

Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Makula Ödemini Tedavisinde İntravitreal Bevacizumab (Avastin®) Enjeksiyonunun Etkinliği*

Efficacy of Intravitreal Bevacizumab Injection for the Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion

Volkan EKEN¹, Figen BATIOĞLU², Emin ÖZMERT², Rahmi DUMAN¹

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Retina ven tıkanıklığına (RVT) bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab (Avastin®) enjeksiyonunun görme keskinliği ve anatomik sonuçlarının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi olan ve intravitreal bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml) enjeksiyonu yapılan 22 olgunun 23 gözü retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Olguların enjeksiyon öncesinde ve sonrası 1., 3. ve 6. ayda logMAR görme keskinliği, biyomikroskopi bulguları, göz içi basıncı ve optik koherens tomografi (OKT) sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaşları 60.2 (36-83) yıl olan 22 olgunun 23 gözü çalışmaya dahil edildi. 12 gözde santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), 11 gözde ven dal tıkanıklığı (VDT) mevcuttu. Görme keskinliği enjeksiyon öncesi ortalama 1.11±0.5 logMAR iken 1. ayda 0.87±0.6, 3. ayda 0.86±0.6, 6. ayda ise 0.77±0.6 idi ve görme keskinliğinde tedavi öncesine göre tüm takip dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05, paired t testi). Bu anlamlılık SRVT ve VDT grupları ayrı olarak değerlendirildiğinde de mevcuttu (p<0.05, paired t testi). Tedavi sonrası görme keskinliğinde 8 gözde 2 sıra ve üstü artış, 8 gözde 2 sıra altında artış izlenirken 1 gözde görme keskinliğinde azalma oldu ve 6 gözde değişiklik izlenmedi. Enjeksiyonları sonrası yapılan OKT sonucunda 10 gözde makula ödemi görülmezken, 12 gözde makula ödeminde enjeksiyon öncesine göre azalma ve 1 gözde ise ödemin devam ettiği gözlemlendi. Ortalama takip süresi 7.32 aydı ve bu sürede ortalama enjeksiyon sayısı 1.43 idi. Uygulamaya bağlı lokal yada sistemik komplikasyon görülmedi.

Sonuç: Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödemi gelişen olgularda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası erken dönemde makula ödemi azalmakta ve görme keskinliği korunmaktadır. Ancak bu anatomik ve fonksiyonel düzelmenin sürekliliğinin gösterilmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, VEGF, retina ven tıkanıklığı, makula ödemi, intravitreal.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the functional and anatomical results after intravitreal bevacizumab injection in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion.

Material and Methods: Twenty-three eyes of 22 patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion were treated with intravitreal bevacizumab injections (1.25 mg/0.05 ml) and enrolled in the study. These patients were evaluated with logMAR visual acuity, biomicroscopy, intraocular pressure, and optical coherence tomography results before and 1, 3, and 6 months after injection.

Results: Twenty-three eyes of 22 patients with a mean age of 60.2 years (36-83) were enrolled in the study. Of the patients, 12 had central retinal vein occlusion and 11 had branch retinal vein occlusion. The mean logMAR visual acuity was 1.11±0.5 before the injection, and it was 0.87±0.6, 0.86±0.6, and 0.77±0.6 at 1, 3, and 6 months, respectively. There was a statistically significant visual acuity improvement during follow-up (p<0.05, paired t test) in separate groups as well. After treatment, visual acuity improved 2 or more lines in 8 eyes, less than 2 lines in 8 eyes, decreased in 1 eye, and there was no change in 6 eyes. Optical coherence tomography scans revealed that macular edema disappeared in 10 eyes, decreased in 12 eyes, and continued in 1 eye when compared with the baseline examinations. Mean follow-up was 7.32 months and mean number of injections during this period was 1.43 for these patients.

Conclusion: In the short term, macular edema decreased and visual acuity increased after intravitreal injection of bevacizumab. However, long-term studies are needed to determine the permanency of this anatomical and functional recovery.

Key Words: Bevacizumab, VEGF, retinal vein occlusion, macular edema, intravitreal.

