

Retinal ven tıkanıklığında kombine İntravitreal triamsinolon asetonid-bevacizumab tedavisinin kısa dönem etkisi

Short term effect of combined intravitreal triamcinolone acetoneid-bevacizumab treatment in retinal vein occlusion.

Öz

* Handan Bardak
** Murat Günay
*** Hatice Daldal
**** Yavuz Bardak

* Isparta Kariyer Göz Hastanesi,
Göz Hastalıkları, Isparta,
Türkiye

** Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Göz Hastalıkları,
İstanbul, Türkiye

*** Dinar Devlet Hastanesi, Göz
Hastalıkları, Afyon, Türkiye

**** Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Amaç: Retinal ven tıkanıklığı (RVT)'na bağlı makula ödeminde kombine intravitreal (IV) triamsinolon asetonid (TA) ve IV bevacizumab (İVB) tedavisinin kısa dönemde etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek. **Gereç ve Yöntemler:** Bu geriye yönelik çalışmaya santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) tanısı olan 5 (% 25) hasta ile retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) tanısı olan 15 (% 75) hasta olmak üzere toplam 20 hastanın 20 gözü dahil edildi. Hastalara kombine İVTA (2 mg, 0,05 ml)-İVB (1,25 mg, 0,05 ml) enjeksiyonu uygulandı. Hastaların düzeltilmiş görme keskinliği (DGK), göz içi basıncı (GİB) ve santral makula kalınlığı (SMK)'nı içeren tam oküler muayeneleri yapıldı. **Bulgular:** Hastaların[E/K=11/9, ortalama yaş 66,35 ± 6,002 yıl (ortalama ± standart sapma)] kombine İVTA-İVB enjeksiyonu öncesi SMK değeri 526,85 ± 69,20 mikron, kombine enjeksiyon tedavisinden 1 ay sonraki SMK değeri 350,65 ± 44,01 mikron, 3 ay sonraki SMK değeri ise 398,65 ± 58,97 mikron bulundu. Kombine İVTA-İVB enjeksiyonu öncesi DGK değeri 1,43 ± 0,66 Log Mar, kombine enjeksiyon tedavisinden 1 ay sonraki DGK değeri 1,025 ± 0,61 Log Mar, 3 ay sonraki DGK değeri ise 1,18 ± 0,66 Log Mar olarak tespit edildi. Ortalama SMK ve DGK değerleri tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay (sırasıyla; p=0,001, p=0,018) ve 3. ayda (sırasıyla; p=0,001, p=0,029) anlamlı olarak azaldı. **Sonuç:** RVT'ye bağlı makula ödeminde kombine İVTA-İVB tedavisi kısa dönemde etkin ve güvenilirdir.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab; retinal ven tıkanıklığı; triamsinolon.

Abstract

Purpose: To evaluate safety and effectiveness of combined intravitreal (IV) triamcinolone acetoneid (TA) and IV bevacizumab (IVB) treatment in macular edema due to retinal vein occlusion in short term. **Material and Methods:** In this retrospective study, 20 eyes of the 20 patients with macular edema due to retinal vein occlusion 5 (25 %) patients with central retinal vein occlusion and 15 (75 %) patients with branch retinal vein occlusion) were included. Patients received combined IVTA (2 mg, 0, 05 ml) and IVB (1, 25 mg, 0, 05 ml) injection. Complete ocular examinations including corrected visual acuity (CVA), intraocular pressure (IOP), and central macular thickness (CMT) were performed. **Results:** The mean age of the patients (Male/Female= 11/9) was 66, 35 ± 6,002 years (mean ± standard deviation). Before combined IVTA-IVB treatment, CMT was 526,85 ± 69,20 micron. One month after combined IVTA-IVB treatment CMT was 350,65 ± 44,01 micron and 3 months after treatment CMT was 398,65 ± 58,97 micron. Before combined IVTA-IVB treatment, CVA was 1,43 ± 0,66 Log Mar. One month after combined IVTA-IVB treatment CVA was 1,025 ± 0, 61 Log Mar and 3 months after treatment CVA was 1,18 ± 0,66 Log Mar. Both CMT and CVA (in turn) base-line values decreased significantly 1 month (p=0,001, p=0,018) and 3 months (p=0,001, p=0,029) following the treatment. **Conclusion:** Combined IVTA-IVB treatment in macular edema due to retinal vein occlusion is safe and effective in short term.

