

Retina Ven Tıkanıklığında Yönetim ve Tedavi Protokolleri

Management and Treatment Protocols in Retinal Vein Occlusions

Ümit Übeyt İNAN¹, Sibel İNAN²

ÖZ

Retina ven tıkanıklığı sıklıkla sistemik hematomovasküler risk faktörlerinin etkisi ile retinadaki venöz dönüşün kesintiye uğramasına sekonder retinal kanamalar ve iskemik alanların ortaya çıkması ile beraber makulada gelişen ödem ve/veya makula iskemisi sonucu görsel kayıpların yaşandığı bir tablodur. Dal tıkanıklığı ve santral tıkanıklığın patogenez, oluşturduğu klinik tablo ve prognoz farklı olmakla beraber her ikisinde de görme kaybına yol açan ana sorun makula iskemisi eşlik etsin veya etmesin makula ödemidir. Makula ödemi tedavi edilir iken altta yatan iskemik tablonun oluşturacağı sorunlar göz ardı edilmemelidir. Makula ödeminin tedavisinde farmakolojik tedavi güncel tedavi yaklaşımıdır. Ven dal tıkanıklığında ortaya çıkan makula ödeminin tedavisinde lazer tedavisinden de gerektiğinde faydalanılması mümkündür. Farmakolojik tedavide en önemli ajanlar anti-VEGF ilaçlar ve kortikosteroidlerdir. Hastalık patogenezinde enflamasyon önemli yer tuttuğundan kortikosteroidler tedavide etkin ajanlardır. Kortikosteroidlerin her hastada kullanımını kısıtlayan en önemli etkileri glokom ve katarakta neden olan yan etkileridir. Ven tıkanıklığı patogenezinde VEGF yüksekliği de önemli yer tuttuğundan ortaya çıkan makula ödemi tablosunda VEGF blokajı yapan ilaçlar umut verici şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Mevcut anti-VEGF ajanların etki süreleri çok uzun olmadığından tekrarlanan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Anti-VEGF uygulamalarında farklı tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Sabit veya önceden belirlenmiş zaman aralıkları ile yapılan tedavi protokolleri proaktif yaklaşımlar olarak adlandırılırken, klinik tabloya göre tedavi devamının gerçekleştirildiği tedaviler reaktif yaklaşımlar olarak adlandırılır. Özellikle aylık sabit tedavilerin hasta ve klinikler için getirdiği yük nedeniyle modifiye proaktif tedaviler ve hastalık stabil hale gelinceye kadar aylık tedavi sonrası gerektiğince tedavi uygulanmasını içeren reaktif yaklaşımlar daha çok tercih edilir hale gelmektedir.

Anahtar Kelimeler: Retinal ven tıkanıklığı, tedavi, yönetim, Steroidler, Anti-VEGF ajanlar, Tedavi protokolleri.

- 1- M.D. Professor, Kocatepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Afyonkarahisar/TURKEY
İNAN U.U., uinan@aku.edu.tr
- 2- M.D. Asistant Professor, Kocatepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Afyonkarahisar/TURKEY
İNAN S.,

Geliş Tarihi - Received: 06.07.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 10.07.2015
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:107-118

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
M.D. Professor, Umit Ubeyt İNAN
Kocatepe University Faculty of Medicine, Department
of Ophthalmology, Afyonkarahisar/TURKEY

Phone: +90 532 324 88 89
E-Mail: uinan@aku.edu.tr

SUMMARY

Retinal vein occlusion is a clinical entity accompanied by visual acuity loss due to macular edema and/or macular ischemia developing synchronously with or after the retinal hemorrhages and retinal ischemia caused by interruption in venous blood flow usually with influence of systemic hematovascular risk factors. Main abnormality leading to visual loss is macular edema with or without macular ischemia in both branch retinal vein occlusion and central retinal vein occlusion, albeit their pathogenesis, clinical pictures and prognosis are relatively different. The pathologies that will be developed by underlying retinal ischemia should not be missed while focusing to and treating the macular edema. Pharmacotherapy is the current approach in the management of macular edema secondary to retinal vein occlusion. Laser therapy can also be utilized additionally if needed in the management of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Anti-VEGF agents and corticosteroids are the most important options in the pharmacotherapy. Because inflammation is involved in the pathogenesis of macular edema secondary to vein occlusion, corticosteroids are effective agents in the management. The most important adverse events limiting the use of corticosteroids in every case are potential development of steroid-induced glaucoma and cataract. Elevation of vitreous VEGF levels in retinal vein occlusion suggest that VEGF is an important factor in the pathogenesis of retinal vein occlusion, and VEGF-inhibiting agents have been promisingly used for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in recent years. Because duration of efficacy of current anti-VEGF agents is not so long, frequent applications are needed. Various treatment protocols have been suggested in the clinical applications of intravitreal anti-VEGF injection. Treatments performed with fixed or predetermined time intervals are defined as proactive protocols while the kinds of treatment which is performed according to clinical activity determined by final examination is defined as reactive protocols. Modified proactive protocols and reactive approaches including treat and observe or as need treatment protocols after the stabilization of macular edema after monthly injections are becoming more popular and preferable due to clinical and patient related burden raised by monthly-fixed protocols

Key Words: Retinal vein occlusion, treatment and management, steroids, anti-vegf agents, treatment protocols.