Ret-Vit 2009;17:171-175

Geliş Tarihi : 13/02/2009

Kabul Tarihi : 13/07/2009

Received : February 013, 2009

Accepted : July 13, 2009

* Bu çalışma TOD 42. Ulusal Kongresi'ne sunulmuştur.
1- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Asist. Dr.
2- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Prof. Dr.

1- M.D., Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
EKEN V., volkaneken@gmail.com
DUMAN R.,
2- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
BATIOĞLU F., fbatioglu@gmail.com
ÖZMERT E., eozmert@superonline.com

Correspondence: M.D. Volkan EKEN
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Retina ven tıkanıklığında (RVT) görme kaybının önemli bir nedeni olan makula ödemi, olguların %60'ında rapor edilmiştir.¹ Ven dal tıkanıklığına (VDT) bağlı makula ödemi tedavisinde grid laser fotokoagülasyon kullanımının etkin bir tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir.² Ancak bu tedavi seçeneğinin santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) tedavisinde önerilmemesi, iatrojenik parasantral skotom oluşturma riski ve bazı gözlerin tedaviye dirençli oluşu grid laser uygulamasını sınırlandıran faktörlerdir.³ Son yıllarda ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi tedavisinde bir takım cerrahi yaklaşımlar tanımlanmıştır; yapılan çalışmalarda bu yöntemlerin seçilmiş vakalarda etkin olduğu görülmesine karşın yararları ve komplikasyonları ile ilgili kontrollü çalışmalar henüz yapılmamıştır.⁴⁻⁶ İntravitreal kortikosteroid enjeksiyonu minimal girişimsel bir yöntem olarak tedavide oldukça sık olarak kullanılmış ancak ümit verici tedavi sonuçları elde edilmesine karşın kortikosteroidlere bağlı yan etkiler nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır.⁷

Retina ven tıkanıklığı, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) göz içinde değişen oranlarda artışına yol açmaktadır.⁸ VEGF bir vasküler geçirgenlik faktörüdür ve vasküler fenestrasyonu artırarak damar interstiyumunda protein birikimi ile ortaya çıkan anjiogenez yol açmaktadır.⁹ Ayrıca artmış VEGF düzeyleri makula ödemeine yol açmaktadır.¹⁰ VEGF aynı zamanda yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve diyabetik retinopatide neovaskülerizasyon gelişiminden sorumlu en önemli anjiogjenik uyarandır.^{11,12} Bu nedenle retinal neovaskülerizasyon, koroidal neovaskülerizasyon ve makula ödemi tedavisinde VEGF'ye bağlanarak aktivitesini inhibe eden anti-VEGF ajanlar kullanılmaya başlanmıştır.

Vasküler endotelial büyüme faktörünün artmış damar geçirgenliğine yol açarak ven tıkanıklığına bağlı

Tablo 1: Olguların çalışmaya dahil edilme ve edilme kriterleri:

Dahil edilme kriterleri:

İskemik olmayan RVT varlığı
En az 6 ay izlem süresi olması
Enjeksiyon için olguların onamının alınmış olması
İris/retina/disk neovaskülerizasyonu olmaması
Görme keskinliğinin en az ışık hissi düzeyinde olması

Dahil edilmeme kriterleri:

İskemik RVT varlığı
İris/retina/disk neovaskülerizasyonu varlığı
Daha önce lazer fotokoagülasyon uygulanması
Daha önce vitreoretinal cerrahi uygulanması
Daha önce intravitreal triamsinolon veya anti-VEGF uygulanması
Becacizumab kullanımına karşı kontrendikasyon varlığı

RVT: Retina ven tıkanıklığı;

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörünün.

makula ödemi gelişimi patogenezinde önemli role sahip olduğu anlaşıldıktan sonra VEGF'nin tüm biyolojik aktif formlarını inhibe eden ve bir insan monoklonal antikorunu olan bevacizumab intravitreal uygulama yolu ile RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.^{13,14}