Keywords: Bevacizumab ; Retinal Vein Occlusion ; Triamcinolone

Yazışma Adresi:
İstiklal Mah. 1115 sok No:14/2
Isparta
Tel: 533 2334856
e-posta: handanbardak@yahoo.
com.tr

Giriş

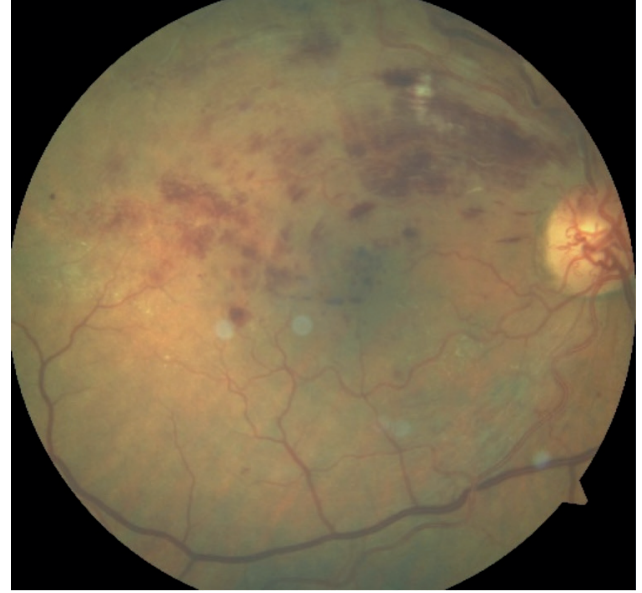
Hem santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT) hem de retinal ven dal tıkanıklığı (RVDT) 'nı içeren retinal ven tıkanıklığı (RVT), diyabetik retinopatiyi takiben ikinci en yaygın retinal vasküler hastalıktır (1,2). Risk faktörleri arasında ileri yaş, sistemik hipertansiyon, arteriyosklerozis, diyabet, hiperlipidemi, hiperviskozite, trombofili, oküler hipertansiyon ve glokom sayılabilir. İnatçı makula ödemi, RVT'de santral görme kaybının ana sebebidir (1). Günümüzde SRVT ve RVDT'nin kabul edilmiş standart tedavileri yoktur. Tedavide sistemik trombolizis ve hemodilüsyon, vitrektomi, laser fotokoagülasyon (LFK)'un yanı sıra son dönemde 'vascular endothelial growth factors' (VEGF) inhibitörleri ile kortikosteroidlerin intravitreal (İV) enjeksiyonu da kullanılmaktadır (3-5).

Bevacizumab, VEGF'in tüm isoformlarını hedef alan rekombinan, humanize monoklonal antikordur. Kortikosteroidler ise, prostaglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araziidonik asit yolunu inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterirler. Ayrıca VEGF üretimini de azaltırlar (5). Depo kortikosteroid süspansiyonu olan triamsinolon asetonid (TA), İV enjeksiyon ile maksimum biyoyararlanımda etki etmektedir (6). RVT (1,4,7), diyabetik makula ödemi (8), yaşa bağlı makula dejenerasyonu (9), Best hastalığı (10), Coats hastalığı (11) gibi farklı retina hastalıklarında kombine İVTA-İVB tedavisi kullanılmaktadır.