GİRİŞ

Retina Ven tıkanıklığı (RVT) prevalansının 10 binde 52 olgu veya kabaca 200 kişide 1 olgu şeklinde olduğu tahmin edilmektedir. Retinal ven dal tıkanıklığının prevalansı 10 binde 44, santral retinal ven tıkanıklığının prevalansı ise 10 binde 8 toplamda 10 binde 52 şeklindedir. Dünyadaki RVDT olgusunun 13.9 milyon ve SRVT olgusunun 2.5 milyon olduğu toplamda ise 16.4 milyon RVT olgusunun bulunduğu tahmin edilmektedir. Yıllık insidans ise RVDT için 10 binde 12 ve SRVT için 10 binde 3 veya 4 şeklinde bildirilmiştir. Dolayısı ile retinal ven tıkanıklığı olgularının %70'ini RVDT ve %30'unu SRVT oluşturmaktadır.¹⁻⁹ Retinal Ven tıkanıklığı için bir çok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar arasında hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, renal disfonksiyon, diyabet, ileri yaş, sigara kullanımı başlıcalarıdır. Oküler risk faktörleri olarak oküler hipertansiyon ve glokom ileri sürülmektedir. Yaş ayrımı yapılacak olursa 50 yaş üstünde hipertansiyon %64, hiperlipidemi %34, diyabet %4-15 ve idiyopatik veya diğer nedenler %21 olarak sıralanırken, 50 yaş altındakilerde hipertansiyon %25, hiperlipidemi %35, diyabet %3 ve idiyopatik veya diğer nedenler %40 risk oluşturmaktadır. Hipertansiyon görüldüğü gibi baskın ilişki oluşturmaktadır. Kontrolsüz HT aynı zamanda aynı ve diğer gözde tekrarlanan ven tıkanıklığı ile ilişkili bulunmuştur. Retinal ven tıkanıklığı tanısı konmuş ise özellikle genç yaş grubunda sistemik olarak araştırılması gereken diğer tablo hemofili durumlarıdır. Bunların arasında, antifosfolipit anti-kor sendromu, faktör V Leiden, hiperhomosisteinemi, protein C, protein S ve antitrombin 3 eksikliği, enflamasyon ile ilişkili vaskülitler (Behçet, PAN, sarkoidoz, Wegener, Goodpasture sendromu vd.) ilk başta araştırılması düşünülecek durumlarıdır. Öte yandan hafif-orta alkol kullanımı, yüksek eğitim düzeyi, düzenli egzersiz ve kadınlarda postmenapozal östrojen kullanımının RVT açısından düşük risk içerdiği bildirilmiştir. Retinal ven tıkanıklığında rutin olarak medikal araştırma istemek hastaların çoğu için endike değildir. Medikal araştırma, düzenli tıbbi bakım almayan yaşlı hastalarda, genç hastalarda, bilateral olgularda ve potansiyel tıbbi sorunları olduğu düşünülen hastalarda önerilebilir.¹⁻¹⁶

Retinal Ven tıkanıklığında doğal seyre bakılacak olursa görsel prognozun başlangıç görme keskinliği (GK) ile ilişkili olduğu görülmektedir. Santral RVT olgularında başlangıç görme 20/50 ile 20/200 arasında olanlarda %44 olgu aynı aralıkta kalırken %37 olguda GK daha da düşmektedir. Başlangıç görme 20/200 ve altında olanların %80'inde GK aynı veya daha kötü olmaktadır. Makula ödemi ne kadar uzun sürerse foveal hasar da o kadar fazla olmaktadır. Retinal ven dal tıkanıklığı olgularında ise zamanla bir miktar spontan düzelme izlense de görsel düzelme sınırlıdır ve makula ödeminde %18-40 arasında değişken düzeylerde rezolüsyon görülebilir. Yaklaşık 5 olgunun birinde 2 sıra ve üstü GK kaybı gelişir ve her 4 olgunun birinde GK 1/10'un altına düşer. Olguların %10'unda 3 yıl içinde diğer gözde de RVDT gelişmektedir. Makula ödeminin eşlik ettiği SRVT ve RVDT'nın görme ile ilişkili yaşam kalitesinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.¹⁷⁻²³

TEDAVİ

Retina ven tıkanıklığının temel olarak tedavisi modifiye edilebilir risk faktörlerinin saptanması ve medikal tedavisi ile görmeyi tehdit eden komplikasyonların saptanması ve yönetilmesine dayanmaktadır. Özellikle eşlik eden makula ödeminin tedavi yöntemlerinin gelişiminde RVT patogenezinin daha iyi anlaşılması önem kazanmaktadır. Retinal ven tıkanıklığının gelişmesi ile retinada hızlı bir şekilde VEGF-A upregülasyonu olmakta, daha sonra nöroretinada PEDF upregülasyonu olmaktadır. Nöroretina ve RPE'de akuaporin 1 ve 4 gibi iyonik kanallar aktive olmakta, aynı zamanda IL-1b ve IL-6 gibi sitokinler upregüle olmaktadır. Vitreus VEGF konsantrasyonunun RVDT olan gözlerde yaklaşık 8 misli ve SRVT olan gözlerde ise yaklaşık 33 misli arttığı gösterilmiştir. Yine RVT olan gözlerde başta IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-9, IL-10, IL-12, eotaksin, IP-10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2) ve MIP-1b gibi önemli kemokin ve sitokinlerin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Yine VEGF konsantrasyonunun IL-6, IL-8 ve MCP-1 gibi enflamatuvar markerler ile korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Mevcut bilinen patogenez mekanizmalarına bakıldığında özellikle RVT'na sekonder makula ödemi tedavisinde VEGF inhibitörü ve güçlü antiinflamatuvar özelliğe sahip kortikosteroidlerin ön plana çıkması şaşırtıcı değildir. Bununla beraber mevcut tedaviler tıkanıklığın patofizyolojisine yönelik olmayıp, oluşan sekellerin tedavisine yöneliktir.²⁴⁻⁴⁵

RETİNAL VEN TIKANIKLIĞINDA YAKLAŞIM

Retinal ven tıkanıklığına sekonder makula ödeminin tedavisine geçmeden önce tanı konulduğunda hastaya yaklaşım konusunda dikkate alınması gereken noktaların hatırlanması faydalı olacaktır. Retinal ven tıkanıklığı tanısı konulduğunda klinik muayene düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı, pupil reaksiyonu, biyomikroskopik ön ve arka segment muayenesi, gonioskopi yapılmalı ve renkli fundus fotoğrafı, flöresein anjiyografisi ve optik koherens tomografisi ile görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Retina dal tıkanıklığı ilk değerlendirilirken öncelikle perifer retinanın perfüze olup olmadığına bakılmalıdır. Periferi perfüze hastada görme keskinliğine bakılmalı ve görme keskinliğinde azalma yok ise veya hastanın görsel semptomu yok ise hasta ilk 3 ay aylık daha sonra ise 3 aylık aralar ile makula ödemi gelişimi açısından takip edilmelidir. Eğer hastada semptomatik görme keskinliği azalması söz konusu ise ve görsel semptomun makula ödeminin bağlı olduğu düşünülüyor ise makula ödemi tedavisi yapılmalıdır. Şu an için önerilen tedavi seçenekleri anti-VEGF ajanlar veya deksametazon implant uygulamasıdır. Yetersiz cevap durumunda grid lazer tedavisi eklenebilir. Grid lazer yapılacak ise tıkanıklık sonrası en az 3-6 ay beklenmesi, hemorajilerin çekilmiş olması ve görme keskinliğinin 0.5'in altına düşmüş hastalarda uygulanması önerilmektedir. Görmenin 1/10'un altına indiği ve 12 aydan daha uzun olgularda faydası sınırlıdır. Grid lazer uygulanacak ise hemen öncesinde flöresein anjiyografisi çekilerek sızdıran kapillerlerin ve makula iskemisinin tespiti önemli olup makula iskemisi faydasını sınırlar. Ayrıca kollateral damarlara tedaviden kaçınılmalıdır.