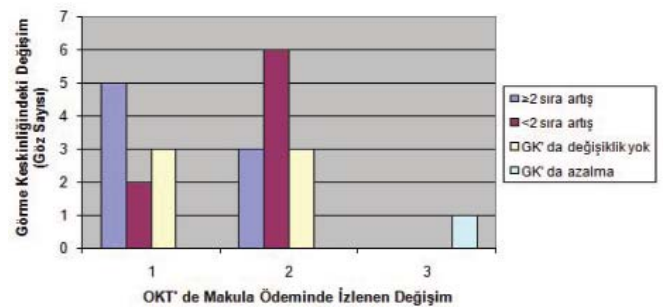
Çalışmamızın amacı, RVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde VEGF inhibitörü bevacizumab'ın intravitreal enjeksiyonu sonrası görme keskinliği ve anatomik sonuçlarının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Santral retinal ven tıkanıklığı veya ven dal tıkanıklığına bağlı makula ödemi bulunan, bu nedenle intravitreal bevacizumab (Avastin®) enjeksiyonu uygulanan ve en az 6 ay izlemi olan 22 olgunun 23 gözüne ait tıbbi kayıtlar geriye dönük olarak araştırılmıştır. İskemik ven tıkanıklığı, iris/retine/disk neovaskülerizasyonu olan, daha önce lazer fotokoagülasyon, vitreoretinal cerrahi veya intravitreal triamsinolon/anti-VEGF uygulanan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir (Tablo 1). Tüm olgular bevacizumab uygulaması öncesinde ilacın ve uygulamanın yan etkileri konusunda detaylı olarak aydınlatılmış ve uygulama için onam alınmıştır.

Becacizumab tüm olgulara steril ameliyathane şartlarında 1.25 mg/0.05 ml dozunda ve intravitreal olarak uygulanmıştır. Enjeksiyon; %0.5 proparakain hidroklorür ve %5 povidon iodine damlatılmasını takiben alt temporal kadrandan, limbustan 3-3.5 mm geriden, 30 gauge enjektör kullanılarak yapılmıştır. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 5 gün süre ile %3 ofloksasin damla kullanmışlardır. Hastalar uygulama sonrasında enjeksiyona bağlı komplikasyonlar açısından gözlenmiş ve 1., 3., 6. aylarda kontrole çağrılarak ETDRS eşeli ile görme keskinliği (logMAR), biyomikroskopi, göz içi basıncı (Goldmann aplanasyon tonometrisi) ve optik koherens tomografi (OKT) sonuçları ile değerlendirilmiştir.

Enjeksiyon öncesi ve kontrol muayenelerinde bulunan görme keskinliği değerleri arasındaki ilişki paired t testi kullanılarak araştırılmış, p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