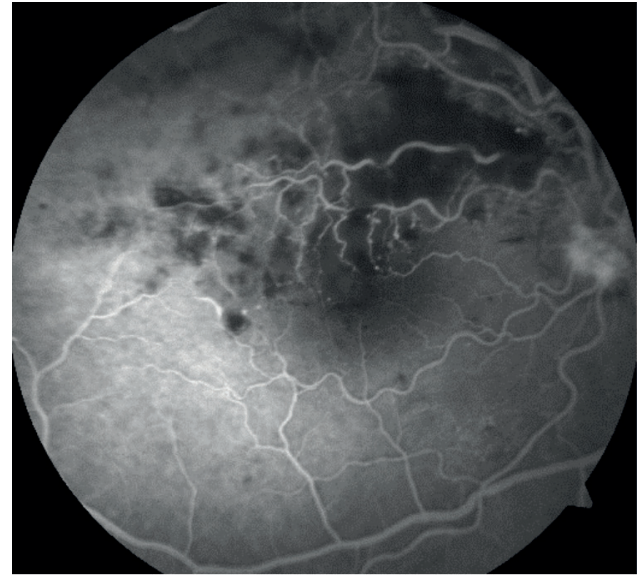
Bu çalışmadaki amacımız, RVT'ye bağlı makula ödeminde kombine intravitreal (İV) triamsinolon asetonid (TA) ve İV bevacizumab (İVB) tedavisinin kısa dönemde etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Bu geriye yönelik çalışmaya, Aralık 2010 ile Aralık 2013 arasında, RVT tanısı olan 20 hastanın 20 gözü dahil edildi (8). Hastaların 5'inde SRVT ve 15'inde RVDT saptandı. Hastalara kombine İVTA (2 mg, 0,05 ml)-İVB (1,25 mg, 0,05 ml) enjeksiyonunu uygulandı. Tüm hastalara fundus floresein anjiyografi yapıldı. Resim 1, 2. Fundus floresein anjiyografilerinde iskemi tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalarda vitreo-maküler yüzey bozukluğu, glokom, rubeozis ve başka bir retinopati bulgusu yoktu. Hastalara daha



Şekil 1: Enjeksiyon tedavisi öncesi renkli fundus fotoğrafı



Şekil 2: Enjeksiyon tedavisi öncesi fundus flöresein anjiyografi

önce vitreo-retinal cerrahi uygulanmamıştı. Çalışma süresince hastalara LFK tedavisi uygulanmadı.

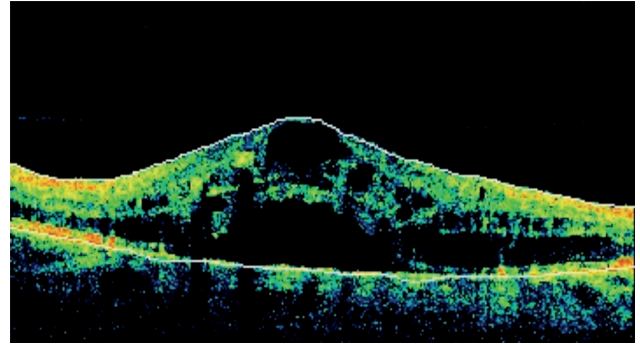
Tedavi seçenekleri ve ilaçların "off-label" özellikleri hakkında bilgi verildi. Hastaların tedaviye ulaşılabilirlik faktörü dikkate alınarak tedaviye başlandı.

Tedavi öncesi hastalardan İV enjeksiyonu uygulaması için aydınlatılmış onam formları alındı. Kombine enjeksiyon öncesi hastaların anamnezi alındı, sistemik hastalıkları ile

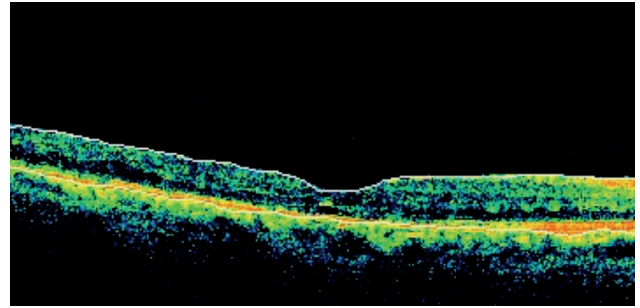
yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Hastaların düzeltilmiş görme keskinliği (DGK) Snellen ile ölçülüp Log Mar'a çevrildi. Göz içi basıncı (GİB) pnömo-tonometre ile ölçüldü (mmHg). Biomikroskopik ve fundus muayeneleri (+90 Dioptri lens) yapıldı. Spektral optik koherens tomografi (SOKT) (RTVue-100, OptovueInc, Fremont, CA, USA) ile santral makula kalınlığı (SMK) (MM6 testi) ölçüldü.