Perfüze RVDT'nın daha sonradan nonperfüze RVDT'na dönüşmesi de mümkündür. Eğer hastanın periferi perfüze değilse iskemik ven dal tıkanıklığına yönelik yaklaşım sergilenmelidir. Anjiyografik olarak 5 disk alanından daha geniş kapiller nonperfüzyon var ise RVDT, nonperfüze veya iskemik tip olarak sınıflandırılır. İskemik RVDT'nda da öncelikle makulanın perfüze olup olmadığına bakılmalıdır; makula perfüze ve makula ödemi var ise aynı şekilde anti-VEGF ajanlar veya deksametazon implant ile tedavisi yapılmalıdır. Tüm hemorajiler çekildikten sonra yapılacak bir flöresein anjiyografisi ile iskeminin sınırları ve büyüklüğü ortaya konmalıdır. Makula ödeminin azaltılması amacı ile perifer iskemik alana

Dolayısı ile SRVT'ndaki klinik bulguların belirgin bir sebebinin VEGF olduğu ve VEGF'in sadece tıkanıklığa sekonder sekel olarak yükselmediği hipotezi ileri sürülmüştür. Bu mekanizmaların ışığı altında retinal ven tıkanıklığı tedavisinde anti-VEGF ajanların kullanımı mantıklı gözükmemektedir. Mevcut randomize, kontrollü çalışmalar anti-VEGF tedavisinin görsel ve anatomik olarak başarılı olduğunu göstermiştir. Şu an için RVT'na sekonder makula ödemi tedavisi için onay almış ruhsatlı ajanlar arasında ranibizumab ve aflibercept yer almaktadır. Bevacizumab hem çok sayıda olgu serisi çalışmalarda hem de randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilmiş olmakla beraber göz için üretilmemiş olup, bu endikasyonda kullanımı halen ruhsatsız ve endikasyon dışı kalan ilaç konumundadır. Pegaptanib sodyum göz için üretilmiş selektif bir anti-VEGF ajandır ve etkinliği kısa süreli bir çalışmada gösterilmiş olup hem uzun süreli etkisi belli değildir hem de bu endikasyonu onaysızdır. Ranibizumab ve Aflibercept ile yapılan RVT çalışmalarında sistemik güvenlik profili önceki çalışmalar ile benzer bulunmuş olup, ilave güvenlik sorunu bildirilmemiştir.⁶¹⁻⁹⁰

Kortikosteroid Tedavisi

Triamsinolon: Çok sayıda olgu serisi çalışmalarında intravitreal triamsinolon (IVTA) enjeksiyonun RVT'ye sekonder makula ödeminde etkin olduğu bildirilmiştir. Etki sıklıkla geçici olmakta ve beraberinde göz içi basınç yüksekliği ve katarakt gibi yan etkileri getirmektedir. Triamsinolonun RVT'de etkisi ile ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışmada 1 mg veya 4 mg IVTA 4 ay ara ile uygulandığında 12. ayda RVDT olgularında standart tedavi kolu olan grid lazere kıyasla görsel faydası olmadığı, SRVT olgularında ise standart tedavi kolu olan gözleme kıyasla görsel olarak faydalı olduğu bildirilmiştir. Doz olarak 1 mg ve 4 mg benzer etki göstermiş olup 1mg daha güvenli bulunmuştur. Yan etki olarak katarakt ve GİB yüksekliği gözlenmiştir. Bu sonuçlar ile IVTA'nın RVDT'na sekonder makula ödeminde kullanımı önerilmemektedir. SRVT'na sekonder makula ödemindeki görsel faydası ise 1.2 harf kaybı ile sınırlı kalmıştır. Bu çalışmada ajan olarak 80mg/ml dozunda ve piyasada bulunan preparatlardan farklı formülasyon içeren Trivaris kullanılmıştır. Kenalog ve Trience kullanımını destekleyen randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.⁹¹⁻⁹³

Deksametazon İmplant: Yavaş salınım deksametazon implant (Ozurdex), RVT'na sekonder makula ödeminde etkin bulunmuş ve kullanımı onaylanmıştır. Sürekli salınım implant 0.7 mg deksametazon içermektedir. Altı ay etkisini devam ettirdiği ileri sürülmüştür ve onaylanmıştır. Maksimum görsel faydasını pik yaptığı 60. günde göstermektedir. Onaylanması sonrası yapılan klinik serilerde etkisinin bir çok olguda 3 veya 4 ay sürdüğü gösterilmiştir. Dolayısı ile RVT ile ilişkili makula ödemi, deksametazon ile tedavi edilecek ise bir çok olguda 6 aydan daha kısa sürede tedaviyi tekrarlamak gerekecektir. Oküler yan etki olarak katarakt ve GİB yüksekliği bildirilmiş olup, sistemik güvenlik profili iyidir. Etki süresi çok daha uzun olan flosinolon asetonid implant tedavisinde etkinlik 36 aya kadar sürebilir ancak yan etki profili daha yüksektir, henüz onaylanmamıştır ancak daha önce en az 3-6 ay steroid tedavisi almış olmasına rağmen göz içi basıncı yükselmemiş ve halen kronik seyirde bulunan hastalarda endikasyon dışı kullanım ile düşünülebilir.⁹⁴⁻¹⁰⁹

Deneysel Tedaviler: Retina ven tıkanıklıklarında onay almış veya günlük pratikte kullanılan tedavi yöntemleri dışında bir çok alternatif tedavi yöntemi denenmiştir. Sistemik hemodilüzyon özellikle bazı Avrupa ülkelerinde sıklıkla kullanılmakla beraber hem etkinliği kanıtlanmamış hem de sistemik bazı riskler içermesi nedeni ile yaygın kullanım bulmamıştır. Trombolitik tedavi olarak rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rTPA) hem sistemik hem intravitreal hem de direk damar içine kanülasyon ile denenmiştir. Santral retinal ven tıkanıklık olgularında lazer ile koryoretinal anastomoz uygulaması bazı olgularda başarılı olsa da hem genel başarı oranının yüksek olmaması ve deneyim gerektirmesi, hem de komplikasyonları nedeni ile kullanımı yayılmamıştır. Santral retinal ven tıkanıklığında radyal optik nörotomi (RON) ve RVDT olgularında arteriyovenöz kılıf dekompresyonu (Sheathotomy) ile başarılı sonuçlar içeren klinik seriler bildirilmişse de bu girişimler günlük pratiğe girmemiştir. Pars plana vitrektomi ile değişken sonuçlar verilmiştir ve yaygın kullanım alanı bulmamıştır. Vitrektomi intravitreal ajanların farmakokinetiğini değiştirdiğinden, daha sonra farmakoterapinin etki süresini azaltma riskini de içermektedir. Daha az invazif olan farmakoterapi yöntemi ile iyi sonuçlar elde edildiğinden yukarıdaki alternatif yöntemler, deneysel düzeyde kalmış olup, bilimsel çalışmalar dışında rutin kullanımı önerilmemektedir.¹¹⁰⁻¹²⁴

