6. ayında elde edilen SFK'deki azalmanın aynı şekilde takip eden 3.5 yıllık sürede de korunduğu tespit edilmiştir. RETAIN çalışmasına dahil edilen 34 hastanın %50'sinde maküla ödeminin çekildiği görülmüştür. Çalışmada maküla ödemi çekilmesi, son RNB enjeksiyonu sonrası en az 6 ay retina içi sıvı yokluğu olarak tanımlanmıştır. BRAVO çalışmasında yıllık ortalama 8 enjeksiyon sonrası, takip eden 3 yıllık dönemde (HORIZON ve RETAIN) yıllık ortalama 2.2 enjeksiyon gerekmiştir. Toplam 53 aylık takip döneminin ortalama enjeksiyon sayısı 14.8 olarak bulunmuştur.

**SHORE Çalışması:** SHORE çalışması, maküla ödemi olan RVT hastalarında devamlı aylık RNB enjeksiyonlarıyla, PRN enjeksiyonların karşılaştırıldığı bir faz 4 çalışmadır.<sup>11</sup> Çalışmaya RVT'ye ikincil maküla ödemi olan hastalar alınmış, hastalara 7 adet aylık RNB enjeksiyonu yapılmış ve bunu takiben görme keskinliği ve OKT stabilite kriterlerini sağlayanlar aylık ve PRN uygulama şeklinde 2 kola randomize edilmişlerdir. Stabilizasyon göstermeyen hastalarda aylık enjeksiyonlara devam edilmiştir.

Fonksiyonel sonuçlarda, çalışmadaki DRVT hastalarında 15. ayda aradaki fark istatistiki olarak anlamlı olmasa da PRN grubunun ortalama harf kazanımı, aylık enjeksiyon grubundan daha yüksek bulunmuştur. PRN grubu 15. aya ulaştığında değişken doz döneminde toplam enjeksiyon sayısı ortalama 3.8 enjeksiyon olarak bulunmuştur.

#### **Aflibercept (AFB)**

Aflibercept serbest VEGF molekülünü bağlayan tuzak reseptör olarak hareket eden küçük, çözünür VEGF reseptörüdür. SRVT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde GALILEO ve COPERNICUS faz 3 çalışmaları sonrası FDA onayı almıştır.<sup>12,13</sup> Ancak DRVT için yapılmış tek faz 3 çalışma mevcuttur.

**VIBRANT Çalışması:** Çift kör, aktif-kontrollü, randomize, faz 3 çalışmadır. Anti-VEGF tedavinin lazerle karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.<sup>14</sup> DRVT'ye ikincil maküla ödemi olan hastalar AFB enjeksiyonu ya da maküler lazer fotokoagülasyon kollarına randomize edilmişlerdir. AFB kolunda olan hastalar ilk 20 hafta ayda 1, 24. haftadan sonra 2 ayda 1 enjeksiyon almışlardır. Bu gruba önceden belirlenmiş şartları sağlamaları halinde kurtarma lazer tedavisine izin verilmiştir. Lazer kolundaki hastalar, 20. haftadan sonra kurtarma tedavisine ihtiyaç duyduklarında kurtarma AFB enjeksiyonuna izin verilmiştir.

Fonksiyonel sonuçlar açısından AFB grubunun lazer grubuna göre anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır. 24. haftada ortalama harf kazanımı AFB grubunda 17 iken lazer grubunda 6.9, 52. haftada ise AFB grubunda 17.1 iken lazer grubunda 12.2 olarak saptanmıştır. Anatomik sonuçlar açısından bakıldığında ise başlangıçta SFK azalmasının AFB grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu, ancak ikincil sonlanım noktasına yaklaşıldığında benzer olduğu görülmüştür.

24. haftada SFK'de ortalama azalma AFB grubunda 280.5 mikron, lazer grubunda 128 mikron; 52. haftada ise AFB grubunda 283.9 mikron, lazer grubunda 249.3 olarak bulunmuştur. Ortalama enjeksiyon sayısı AFB grubunda 9, lazer grubunda ise 20. haftadan sonra kurtarma tedavisine ihtiyaç duyanlarda 4.4 olarak bulunmuştur.