Kombine İVTA-İVB enjeksiyonu steril şartlarda yapıldı. Önce TA (Sinokort-A ampul, İ.E. ULAGAY, İstanbul Türkiye), insülin enjektörüne çekilip enjektör ucu yukarı bakacak şekilde bekletilerek TA kristallerinin enjektörün alt kısmına çökmesi beklendi. Daha sonra enjektör ucu yukarı bakarken enjektör içinde 0,05 ml (2 mg) TA kristalleri ve en az miktarda çözücü kalacak şekilde boşaltıldı. Diğer bir insülin enjektörüne 0,05 ml (1,25 mg) bevacizumab (Altuzan flakon, Roche, Basel İsviçre) çekildikten sonra ilk enjektördeki TA ile birleştirilerek 0,1ml'lik TA-bevacizumab karışımı elde edildi. Hastalara topikal anestezi (proparakain) altında üst temporal alanda limbustan 3,5-4.0 mm uzaklıktan 26-Gauge insülin enjektörü ile elde edilen TA-bevacizumab karışımı enjekte edildi. Kontrollerde GİB yüksekliği (GİB>21 mmHg) saptanan hastalara topikal timolol-dorzolamid (Cosopt MSD, Cedex, Fransa) 2x1 kombinasyonu tedavisi başlandı. Tedavi sonrası gözler 1 gün kapatıldı ve hastalar 3 gün moksifloksasin (Vigamox damla, Alcon, Teksas, USA) 4x1 topikal damla kullandılar. Hastalar tedaviden 1 gün ve 1 hafta sonra enfeksiyon açısından kontrol edildi.

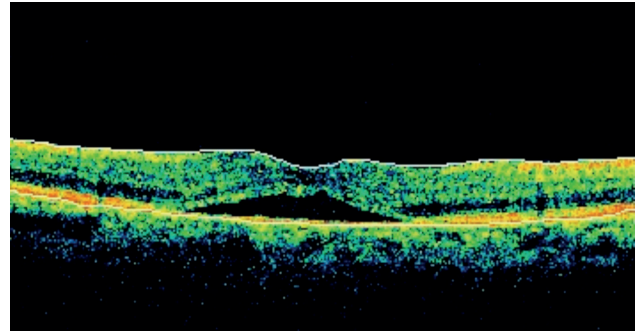
Hastaların biomikroskopik ve fundus muayeneleri, DGK, GİB, SMK ölçümleri tedaviye başlamadan önce, tedaviye başladıktan 1 ay ve 3 ay sonra tekrarlandı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası sonrası 1. ay ve 3. ayda saptanan bulgular karşılaştırıldı. Resimler 3, 4 ve 5.



Resim 3: Enjeksiyon tedavisi öncesi santral makula kalınlığı 425 mikron.



Resim 4: Enjeksiyon tedavisi sonrası 1. ay santral makula kalınlığı 292 mikron.



Resim 5: Enjeksiyon tedavisi sonrası 3. ay santral makula kalınlığı 321 mikron.

İstatistiksel İncelemeler

Verilerin İstatistiksel analizi, IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20,0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Parametrik olmayan verilerin gruplar arası farklılıkları, bağımlı olan değişkenlerde Wilcoxon Testi ile incelendi. Yapılan İstatistiksel analiz sonucunda $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