Lazer Tedavisi: Retinal ven dal tıkanıklığına sekonder makula ödeminin tedavisinde güncel farmakoterapi yöntemleri mevcut değil iken görmenin 0.5 ve altına düştüğü gözlerde grid lazer fotokoagülasyonun görme keskinliğinde 1.33 sıra artışa neden olduğu veya %65 oranında 2 sıra artışa neden olduğu doğal seyrinde ise 0.23 sıra artış veya %37 oranında 2 sıra artış olduğu gösterilmiştir. Anti-VEGF ajanlar ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda tedavi ve kontrol gruplarında grid lazer fotokoagülasyon tedavisine izin verilmiştir. Lazer fotokoagülasyon tedavisi anti-VEGF enjeksiyon sayısını azaltması mümkün olmakla beraber, görme artışına faydasının olmadığı görülmüştür. Farmakoterapi çağında grid lazerin önemi azalmış olmakla beraber tedaviye yanıtın zayıf olduğu seçilmiş olgularda, özellikle görme keskinliği 0.5 altında ise yardımcı tedavi seçeneği olarak elimizin altında durmaktadır. Santral retinal ven tıkanıklığında ise grid lazer tedavisinin OKT görüntülemenin henüz bulunmadığı dönemde flöreseinin sızıntısında azalmaya neden olduğu ancak görme keskinliğine katkısının bulunmadığı gösterilmiş ve dolayısı SRVT'nda grid lazer tedavisi önerilmemiştir. Bununla birlikte alt analizlerde genç yaş grupta muhtemel faydası üzerinde durulmuştur.¹²⁵⁻¹³⁴

TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Yukarıda bahsedildiği gibi RVT ile ilişkili makula ödeminde ruhsatlı ajanlar olarak karşımızda deksametazon implant ve anti-VEGF ilaçlar seçenek olarak durmaktadır. Hastanın yaşı, sistemik durumu, miyokart enfarktüsü veya serebrovasküler olay hikayesi, fakik veya psödofakik oluşu, glokom öyküsü veya steroid responder olup olmaması, eşlik eden diğer göz patolojileri, tedavi merkezine ulaşım, enjeksiyon tedavisine uyum ve sosyoekonomik durum gibi faktörleri göz önüne alarak tedavide hangi ajamı seçeceğimize karar verebiliriz. Deksametazon implant ile tedavi ederken pik etki 2. ayda oluşmakta ve çoğu olguda 3 veya 4 ay etki sürmektedir. Çok merkezli bir çalışmada ikinci ozurdex implant enjeksiyonu 3 ile 23 ay ortalama 5.9 ay sonra; üçüncü uygulama ise 3 ile 16 ay sonra ortalama 8.7 ay sonra yapılmıştır. Diğer çalışmalarda ilk ve ikinci ozurdex arası ortalama 3.2-5.5 ay olarak bildirilmiştir. Ozurdex ile tekrar tedavi üzerine standart bir kriter bulunmamakta olup tekrar enjeksiyon zamanlaması oldukça değişkendir.

Anti-VEGF tedavisi seçilecek ise tedaviye aylık enjeksiyonlar bazında başlanacağı için hastanın yeterince bilgilendirilmiş olması gereklidir. Hem ranibizumab hem de aflibercept ile yapılmış ve retinal ven tıkanıklığında ruhsat almalarını sağlamış randomize kontrollü çalışmalarında ilk 6 ay aylık enjeksiyon yapılmış ve daha sonra gerektiğinde tedavi protokolüne geçilmiş iken diğer randomize kontrollü çalışmalarında ilk 3 ay aylık enjeksiyon ve daha sonra gerektiğinde tedavi protokolünün uygulandığı tedavi şemalarına da yer verilmiştir. Anti-VEGF ajanların endike olduğu klinik durumlar içerisinde en iyi cevap verdiği tablonun RVT olduğu söylenebilir. Sorun kronik bir hastalıkta anti-VEGF etkinin geçici olmasıdır. Dolayısı ile ilk yıl aylık takipler ile makula ödemi nüksüne en az izin verecek şekilde tedavi uygulanması önemlidir. Önemli bir avantaj RVT tablosunda makula ödeminin öncelikli olarak iç retinal katları tutması ve makula iskemisi bulunmuyor ise tedaviye anatomik yanıt ile beraber görsel yanıtın çok iyi olmasıdır. Bununla beraber kronikleşen makula ödeminde dejeneratif kistlerin ortaya çıkması ve dış retinal katların da etkilenmesi ile tedaviye iyi anatomik cevap ile beraber görsel cevabın düşmesi olasıdır. Anti-VEGF tedavide yakın takip ve agresif tedavi ile zamanla tedavi sayısının azalması beklenir.

Tedavi protokolü olarak üzerinde konsensüs sağlanmış güncel bir rehber bulunmamakla ve mevcut tedavi protokollerinden herhangi birisini uygulamak mümkün olmakla beraber yakın zamanlarda yayınlanmış protokol önerilerine ilerideki satırlarda yer verilecektir. Anti-VEGF tedavi uygulamalarında proaktif ve reaktif yaklaşımlar söz konusudur. Proaktif yaklaşımlarda sabit tedavi zamanlaması söz konusu olup her takipte hastaya tedavi uygulanmaktadır. Proaktif yaklaşım içerisinde iki protokol bulunmaktadır. Bunlardan birincisi sabit doz veya fiks doz protokolü olup aylık, 2 aylık veya 3 aylık fiks doz uygulamalarını içerir. Aylık fiks doz uygulaması anti-VEGF'lerin farmakokinetik çalışmalarına dayanmaktadır. Monitorizasyon ve enjeksiyonun yapıldığı takipler arasında genellikle 4 hafta veya 8 hafta gibi sabit zaman aralığı bulunmaktadır. Aylık fiks doz protokolü pratik uygulamalarda genellikle başlangıç yükleme fazında kullanılmaktadır. İki aylık ve 3 aylık fiks doz protokolünün ise özellikle aflibercept ile tedavide sırasıyla yükleme sonrası ilk yıl ve ikinci yıl tedavisinde kullanılması mümkündür.