#### **Bevacizumab (BVZ)**

Bevacizumab tam uzunlukta, insanlaştırılmış, monoklonal VEGF antikorudur. İntraokuler kullanım için FDA onayı olmasa da çeşitli vaka serileri ven tıkanıklarına bağlı maküla ödeminin tedavisinde iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir.<sup>15,16</sup> Ancak, doz ve tedavi rejimi konusunda farklılıklar vardır ve en önemlisi uzun dönem sonuçları ve güvenilirliği konusunda sağlıklı bilgi yoktur. Hikichi ve arkadaşları iki yıllık açık etiketli, tek kollu prospektif bir çalışma yürütmüşlerdir.<sup>17</sup> 1.25 mg BVZ uygulamışlar ve gereken olgularda kurtarma lazerine izin vermişlerdir. Başlangıçtaki görme keskinliğine göre 1. yılda istatistiksel anlamlı bir iyileşme olduğunu ve bu iyileşmenin 2. yıla kadar sürdürülebildiğini göstermişlerdir. SFK azalmasının da benzer bir trend izlediği çalışmada gözlenmiştir. Birinci yıl ortalama enjeksiyon sayısı 2.6 iken 2. yılda 1.3 ve toplamda 3.8 olarak bulunmuştur.

#### **TARTIŞMA**

Artmış VEGF üretimi, RVT hastalarının çoğunda uzun dönemde önemli bir problemidir. Bu nedenle VEGF'in agresif bir şekilde baskılanması RVT'ye bağlı maküla ödemin tedavisinde temel teşkil etmektedir. Ancak, RNB ile olan deneyimler göstermiştir ki aylık sık başlangıç enjeksiyonları takiben, PRN enjeksiyon uygulamaları DRVT'ye ikincil maküla ödeminde belirgin azalma ve eşlik eden belirgin görme artışı sağlamaktadır. Diğer taraftan RVT hastalarının klinik çeşitliliği unutulmamalı, bireysel tedaviler göz önünde tutulmalıdır. Kronik veya cevapsız olgular halen tanımsızdır. Tedavinin ne zaman sonlandırılabilceği halen cevapsızdır. Cevapsız hastalarda ilave stratejilerin (lazer, steroid implantlar, kombinasyon tedavileri vb.) belirlenmesi gereklidir.

Öneriler: Tedaviye başlama açısından belirgin görme keskinliği sınırı yoktur. Çünkü görme iyi olsa bile kontrast duyarlılıkta azalma veya görme alanı kayıpları olabilir. Tedaviye en erken zamanda başlanmalıdır. Tedavi maksimum görme keskinliği elde edilene kadar OKT görüntülemesinin de yapıldığı aylık takiplerle yürütülmelidir ve gerektiğinde anjiyografi yapılmalıdır. Nükslerde enjeksiyon tekrarlanmalıdır. Grid lazerin anti-VEGF monoterapiye eklenmesinin ek katkı sağlayacağı yönünde net kanıt mevcut değildir. İskemik indeksi yüksek hastalarda (>10 disk çapı) periferik lazerin eklenmesi ek katkı sağlayabilir. Eğer lazer tedavisi uygulanacaksa önce anti-VEGF enjeksiyonunun yapılması gerekir.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Orth DH, Patz A. Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 1978;22:357-76.
2. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117:429-41.
3. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008;33:111-31.
4. Lim LL, Cheung N, Wang JJ et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1316-9.
5. Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J*. 2010;1:253-61.
6. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP et al. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-33.
7. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L et al. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-12.
8. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:1594-602.
9. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119: 802-9.
10. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J et al. RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab. *Ophthalmology* 2014;121:209-19.
11. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology* 2014;121:2432-42.
12. Ehlers JP, Spirn MJ, Lam A, et al. Combination intravitreal bevacizumab/panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in the treatment of neovascular glaucoma. *Retina* 2008;28:696-702.
13. Boyer D, Heier J, Brown DM et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012;119:1024-32.
14. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015;122:538-44.
15. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina* 2007;27:141-9.
16. Badalà F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:234-8.
17. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2014;98:195-9.