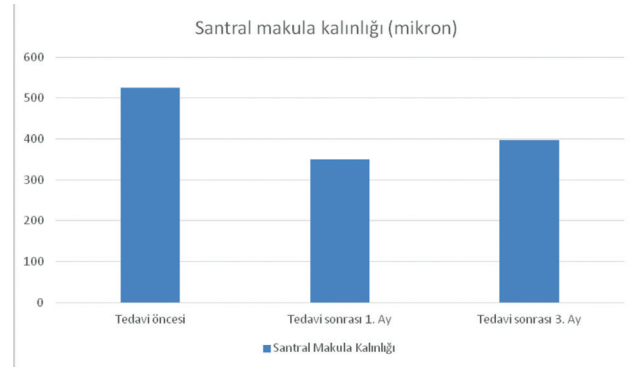
Hastaların Erkek/Kadın = 11/9, ortalama yaşı $66,35 \pm 6,002$ yıl (ortalama \pm standart sapma) (54-76 yıl) olarak saptandı. Hasta ifadelerine göre görmede azalmanın başlaması ile tedaviye başlama arasında geçen süre $2,35 \pm 1,26$ ay (1-5 ay) olarak saptandı. Çalışmaya katılan hastalar psödo fakikdi. Çalışmada enjeksiyon tedavisinden sonra hastaların hiçbirinde göz içi inflamatuvar reaksiyon, enfeksiyon, göz içi kanama, retina dekolmanı gözlenmedi. Tablo 1'de kombine İVTA-İVB enjeksiyonu öncesi, enjeksiyondan 1 ay ve 3 ay sonraki SMK, GİB ve DGK değerleri toplu olarak sunuldu.

Tablo: Tedavi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra saptanan göz içi basıncı (mm Hg), santral makula kalınlığı (mikron), düzeltilmiş görme keskinliği (Log Mar). [ortalama \pm standart sapma(en az-en çok)]

	Göz İçi Basıncı mmHg	Santral Makula Kalınlığı mikron	Düzeltilmiş Görme Keskinliği Log Mar
Tedaviden önce	17,35 \pm 1,08 (16-20)	526,85 \pm 69,20 (419-652)	1,43 \pm 0,66 (0,7-2,35)
Tedaviden sonra 1.Ay	18,95 \pm 1,79 (17-23)	350,65 \pm 44,01 (287-417)	1,02 \pm 0,61 (0,43-2,0)
Tedaviden sonra 3.Ay	18,85 \pm 2,13 (16-23)	398,65 \pm 58,97 (318-511)	1,18 \pm 0,66 (0,43-2,15)
TÖ- TS 1.Ay	p = 0,232	p = 0,001	P = 0,018
TÖ- TS 3.Ay	p = 0,061	p = 0,001	p = 0,029
TS 1.Ay – TS. 3 Ay	p = 0,511	p = 0,074	p = 0,452

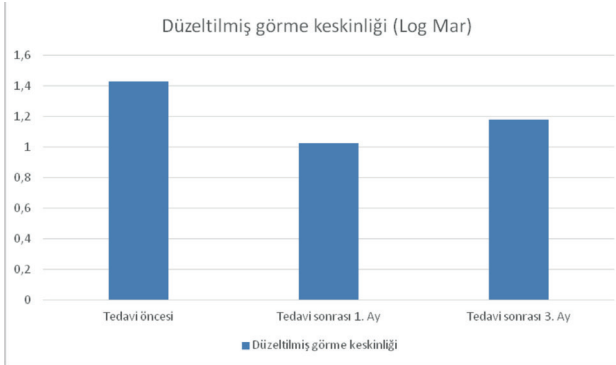
TÖ:Tedaviden önce TS:Tedaviden sonra

Ortalama SMK değerleri tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay ($p=0,001$) ve 3. ayda ($p=0,001$) anlamlı olarak azaldı. Tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay SMK değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,074$).



Grafik 1: Tedavi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra saptanan santral makula kalınlığı (mikron).

Ortalama DGK değerleri tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay ($p=0,018$) ve 3. ayda ($p=0,029$) anlamlı olarak azaldı. Tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay DGK değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,452$). Ortalama GİB değerleri tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay ($p=0,232$) ve 3. ay ($p=0,061$) ölçümlerinde anlamlı fark göstermedi. Grafik 3. Tedavi sonrası 1. ayda, 2 (% 10) hastada (22 mmHg, 23 mmHg), 3. ayda 4 (% 20) hastada (22 mmHg, 22 mmHg, 23 mmHg, 23 mmHg) yüksek GİB gözlemlendi. Bu hastalarda GİB, topikal timolol -dorzolamid kombinasyonu ile normal sınırlara indi. Tedavi sonrası 1. ay ve 3. ayda ölçülen GİB değerleri karşılaştırıldığında da anlamlı fark yoktu ($p=0,511$).