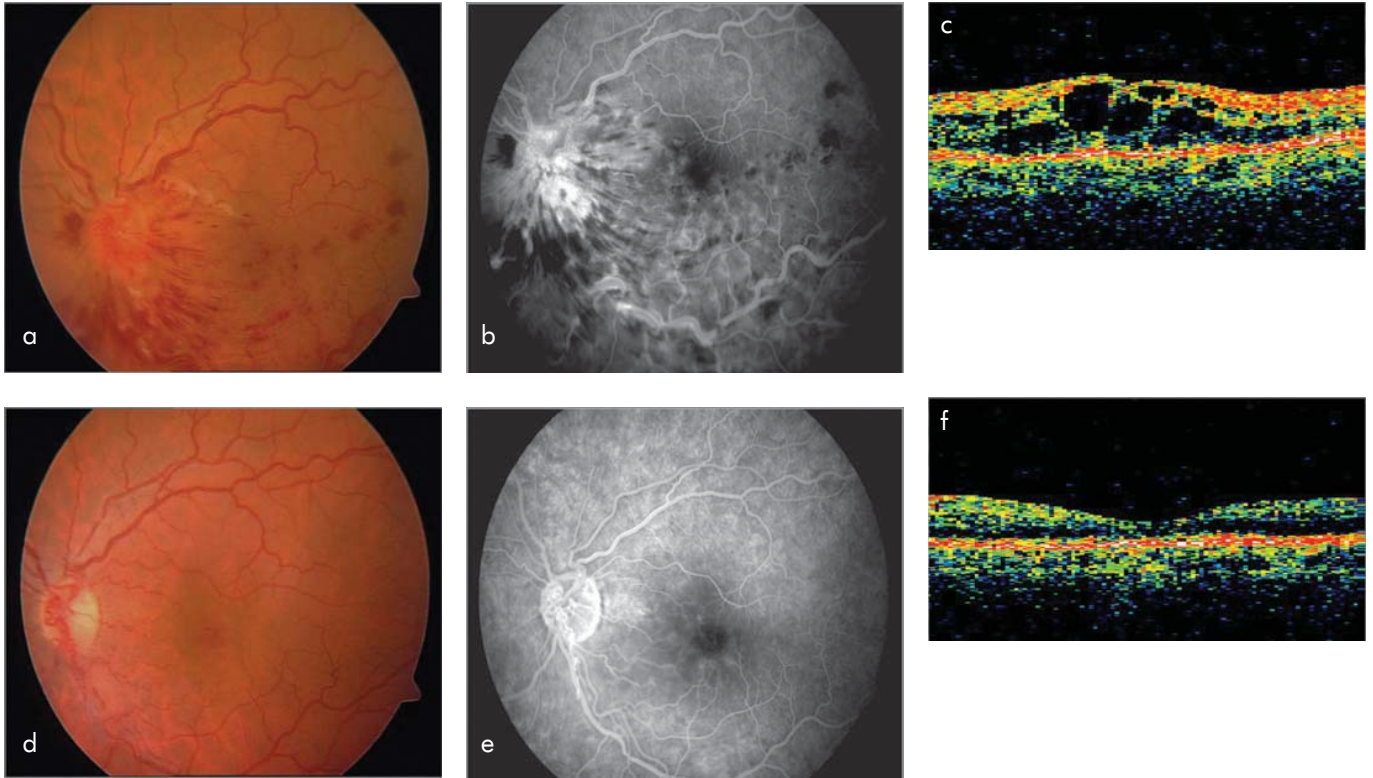


Grafik: Ortalama 7.4 ay izlem sonunda enjeksiyon öncesine göre görme keskinliği ve makula ödemi değişimleri arasındaki dağılımı göstermektedir (GK: Görme Keskinliği ; X eksen: 1. Makula ödemi izleniyor 2. Makula ödemi azalmış 3. Makula ödemi devam ediyor).

BULGULAR

Ortalama yaşları 60.2 (36-83) olan, 11'i kadın ve 11'i erkek toplam 22 olgunun 23 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. 12 gözde santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), 11 gözde ven dal tıkanıklığı (VDT) mevcuttur (Tablo 2). Tedavi başlangıcı öncesi retina ven tıkanıklığının süresi 1-3 ay arasında değişmekte olup ortalama 1.8 ay idi. Ortalama 7.4 aylık izlem süresince 15 göze 1 bevacizumab enjeksiyonu yapılırken 6 göze 2, 2 göze ise toplam 3 enjeksiyon yapılmış olup çalışma sonucu göz başına ortalama enjeksiyon sayısı 1.43 olarak gerçekleşmiştir.

ETDRS eşeli kullanılarak elde edilen ortalama görme keskinliği enjeksiyon öncesinde 1.11 ± 0.5 logMAR iken 1. ayda 0.87 ± 0.6 , 3. ayda 0.86 ± 0.6 , 6. ayda 0.77 ± 0.6 olarak bulunmuştur. Ortalama görme keskinliğinde tedavi öncesine göre tüm takip dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$, paired t testi). SRVT (12 göz) ve VDT (11 göz) grupları kendi içlerinde görme keskinliği değişimleri yönünden ayrı ayrı değerlendirildiğinde, istatistiksel anlamlılığın bu gruplarda da tüm dönemler için devam ettiği gözlenmiştir ($p < 0.05$, paired t test) (Tablo 3).



Resim 1: Ven dal tıkanıklığı olan bir olgunun bevacizumab enjeksiyonu öncesi (a,b,c) ve enjeksiyon sonrası 6. ay kontrolünde (d,e,f) elde edilen renkli fundus fotoğraf (a,d), fundus flöresein anjiyografi (b,e) ve OKT (c,f) görüntüleri.

Tablo 2: Olguların özellikleri.