Aylık fiks doz protokolü pratik uygulamada diğer endikasyonlarda olduğu gibi tercih edilmemektedir. Sabit veya fiks doz protokolünde gereğinden fazla veya gereğinden az tedavi riski söz konusudur. Aylık sabit dozda bazı hastalarda gereğinden fazla, 2 veya 3 aylık fiks doz uygulamasında ise bazı hastalarda gereğinden az tedavi olasılığı vardır. Öte yandan özellikle aylık fiks doz rejiminde eksik tedavi etme ihtimali yoktur ve klinik sonuçları çok iyidir, düzenli tedavi şeması izlenir ve tekrar tedavi kararı verme sorunu yoktur. Bununla birlikte bu tedavi şeması rutin klinik uygulamada handikap oluşturmaktadır. Fiks doz protokolü tedavi ile ilgili risk veya istenmeyen etkileri ve maliyeti arttırır. Ayrıca hastalar makula kuru iken de tedavi edilir ve böyle bir durumda oküler veya sistemik istenmeyen etkiler daha üzücü olabilir. Uzatılmış aralıklarla fiks doz protokolünde tedavi boyunca bazı hastalarda makula ödeminde dalgalanmalar söz konusu olabilir.

Proaktif yaklaşımda diğer protokol ise tedavi et ve uzat protokolüdür. Tedavi et ve uzat protokolü aslında bireyselleştirilmiş proaktif bir yaklaşımdır. Tedavi et ve uzat protokolünde makula ödemi kayboluncaya kadar aylık tedavi yapılır ve bu arada minimum 3 doz aylık yükleme fazı enjeksiyonları yapılır. Makula kuruduktan sonra bir sonraki tedavi 2 hafta uzatılır, ve her takip muayenesinde makula kuru ise takip ve tedavi aralığı 2 hafta daha uzatılır. Bu uzatma periyodu 12 haftaya kadar çıkarılır ve daha sonra 12 haftada bir tedavi yapılır. Bu süreçte her takipte makula kuru olsa bile anti-VEGF enjeksiyonu yapılır. Eğer takipler sırasında makula ödemi nüksü ile karşılaşılır ise bir sonraki takip ve enjeksiyon zamanı 2 hafta kısaltılır. Tedavi et ve uzat protokolünün en önemli avantajı izlem sayısının azaltılması ve klinik yükünün hafifletilmesidir. Hastalar her kontrole geldiğinde tedavi de olacağı için ne zaman enjeksiyon yapılacağını bilirler ve tedaviye uyum artabilir. Ayrıca her takipte enjeksiyon yapıldığı için nükse daha az izin veriliyor ve makulanın daha çok kuru kalması sağlanıyor olabilir. Konumuz olmamakla beraber yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu endikasyonunda ilave yararlarından da bahsedilmektedir. Bununla beraber tedavi et ve uzat protokolünün dezavantajları da bulunmaktadır. Öncelikle değişken tedavi şeması bulunmaktadır ve takip ve tedavi aralığına kontrol muayenelerde karar verilmektedir. Her kontrol muayenesinde makula ödemi nüksü

olup olmadığına bakılarak tedavi süresinin uzatılacak ve kısaltılacağına karar vermek gerekmektedir. Tedavi şemasına göre takiplerde makula kuru olsa da tedavi etmek gerekmektedir ve bunun hastaya izah edilmesi gerekmektedir. Makula kuru iken oküler veya sistemik yan etkiler ile karşılaşılması hasta ve hekim için daha üzücü olabilir. Diğer protokolleri hastaya anlatmak daha kolay iken bu protokolü anlatmak daha zor olabilir. Ayrıca bu tedavi protokolünde bazı olgularda gereğinden fazla tedavi riski bulunmaktadır ve enjeksiyon sayısı çok azalmaz. Retina ven tıkanıklığına sekonder makula ödeminin özellikle Aflibercept ile tedavisinde tedavi et ve uzat protokolünün uygulanma eğilimi gelişmektedir. Tedavi et ve uzat protokolü diğer endikasyonları da dahil edecek olursak Avrupa kıtasında daha az ancak Amerika kıtasında daha sık uygulanmaktadır ve Ülkemizde de şimdiye kadar fazla tercih edilmemiştir.

Reaktif yaklaşımlar içerisinde ise gerektiğince tedavi edilmesi esasına dayanan iki protokol bulunmaktadır. Reaktif yaklaşımlar içinde en yaygın protokol tedavi et ve gözle (treat and observe) protokolü yani gerektiğince veya ihtiyaç olduğunda tedavi yapılması protokolüdür ve genellikle tüm dünyada Latince "Pro Re Nata" kelimelerinin kısaltılmışı olan PRN ile ifade edilir. Bu protokol bu makalede de kısaca PRN olarak ifade edilecektir. Bu tedavi rejiminde genellikle aylık takipler ve muayeneler yapılır ve muayenelerde eğer makula ödemi var ise enjeksiyon yapılır. Eğer ödem nüksü yoksa tedavi yapılmaz ve hasta 1 ay sonra kontrole çağrılır. Bu tedavi protokolünde her takipte hastalık aktivitesi olup olmadığına, konumuzla ilgili olarak bahsedecek olursak makulada ödem devamı veya nüksü olup olmadığına bakmak gerekir. Bunun için de tekrar tedavi kriteri uygulamak gerekir. Örneğin görme keskinliğinde belli oranda azalma oldu ise ve/veya makula kalınlığında bir önceki kontrole göre veya önceki en iyi ölçüme göre belli miktarda artma var ise tekrar tedavi kriterini karşıladığı düşünülerek enjeksiyon yapılır. Genellikle ilk 3 ay yapılan yükleme fazında aylık enjeksiyonlardan sonra PRN şemasına geçilir ve sabit aralıklar ile hasta görülür ve tedavi edip etmemeye karar verilir. Genellikle aylık takipler yapılır, ancak ikinci veya üçüncü yıllarda 2 ay veya 3 ay gibi uzatılmış sabit aralar ile PRN uygulamasına da geçilebilir ve buna hastalığın aktivitesi ve kullanılan anti-VEGF ajana göre karar verilebilir.