Grafik 2: Tedavi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra saptanan saptanan düzeltilmiş görme keskinliği (Log Mar)

Tartışma

Retinal ven tıkanıklığında görme kaybının başta makula ödemi olmak üzere retinal iskemi, foveayı içeren hemoraji ve neovasküler glokom nedenleri ile gelişebildiği bildirilmiştir (1,4). Makula ödeminin patogenezinde artmış venöz basıncın hidrostatik etkileri, prostaglandinler ve interlökin-6 gibi sitokinler, endotel bağlantı proteinlerindeki bozukluk, VEGF etkisi sorumlu faktörlerdendir (3,12,13).

Grid LFK, 1984 yılından beri makula ödemi ile birlikte olan RVDT tedavisinde uygulanır (14,15). Fakat grid LFK ile 1 yılın sonunda floresein sızıntısı azalırken makula hasarına bağlı DGK da azalabilir (16). Santral retinal ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminde ise grid LFK çok etkili değildir (17). Periferik LFK, RVDT ve SRVT'da ciddi iskemi ve özellikle SRVT'de oluşabilen neovasküler glokom ve vitreus hemorajisini önlemek için tavsiye edilir (3). Çalışmamızda, İV enjeksiyon tedavisini takip eden 3 ay boyunca hastalara LFK tedavisi uygulanmadı.

İlk kez 2005'de SRVT'ye ikincil makula ödeminin tedavisinde İVB'nin etkili olduğunun bildirilmesinden (18) beri birçok araştırmada RVDT ve SRVT'ye ikincil gelişen makula ödeminde anti-VEGF tedavinin etkinliği saptanmıştır (2,3,19,20). Günümüzde proliferatif, ödemli ve neovasküler göz hastalıklarının tedavisinde İVTA da kullanılmaktadır (21). Tek başına 4mg'lık İVTA ile SMK'da günler içinde hızlı azalma ve DGK'da artış elde edilebilmektedir (22). Retinal vasküler hastalıklara ikincil gelişen makula ödeminin tedavisinde, kombine İVTA-İVB kullanımı

bildirilmiştir (7). Son dönemde kombine İVTA-anti-VEGF tedavisi, RVT'ye bağlı makula ödeminde de kullanılmaktadır (1,4). Çalışmamızda, kombine İVTA-İVB enjeksiyon tedavisinde TA ve bevacizumab dozu tek başına kullanılan miktarın yarısı kadar kullanıldı. Bu çalışmada, özellikle GİB yükselmesi gibi yan etkilerden kaçınılması yanında iki ilacın aditif etkisinden yararlanılması amaçlandı.

Santral retinal ven tıkanıklığına bağlı gelişen kronik makula ödemi, retina pigment epitel atrofi veya hiperplazisi ile makula dejenerasyonuna ve düzelmeyen görme kaybına sebep olabilir (1). Tedavi öncesi DGK, sonuçları etkileyen önemli bir faktördür (1). Çalışmamızda da tedavi öncesi DGK düzeyi düşük olan hastalarda kombine İV enjeksiyonun etkisi sınırlı oldu.

Nadiren İVB tedavine bağlı üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, maküler iskeminin artması, İVTA tedavisine bağlı da GİB'de yükselme ve katarakt gelişimi görülebilmektedir. Ayrıca enjeksiyon işlemi ile ilgili lens hasarı, hipotoni, retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, İV hemoraji gibi yan etkiler olabilir (7,22). Çalışmamızdaki hastaların tümü psödofovakik olup enjeksiyon tedavisinden sonra hiçbirinde göz içi inflamatuvar reaksiyon, enfeksiyon, göz içi kanama, retina dekolmanı gözlenmedi.