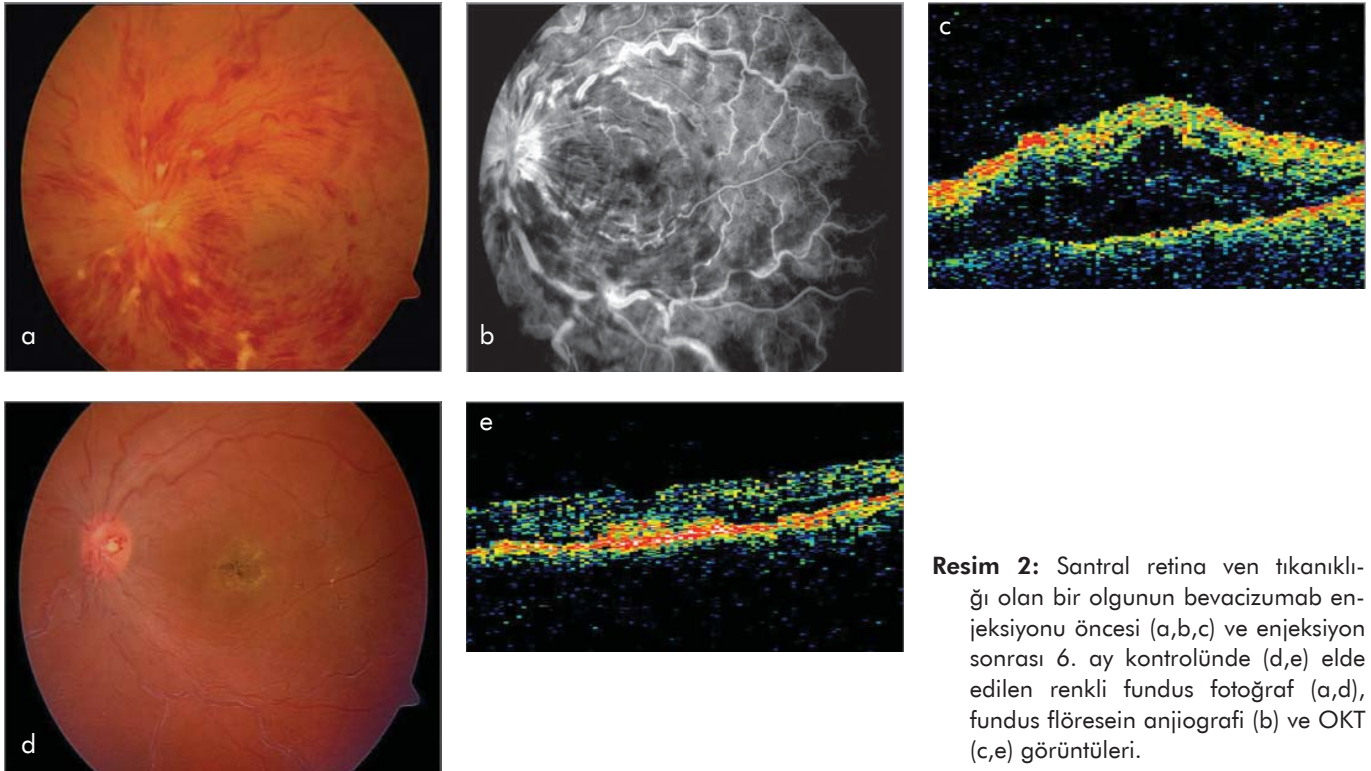
Hasta/Göz Sayısı	22/23
Ortalama Yaş	60.2 (36-83)
Cinsiyet Kadın/Erkek	11/11
Sağ/Sol Göz	12/11
SRVT/VDT	12/11
Ortalama İzlem Süresi (ay)	7.4 (6-20)

Altı aylık izlem sonucunda görme keskinliğinde, 23 gözün 8'inde 2 sıra ve üzeri artış, 8'inde 2 sıra altında artış izlenirken 1 gözde görme keskinliğinde 2 sıradan fazla azalma olmuş ve 6 gözde değişiklik izlenmemiştir (Tablo 4). 23 gözün enjeksiyonlar öncesi ve 6. ay kontrollerinde yapılan OKT sonuçları karşılaştırıldığında 10 gözde makula ödemi izlenmezken (Resim1,2), 12 gözde makula ödeminde enjeksiyon öncesine göre azalma izlenmiş ve 1 gözde makula ödeminin devam ettiği sap-

Tablo 3: Bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve sonrası görme keskinliği (logMAR).