Gerektikçe tedavi protokolünün dezavantajları pratikte sıklıkla uygulandığı üzere aylık takip gerektirmesi ve klinik yükünün artması, hastanın ne zaman enjeksiyon yapılacağını bilmemesi ve özellikle de hasta takiplerini aksatır ise veya tekrar tedavi kriteri geniş tutulur ise gereğinden az tedavi riskinin bulunmasıdır. Avantajlı yönleri ise, gereğinden fazla tedavi riski yoktur veya minimaldir, düzenli izlem şeması vardır, ilaç enjeksiyonu minimal düzeyde yapılarak tedavi söz konusudur ve buna bağlı istenmeyen yan etki ihtimalleri diğer protokollere kıyasla daha düşüktür ve tedavi maliyeti de daha küçüktür.

Reaktif yaklaşımlar içerisinde diğer protokol ise hedefe yönelik tedavi protokolüdür. Hedefe yönelik protokolü de aslında bir PRN yöntemidir ve stabilizasyona dayalı PRN yöntemi olarak adlandırılabilir. Burada tedaviye başlandıktan sonra hastalık stabil olana kadar, yani RVT'na sekonder makula ödemi stabil olana kadar aylık enjeksiyon yapılır. Stabilizasyona karar verirken de ardışık son 3 takipte görme keskinliğinin artık artmıyor oluşu ve makula kalınlığının daha fazla incelmeyen oluşuna bakılır. Burada başlangıç ilk 3 aylık yükleme dozu sabittir, yani minimum aylık 3 doz yapılır ve daha sonra stabilizasyon kriteri gözetilir. Son 3 takipte artık daha fazla anatomik ve görsel düzelme sağlanmıyor ise tedavi askıya alınır ve hasta aylık takibe alınır. Maksimum GK elde edilip ardışık üç ay süresince stabil kalıncaya kadar aylık tedavi yapılır ve tedaviye ara verilebilecek olan ilk zamanlama noktası 3. aydır (4. vizi). Aylık takip muayenelerinde PRN şeması izlenerek, reaktivasyon olup olmadığına bakılır, yani görme keskinliğinde azalma olur ve/veya makula ödeminde nüks izleniyorsa tekrar tedavi kriterlerimizi karşılıyorsa aylık tedavi tekrar başlatılır. Burada tedaviyi tekrar askıya almak için tekrar stabilizasyon kriteri gözetilir, yani ardışık son 3 takipteki değerlendirmede daha fazla görsel ve anatomik düzelme yok ise stabil kabul edilip tedavi tekrar askıya alınır. Bunun için de takipler sırasında tekrar tedavi başlatıldığında en az ardışık 2 enjeksiyon yapılması gerekir. Klasik PRN yönteminde takipler sırasında reaktivasyon var iken enjeksiyon yapılır ve 1 ay sonra tekrar aktivasyona bakıldığında makula kuru ise tedavi yapılmaz ve 1 ay sonraki takip muayenesine çağrılır. Dolayısı ile hedefe yönelik tedavi veya stabilizasyona dayalı PRN protokolünde takiplerde her ödem nüksünde tedavi aylık bazda başlatılarak hastalık tekrar stabil oluncaya kadar devam ettirilir; bu da en az ardışık 2 enjeksiyon anlamına gelir.

Yani her tedavi sonrası makula her kurduğunda hemen tedavi askıya alınmaz ve stabilizasyon gözetilerek tedavi askıya alınır. Hedefe yönelik tedavinin avantajları PRN ile benzerdir ancak PRN'e göre daha iyi stabilizasyon sağlanabilir, düzenli izlem şeması vardır. Dezavantajı olarak PRN'deki gibi aylık bazda sık takip gerektirir ve hasta ne zaman enjeksiyon yapılacağını bilmez; PRN'deki gibi tekrar tedavi kriterine karar vermek gerekir ve ilaveten de stabilizasyona karar vermek gerekir. Bu yöntem ile hem gerektikçe tedavi yapılır hem de ek sık tedavi riski ortadan kaldırılır veya minimize edilir, daha az tedavi ile takipler sırasında daha iyi stabilizasyon sağlanır, nüks sayısı ve dalgalanmalar azalır.¹³⁵⁻⁴⁴

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Barnett EM, Fantin A, Wilson BS, et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group. The incidence of retinal vein occlusion in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2010;117:484-8.
2. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al; International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117:313-9.e1.
3. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, et al. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 2013;33:901-10.
4. Epstein D, Kvanta A, Lindqvist PG. Seasonality and incidence of central retinal vein occlusion in sweden: a 6-year study. *Ophthalmic Epidemiol* 2015;22:94-7.
5. Jonas J, Paques M, Monés J, et al. Retinal vein occlusions. *Dev Ophthalmol* 2010;47:111-35.
6. Buehl W, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. Retinal vein occlusions. *Dev Ophthalmol* 2010;46:54-72.
7. MacDonald D. The ABCs of RVO: a review of retinal venous occlusion. *Clin Exp Optom* 2014;97:311-23.
8. London NJ, Brown G. Update and review of central retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:159-65.
9. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol* 2011;56:281-99.
10. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res* 2014;41:1-25.
11. Hayreh SS, Zimmerman MB. Branch retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:13-22.
12. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol* 2014;2014:724780.
13. Kaderli B, Kaderli AA, Gullulu S et al. Myocardial performance is impaired in patients with branch retinal vein occlusion. *J Int Med Res* 2015;43:33-41.

14. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, et al. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. *Ophthalmology* 2014;121:1939-48.
15. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996;114:545-54.
16. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993;116:286-96.
17. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
18. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1094-101.
19. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1113-1123.
20. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011;118:119-133.e1-2.
21. Decroos FC, Fekrat S. The natural history of retinal vein occlusion: what do we really know? *Am J Ophthalmol* 2011;151:739-741.e2.
22. Laouri M, Chen E, Looman M, et al. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)* 2011;25:981-8.
23. Awdeh RM, Elsing SH, Deramo VA, et al. Vision-related quality of life in persons with unilateral branch retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Br J Ophthalmol* 2010;94:319-23.
24. Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:256-63.
25. Noma H, Funatsu H, Harino S, et al. Vitreous inflammatory factors in macular edema with central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:248-55.
26. Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:160-5.
27. Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Aqueous humor levels of vasoactive molecules correlate with vitreous levels and macular edema in central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20:402-9.
28. Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:669-677.
29. Lee WJ, Kang MH, Seong M, et al. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1426-30.
30. Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1122-8.
31. Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:432685.
32. Noma H, Mimura T, Shimada K. Role of inflammation in previously untreated macular edema with branch retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:67.
33. Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal non-perfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1783-9.
34. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, et al. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013;120:795-802.
35. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1886-94.
36. Ford JA, Clar C, Lois N, et al. Treatments for macular oedema following central retinal vein occlusion: systematic review. *BMJ Open*. 2014;4:e004120.
37. Glanville J, Patterson J, McCool R, et al. Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:7.
38. Chatziralli IP, Jaulim A, Peponis VG, et al. Branch retinal vein occlusion: treatment modalities: an update of the literature. *Semin Ophthalmol*. 2014;29:85-107.
39. Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, et al. Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e78538.
40. Scott IU. Management of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1314-6.
41. Channa R, Smith M, Campochiaro PA. Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:705-13.
42. Lattanzio R, Torres Gimeno A, Battaglia Parodi M, et al. Retinal vein occlusion: current treatment. *Ophthalmologica* 2011;225:135-43.
43. Querques G, Triolo G, Casalino G, et al. Retinal venous occlusions: diagnosis and choice of treatments. *Ophthalmic Res* 2013;49:215-22.
44. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol* 2010;4:809-16.
45. Ilhan A, Tas A, Yolcu U, et al. Pharmacotherapy for treatment of retinal vein occlusion. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:447-8.
46. Sarao V, Bertoli F, Veritti D, et al. Pharmacotherapy for treatment of retinal vein occlusion. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2373-84.
47. The Royal College of Ophthalmologists. Interim guidelines for management of retinal vein occlusion. 2010. Available at <http://www.rcophth.ac.uk>.
48. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of retinal vein occlusion--consensus document. *Ophthalmologica*. 2011;226:4-28.
49. Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina*. 2012;32:1553-65.
50. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology*. 1995;102:1434-44.

51. Brown DM, Wykoff CC, Wong TP, et al. RAVE Study Group. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina*. 2014;34:1728-35.
52. Spaide RF. Prospective study of peripheral panretinal photocoagulation of areas of nonperfusion in central retinal vein occlusion. *Retina* 2013;33:56-62.
53. Singer M, Tan CS, Bell D, et al. Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion. *Retina* 2014;34:1736-42.
54. Singer MA, Tan CS, Surapaneni KR, et al. Targeted photocoagulation of peripheral ischemia to treat rebound edema. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:337-41.
55. Rehak M, Tilgner E, Franke A, et al. Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:745-52.
56. Sophie R, Hafiz G, Scott AW, et al. Long-term outcomes in ranibizumab-treated patients with retinal vein occlusion; the role of progression of retinal nonperfusion. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:693-705.
57. Tan CS, Lim LW, Singer M, et al. Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion. Results of a proof of concept study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1689-90.
58. Spaide RF. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina* 2011;31:829-37.
59. Yeh S, Kim SJ, Ho AC, et al. Therapies for macular edema associated with central retinal vein occlusion: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015;122:769-78.
60. Ford JA, Shyangdan D, Uthman OA, et al. Drug treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4:e005292.
61. Brand CS. Management of retinal vascular diseases: a patient-centric approach. *Eye (Lond)*. 2012;26 Suppl 2:S1-16.
62. Campochiaro PA. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusions. *Ophthalmologica*. 2012;227 Suppl 1:30-5.
63. Huang P, Niu W, Ni Z, et al. A meta-analysis of anti-vascular endothelial growth factor remedy for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *PLoS One*. 2013;8:e82454.
64. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: results of the Pan American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina*. 2009;29:1396-403.
65. Januschowski K, Dimopoulos S, Szurman P, et al. Bevacizumab Study Group Venous Occlusion, Meyer CH, Szurman GB. Injection scheme for intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema due to central retinal vein occlusion: results of a multicenter study. *Acta Ophthalmol*. 2015 Jan 25. doi: 10.1111/aos.12600.
66. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results of the pan American collaborative retina study group at 24 months. *Retina*. 2010;30:1002-11.
67. Zhang H, Liu ZL, Sun P, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: eighteen-month results of a prospective trial. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27:615-21.
68. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, et al. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology*. 2012;119:2587-91.
69. Ito Y, Saishin Y, Sawada O, et al. Comparison of single injection and three monthly injections of intravitreal bevacizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:175-80.
70. Narayanan R, Panchal B, Das T, et al, on behalf of MARVEL study group. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol* 2015;0:1-6.
71. Varma R, Bressler NM, Suñer I, et al. BRAVO and CRUISE Study Groups. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: results from the BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology*. 2012;119:2108-18.
72. Taylor M, Serbetci E, Ferreira A, et al. A United Kingdom-based economic evaluation of ranibizumab for patients with retinal vein occlusion (RVO). *J Med Econ*. 2014;17:423-34.
73. Campochiaro PA, Hafiz G, Channa R, et al. Antagonism of vascular endothelial growth factor for macular edema caused by retinal vein occlusions: two-year outcomes. *Ophthalmology*. 2010;117:2387-2394.e1-5.
74. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118:2041-9.
75. Thach AB, Yau L, Hoang C, et al. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology*. 2014;121:1059-66.
76. Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. *Am J Ophthalmol* 2010;150:310-4.
77. Wolf-Schnurrbusch UE, Ghanem R, Rothenbuehler SP, et al. Predictors of short-term visual outcome after anti-VEGF therapy of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:3334-7.
78. 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.
79. 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.
80. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, et al. Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013;120:1057-63.
81. 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.

82. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014;121:209-19.
83. Ogura Y, Roider J, Korobelnik JF, et al. GALILEO Study Group. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1032-8.
84. Călugăru D, Călugăru M. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 18-Month Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:607-8.
85. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2014;121:1414-20.
86. 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
87. Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley K, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 1;5:CD007325.
88. Eadie JA, Ip MS, Kulkarni AD. Response to aflibercept as secondary therapy in patients with persistent retinal edema due to central retinal vein occlusion initially treated with bevacizumab or ranibizumab. *Retina*. 2014;34:2439-43.
89. Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149:147-54.
90. Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Adamis AP, et al. Pegaptanib in Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2009;127:374-80.
91. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
92. Apte RS. SCOREing in retinal venous occlusive disease. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1203-4.
93. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-14.
94. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-1146.
95. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011;118:2453-60.
96. Shaikh AH, Petersen MR, Sisk RA, et al. Comparative effectiveness of the dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2013;44:28-33.
97. Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, et al. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology* 2012;119:1190-8.
98. Querques L, Querques G, Lattanzio R, et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2013;229:21-5.
99. Matonti F, Meyer F, Guigou S, et al. Ozurdex in the management of the macular edema following retinal vein occlusion in clinical practice. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e584-6.
100. Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1040-4.
101. Shaikh AH, Petersen MR, Sisk RA, et al. Comparative effectiveness of the dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44:28-33.
102. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, et al. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2013;27:65-71.
103. Thom HH, Capkun G, Nixon RM, et al. Indirect comparisons of ranibizumab and dexamethasone in macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:140.
104. Schmitz K, Maier M, Clemens CR, et al. German Retinal Vein Occlusion Group. [Reliability and safety of intravitreal Ozurdex injections. The ZERO study]. *Ophthalmologie* 2014 ;111:44-52.
105. Capone A Jr, Singer MA, Dodwell DG, et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *Retina* 2014;34:342-51.
106. Coscas G, Augustin A, Bandello F, et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:1-9.
107. Mathew R, Pearce E, Muniraju R, et al. Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: retreatment strategy (OCTOME Report 1). *Eye (Lond)* 2014;28:318-26.
108. Chiquet C, Dupuy C, Bron AM, et al. Intravitreal dexamethasone implant versus anti-VEGF injection for treatment-naïve patients with retinal vein occlusion and macular edema: a 12-month follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 Feb 12.
109. Jain N, Stinnett SS, Jaffe GJ. Prospective study of a fluocinolone acetonide implant for chronic macular edema from central retinal vein occlusion: thirty-six-month results. *Ophthalmology* 2012;119:132-7.
110. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of anti-platelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology* 2011;118:1603-11.
111. Tagami M, Kusuhara S, Imai H, et al. Impact of intravitreal injection of tissue plasminogen activator on full-field electroretinogram in patients with macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2011;226:81-6.
112. Udaondo P, Díaz-Llopis M, García-Delpech S, et al. Intravitreal plasmin without vitrectomy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2011;129:283-7.

113. Kreutzer TC, Wolf A, Dirisamer M, et al. Intravitreal ranibizumab versus isovolemic hemodilution in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Ophthalmologica* 2015;233:8-17.
114. Kadonosono K, Yamane S, Arakawa A, et al. Endovascular cannulation with a microneedle for central retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:783-6.
115. Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, Larson E. Three treatments for macular edema because of branch retinal vein occlusion: intravitreal bevacizumab or tissue plasminogen activator, and vitrectomy. *Retina* 2012;32:520-9.
116. Okunuki Y, Usui Y, Katai N, et al. Relation of intraocular concentrations of inflammatory factors and improvement of macular edema after vitrectomy in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2011;151:610-616.
117. McAllister IL, Gillies ME, Smithies LA, et al. The central retinal vein bypass study: a trial of laser-induced chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:954-65.
118. McAllister IL, Gillies ME, Smithies LA, et al. Factors promoting success and influencing complications in laser-induced central vein bypass. *Ophthalmology* 2012;119:2579-86.
119. Shen LJ, Chen YQ, Cheng D, et al. In Vivo Retinal Vein Bypass Surgery in a Porcine Model. *Curr Eye Res* 2014 Dec 30:1-9.
120. Yamamoto T, Kamei M, Sakaguchi H, et al. Comparison of surgical treatments for central retinal vein occlusion; RON vs. cannulation of tissue plasminogen activator into the retinal vein. *Retina* 2009;29:1167-74.
121. Aggermann T, Brunner S, Krebs I, et al; ROVO Study Group. A prospective, randomised, multicenter trial for surgical treatment of central retinal vein occlusion: results of the Radial Optic Neurotomy for Central Vein Occlusion (ROVO) study group. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1065-72.
122. Park DH, Kim IT. Long-term effects of vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 2010;30:117-24.
123. Sato S, Inoue M, Yamane S, et al. Outcomes of microincision vitrectomy surgery with internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2015;9:439-44.
124. Adelman RA, Parnes AJ, Bopp S, et al. Strategy for the Management of Macular Edema in Retinal Vein Occlusion: The European Vitreo Retinal Society Macular Edema Study. *Biomed Res Int* 2015;2015:870987.
125. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology*. 1995;102:1425-33.
126. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986;104:34-41.
127. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
128. Shah AM, Bressler NM, Jampol LM. Does laser still have a role in the management of retinal vascular and neovascular diseases? *Am J Ophthalmol*. 2011;152:332-339.
129. Leitritz MA, Gelissen F, Ziemssen F, et al. Grid laser photocoagulation for macular oedema due to branch retinal vein occlusion in the age of bevacizumab? Results of a prospective study with crossover design. *Br J Ophthalmol* 2013;97:215-9.
130. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014;157:237-247.
131. Parodi MB, Iacono P, Bandello F. Subthreshold grid laser versus intravitreal bevacizumab as second-line therapy for macular edema in branch retinal vein occlusion recurring after conventional grid laser treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Nov 11.
132. Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S, et al. Subthreshold Micropulse Photocoagulation for Persistent Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion including Best-Corrected Visual Acuity Greater Than 20/40. *J Ophthalmol*. 2014;2014:251257.
133. Pichi F, Specchia C, Vitale L, et al. Combination therapy with dexamethasone intravitreal implant and macular grid laser in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014;157:607-15.e1.
134. Schneider EW, Mruthyunjaya P, Hariprasad SM. Combination therapy for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44:434-8.
135. Bressler NM, Schachat AP. Management of macular edema from retinal vein occlusions: you can never have too many choices. *Ophthalmology*. 2010;117:1061-3.
136. Zhang Y, Yao Z, Kaila N, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab after intravitreal administration in patients with retinal vein occlusion or diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2237-46.
137. Lotery AJ, Regnier S. Patterns of ranibizumab and aflibercept treatment of central retinal vein occlusion in routine clinical practice in the USA. *Eye (Lond)*. 2015;29:380-7.
138. Papadia M, Misteli M, Jeannin B, et al. The influence of anti-VEGF therapy on present day management of macular edema due to BRVO and CRVO: a longitudinal analysis on visual function, injection time interval and complications. *Int Ophthalmol*. 2014;34:1193-201.
139. Kiss S, Liu Y, Brown J, et al. Clinical utilization of anti-vascular endothelial growth-factor agents and patient monitoring in retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1611-21.
140. Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, et al. Initial dose of three monthly intravitreal injections versus PRN intravitreal injections of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Biomed Res Int*. 2013;2013:209735.
141. Haller JA. Current anti-vascular endothelial growth factor dosing regimens: benefits and burden. *Ophthalmology*. 2013;120:3-7.
142. Rush RB, Simunovic MP, Aragon AV 2nd, et al. Treat-and-extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45:212-6.
143. Zhou S, Gao J, Xu X. Antivascular endothelial growth factors in the treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2014;42:637-49.
144. Gerding H, Monés J, Tadayoni R, et al. Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:297-304.