Çalışmamıza dahil edilen ilk hastaların başvurduğu dönemde RVT tedavisinde ruhsatlı ilaç yoktu. Daha kolay ulaşılabilir olması nedeni ile RVT'de kombine İVB-İVTA tedavisini uyguladık. RVT tedavisinde kontrollü salınım yapan deksametazon implant (3), ranibizumab13 ve afliberceptin (23) İV enjeksiyonu da kullanılmaktadır. Tedaviye ulaşılabilirlik sorunu yaşayan RVT hastalarında, kombine İVTA-İVB'nin önemli bir tedavi seçeneği olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, RVT'ye bağlı makula ödeminde kombine İVTA-İVB tedavisi kısa dönemde etkin ve güvenilirdir. RVT tedavisinde etkinlik, güvenlik, maliyet gibi konularda karşılaştırmalı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1-Wang HY, Li X, Wang YS, Li MH, Su XN, Zhu JT. Intravitreal injection of bevacizumab alone or with triamcinolone acetonide for treatment of macular edema caused by central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(1):89-94
- 2-Hirashima T, Chihara T, Bun T, Hirose M, Oh H, Hirashima T. Intravitreal bevacizumab alone or combined with macular laser photocoagulation for recurrent or persistent macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Journal of Ophthalmology* 2014 doi. org/10.1155/2014/173084.
- 3-Mayer WJ, Wolf A, Kernt M, Kook D, Kampik A, Ulbiq M, et al. Twelve-month experience with Ozurdex for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Eye* 2013;27(7):816–22
- 4-Mac Donald D. The ABCs of RVO: A review of retinal venous occlusion. *Clin Exp Optom.* 2014;97(4):311-23
- 5-Edelman J, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Research* 2005;80(2):249-58
- 6-Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, Ando N, Handa JT, de Juan E Jr. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier break down due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmology* 1992;110(8):1155-9
- 7-Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, Bijanzadeh B, Tabatabaei A, Azarmina M, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, Randomized clinical trial. *Graefe's Arch Clin Exp Oph*, 2008;246(4): 483-9
- 8-Yolcu U, Sobacı G. The effect of combined treatment of bevacizumab and triamcinolone for diabetic macular edema refractory to previous intravitreal mono-injections. *Int Ophthalmol.* 2014. PMID:25425105
- 9-Selim A, Koçak N, Aslankara H, Kaynak S. Comparative study of photodynamic therapy monotherapy versus triple management in age-related macular degeneration. *Turk J Med Sci.* 2014;44(5):889-95
- 10- Çakir M, Çekiç O, Yılmaz OF. Bevacizumab and triamcinolone treatment for choroidal neovascularization in Best disease. *J AAPOS.* 2009;13(1):94-6
- 11-Çakir M, Çekiç O, Yılmaz OF. Combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone injection in a child with Coats disease. *J AAPOS.* 2008;12(3):309-11
- 12-Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. *Penn State Retina Research Group. Diabetes* 1998;47(12):1953–9
- 13-Farinha C, Marques JP, Almeida E, Baltar A, Santos AR, Melo P, et al. Treatment of retinal vein occlusion with ranibizumab in clinical practice: longer-term results and predictive factors of functional outcome. *Ophthalmic Res.* 2015;55(1):10-8
- 14-The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J of Ophthalmol.* 1984;98(3):271–82
- 15-Parodi MB, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefe's Arch Clin Exp Oph.* 1999;237(12):1024–7
- 16-The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102(10):1434-44
- 17-Group TCVOS. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102(10):1425–33
- 18-Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito AC. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Opht Surg Las Imag Retina.* 2005; 36(4):336–9
- 19-Rush RB, Simunovic MP, Aragon AV, Ysasaqa JE. Treat-and-extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Opht Surg Las Imag Retina.* 2014;45(3):212-6
- 20-Yeh S, Kim SJ, Ho AC, Schoenberger SD, Bakri SJ, Ehlers JP, et al. Therapies for macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2015;122(4):769-78
- 21-Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(5):587–611
- 22-Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randoized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115(9):1447-9
- 23-Lovato E, Lloyd A, Wilson B, Wittrup-Jensen KU. Intravitreal aflibercept injection for the treatment of visual impairment due to macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: cost-effectiveness versus ranibizumab. *Value Health* 2015;18(7):A419 doi:10.1016/j.jval.2015.09.550.