	Tedavi öncesi	1. ay	3. ay	6. ay
Tüm Gözler (ort±SS)	1.11 ± 0.5	$0.87 \pm 0.6^*$	$0.86 \pm 0.6^*$	$0.77 \pm 0.6^*$
SRVT (ort±SS)	1.41 ± 0.4	$1.23 \pm 0.5^*$	$1.21 \pm 0.5^*$	$1.20 \pm 0.6^*$
VDT (ort±SS)	0.78 ± 0.5	$0.53 \pm 0.4^*$	$0.51 \pm 0.4^*$	$0.50 \pm 0.4^*$

* Tedavi öncesi değeri ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ (paired t test), ort±SS: ortalama±Standart sapma.



Resim 2: Santral retina ven tıkanıklığı olan bir olgunun bevacizumab enjeksiyonu öncesi (a,b,c) ve enjeksiyon sonrası 6. ay kontrolünde (d,e) elde edilen renkli fundus fotoğraf (a,d), fundus flöresein anjiografi (b) ve OKT (c,e) görüntüleri.

Tablo 4: Ortalama 7.4 ay izlem sonucunda görme keskinliği değişiklikleri.

Görme Keskinliği	Göz Sayısı
≥2 sıra artış	8
<2 sıra artış	8
Değişmeme	6
>2 sıra azalma	1

tanmıştır (Tablo 5). OKT'de ödem izlenmeyen 10 gözün 5'inde görme keskinliğinde 2 sıradan fazla artış, 2'sinde 2 sıradan az artış izlenirken 3'ünde görme keskinliği değişmemiştir. OKT'de makula ödeminde azalma izlenen 12 gözden 3'ünde görme keskinliğinde 2 sıradan fazla artış, 6'sında 2 sıradan az artış izlenirken 3'ünde görme keskinliği değişmemiştir. OKT'de makula ödeminin devam ettiği izlenen 1 hastada görme keskinliğinin enjeksiyon öncesine göre azaldığı izlenmiştir (Grafik).

Hastalara yapılan 33 enjeksiyon sonucunda hiçbir hastada endoftalmi, retina dekolmanı gibi uygulamaya bağlı komplikasyonlar yada bevacizumaba bağlı sistemik yan etki izlenmemiştir.

TARTIŞMA

Vasküler endotelial büyüme faktörünün anjiogenezdeki rolünün anlaşılması ve anti-VEGF ilaçların yaşa bağlı makula dejeneresansı tedavisinde kullanımının onaylanmasından sonra bu tedavi yaklaşımı retina ven tıkanıklığı gibi VEGF'in rol aldığı diğer oküler hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Pournaras

Tablo 5: Ortalama 7.4 ay izlem sonucunda OKT'de makula ödeminde izlenen değişiklikler.

OKT'de Makula Ödemi	Göz Sayısı
Ödem yok	10
Azalma	12
Değişiklik yok	1

ve ark.¹⁵ SRVT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde; Jaissle ve ark.¹⁶ VDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde 1.25 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında azalma saptamışlardır. Kriechbaum ve ark. ise SRVT ve VDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde 1.00 mg bevacizumab enjeksiyonu kullanarak 6 ve 12 aylık izlem sonucunda VDT'ye bağlı ödem olan grupta görme keskinliğinde artış, makula kalınlığında azalma saptarken, SRVT'ye bağlı grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlememişlerdir.¹⁷ Bu durumu SRVT grubunun küçüklüğü yada SRVT olan olguların daha yüksek dozda bevacizumab enjeksiyonuna ihtiyaç duyabilecekleri şeklinde açıklamışlardır.¹⁸ Prager ve ark. ise Wu ve ark. VDT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde olguları iki gruba ayırarak ilk gruba 1.25 mg, ikinci gruba 2.50 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapmış ve 6 aylık izlem sonucunda iki ayrı doz grubunda anatomik ve fonksiyonel sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlar ve her iki grupta da görme keskinliğinde artış, makula kalınlığında azalma bildirmişlerdir.¹⁹

Çalışmamızda 1.25 mg/0,05 ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası gerek olgular SRVT ve VDT olarak iki gruba ayrıldığında gerekse tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde ortalama 7.4 ay izlem sonucunda görme keskinliğinde anlamlı artış saptanmıştır. Görme keskinliğindeki değişimler ve OKT'de makula ödemi varlığı karşılaştırıldığında ise enjeksiyon sonrası izlemde makula ödemi devam eden 1 olguda görme keskinliğinde azalma olurken makula ödemi kaybolan yada başlangıca göre azalan hastaların büyük bir kısmında (%69.5) görme keskinliğinde artış olduğu saptanmıştır (Grafik 1). Bununla birlikte hiçbir olguda bevacizumaba yada enjeksiyona bağlı oküler yada sistemik yan etki izlenmemiştir.

6 aylık takip sonucunda görme keskinliğinde artış olguların %69.5'inde izlenmesine rağmen bu süre sonunda OKT' de ancak %43.5 olguda makula ödeminin tamamen kaybolduğu saptanmıştır. Matsumoto ve arkadaşları bu duruma, RVT olan olgularda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu takiben rebound etki ile VEGF reseptörlerinde meydana gelen upregülasyonun yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir.²⁰ Bununla birlikte RVT olan olgularda aköz hümeur ve vitreusta VEGF seviyeleri ile makula ödeminin ciddiyeti arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çalışmalar nedeniyle uzun süreli ve yüksek VEGF düzeylerine sahip olguların makula ödeminin düzelmesi için daha uzun süreli VEGF blokajına ihtiyaç duyabilecekleri düşünülebilir.²¹⁻²³

Retina ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödeminde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun erken dönemdeki umut vaat eden sonuçlarına karşın, bu tedavi şekline yönelik halen cevaplanmayı bekleyen sorular mevcuttur. Öncelikle anatomik ve fonksiyonel düzelmelerin sürekliliğinin gösterilmesi, için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Olgulara intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun ne zaman başlanacağı ve enjeksiyonlara ne sıklıkla, ne kadar süre ile devam edileceği hakkında karşılaştırmalı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Daha geniş olgu gruplarında görme keskinliği artışı ile yaş, cinsiyet, tedaviye başlama zamanı ve tedaviye başlanan andaki görme keskinliği arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir. Ayrıca bevacizumabın oftalmolojik amaçlar için kullanılan dozları ile toksisiteye ait bulgu saptanmamasına rağmen anti-VEGF ajanlara bağlı uzun dönemde ortaya çıkabilecek olası yan etkilerin detaylı olarak araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Greer DV, Constable IJ, Cooper RL.: Macular oedema and retinal branch vein occlusion. *Aust J Ophthalmol.* 1980;8:207-209.
- The Branch Vein Occlusion Study Group.: Argon laser photocoagulation for macular oedema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1984;98:271-282.
- The Central Vein Occlusion Study Group.: M report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular oedema in central vein occlusion. *Ophthalmology.* 1995;102:1425-1433.
- Mandelcorn MS, Nrusimhadevara RK.: Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina.* 2004;24:348-355.
- Fekrat S, Goldberg MF, Finkelstein D.: Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central or branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:43-52.
- Weiss JN, Bynoe LA.: Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2001;108:2249-2257.
- Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al.: Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2005;25:851-855.
- Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al.: Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1644-1645.
- Avastin (Product monograph): Gardiner-Caldwell Communications Mississauga, Ontario: Hoffmann-La Roche Ltd. 2005.
- Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al.: Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:3-8.
- Ng EW, Adamis AP.: Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:352-368.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al.: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331:1480-1487.
- Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al.: Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBEVO study. *Retina.* 2007;27:141-149.
- Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina.* 2006;26:279-284.
- Pourmaras JA, Nguyen C, Vaudaux JD, et al.: Treatment of central retinal vein occlusion-related macular edema with intravitreal bevacizumab (Avastin): preliminary results. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2008;225:397-400.
- Jaissle GB, Leitritz M, Gelissen F, et al.: One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;12.
- Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al.: Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:518-522.
- Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:452-456. Epub. 2008;15.
- Wu L, Arevalo JF, Roca JA, et al.: Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. *Retina.* 2008;28:212-219.
- Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, et al.: Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina.* 2007;27:426-431.
- Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al.: Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2009;116:87-93.
- Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al.: Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye.* 2008;22:42-48.
- Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al.: Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Exp Ophthalmol.* 2006;244:309-315.