

Klinik Araştırma

Retina Ven Tıkanıklığına Bağlı Tekrarlayan Makula Ödemi Olan Olgularda Dekametazon İmplantın 6 Aylık Sonuçları

A Six-month Experience with Dexamethasone Implant for Recurrent Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion

Ayşe Yağmur KANRA ¹, Meltem Güzin ALTINEL ², Sevil Arı YAYLALI ³
Aylin Ardagil AKÇAKAYA ³

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

3. Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Retina ven tıkanıklığına (RVT) bağlı tekrarlayan makula ödemi olan olgularda uygulanan bir intravitreal deksametazon implant (IDI) sonrası 6 aylık sonuçların değerlendirilmesi.

Yöntem ve Gereçler: RVT'ye bağlı makula ödeminde sahip naif olmayan 20 gözde IDI sonrası santral makula kalınlığı (SMK), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve diğer yan etkiler 1. hafta, 1. ay ve nüksten dolayı (3-6 ay arası) enjeksiyon tekrarı yapılan kadar her ay olmak üzere retrospektif olarak incelendi. Nüks kararı 1 sıra EİDGK kaybına eşlik eden OCT'de sıvının tekrar belirlenmesi olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmadaki 14 göz retina ven dal tıkanıklığı (RVDT) ve 6 göz retina ven kök tıkanıklığına (RVKT) sahipti. Ortalama yaş 63.7±10.3 iken hastaların %60'ı kadındı. Hem ortalama EİDGK hem de SMK değerleri 1. hafta, 1, 2, 3 ve 4. aylarda (p<0.05) anlamlı bir şekilde düzelmisti. Ayrıca hastaların %70'inde nüks zamanında bile görme artışının korunabildiği görüldü. IDI'ya maksimum yanıt 2. ayda alınmış olup görme keskinliği ve retina kalınlığında elde edilen olumlu gelişmeler 3. aydan itibaren azalmaya başladı. IDI sonrası elde edilen maksimum göz içi basıncı (GIB) değeri 34 mmHg idi ve o da 2. ayda ölçülmüştü. GIB yükselmeleri topikal antiglokomatöz ilaçlarla kolaylıkla kontrol altına alındı. Takip boyunca herhangi bir ciddi yan etki gözlenmedi.

Sonuç: Kısa dönem sonuçlarımıza göre, deksametazon implant RVT'ye bağlı tekrarlayan makula ödeminde maksimum etkinin 2. ayda görüldüğü etkili ve güvenilir bir tedavidir.

Anahtar Kelimeler: deksametazon; maküler ödem; retinal ven tıkanıklığı

ABSTRACT

Purpose: To evaluate 6-month results after a single application of intravitreal dexamethasone implant (IDI) for recurrent macular edema in retinal vein occlusion (RVO).

Material and Methods: Twenty non-naive eyes with macular edema secondary to RVO underwent assessments for central macular thickness (CMT), best corrected visual acuity (BCVA) and adverse events at baseline, week 1 and monthly until reinjection due to recurrence (range 3-6 months) retrospectively following IDI. Retreatment criterion was recurrence on OCT and related to loss of BCVA at least 1 line.

Results: Fourteen eyes with branch retinal vein occlusion, and 6 eyes with central retinal vein occlusion were eligible for the study. The mean age was 63.7±10.3 and 60% of the patients were women. Both mean BCVA and CMT significantly improved 1 week, 1, 2, 3 and 4 months (p<0.05) after injection. Moreover, the increase of visual acuity was sustained in 70% of the patients even in case of recurrence. The maximum response to IDI was observed in the second month and improvements in visual acuity and retinal thickness began to decrease from the third month. The maximum value of IOP after IDI was 34 mmHg and measured at month 2 as well. IOP rises were well controlled with topical antiglaucoma therapy. No serious adverse events were observed during follow-up period.

Conclusion: According to our short-term results, IDI seems to be an effective and safe treatment for recurrent macular edema in RVO with the maximum effect at month 2.

Keywords: dexamethasone; macular edema; retinal vein occlusion

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Ayşe Yağmur KANRA

Adres: Aşık Veysel Mah. Örneklik Sok. Şehir İşıkları Sitesi C-Blok D:33 Ataşehir, İstanbul

Tel: +90 (554) 588 49 45

E-Posta: ygurturk@yahoo.com

Makale Geliş: 23.12.2016

Makale Kabul: 04.01.2017

GİRİŞ

Retina ven tıkanıklığı (RVT) retinanın oldukça yaygın rastlanan damarsal bir hastalığıdır ki gelişmiş ülkelerde diyabetten sonra görme kaybına yol açan en yaygın sebeptir (1). Maküler ödem (MÖ) de hem retina dal hem de kök tıkanıklıklarında oluşan en sık komplikasyondur (2-3).

Önceki çalışmalarda MÖ; artmış venöz basınçtan kaynaklanan hidrostatik etkilere ve vasküler tıkanma sonucu meydana gelen iskeminin tetiklediği vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi antienflamatuar sitokinlerin salınmasına bağlanmıştır. Böylece vasküler geçirgenlikte artış, vazodilatasyon ve iç kan-retina bariyerinde bozulma meydana gelir (4-6).

Steroidler oldukça kuvvetli anti-enflamatuar ve anti-ödematöz etkilere sahiptir. Hem prostaglandin ve lökotrienlerin oluşumunu hem de VEGF üretiminin inhibisyonu, vasküler geçirgenliğin azaltılması, lökosit migrasyonunun engellenmesi ve endotelial sıkı bağlantıların stabilize edilmesi gibi oldukça potent yolaklarla MÖ azaltmada oldukça etkilidirler. İskemik olmayan RVKT'ye bağlı makula ödemi tedavisinde intravitreal olarak uygulanan triamsinolon ile hem görme keskinliğini artırmada hem de retina kalınlığını azaltmada olumlu sonuçlar elde edince gözlem daha fazla kabul edilebilir bir seçenek olmaktan çıkmıştır (7).

RVDT olgularında ise uygulanan standart tedavi olan grid lazerle triamsinolon arasında benzer etkinlik ortaya çıkmıştır (8). Fakat bu çalışmalarda steroide bağlı yan etkiler olan katarakt oluşumu ve glokom gelişimi yüksek oranda görülünce daha güvenli bir ilaç arayışı başlamıştır. Ozurdex, biyoyıkıma uğradığında karbondioksit ve suya dönüşen bir polimer matriks içinde prezervansız 0.7 mg deksametazon içerir. İlk bir iki ay içinde hızlı salınır, daha sonra daha yavaş salınım ile 6 aylık ilaç etkisi elde edilmeye çalışılır (9-10). Deksametazonun diğer steroidlere göre lens ve trabeküler ağda daha az tutulması ve aynı zamanda yavaş ve sürekli salınımı sayesinde ilacın konsantrasyonunun vitreusta aniden yükselmesi engellenmekte ve tekrarlayan enjeksiyonlara bağlı riskler azaltılmaktadır.

Biz de bu çalışmada RVT'ye bağlı MÖ tedavisinde kullandığımız tek doz 0.7 mg deksametazon implantın daha önceden tedavi uygulanmış gözlerde 6 aylık klinik etkinliğini tespit etmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER

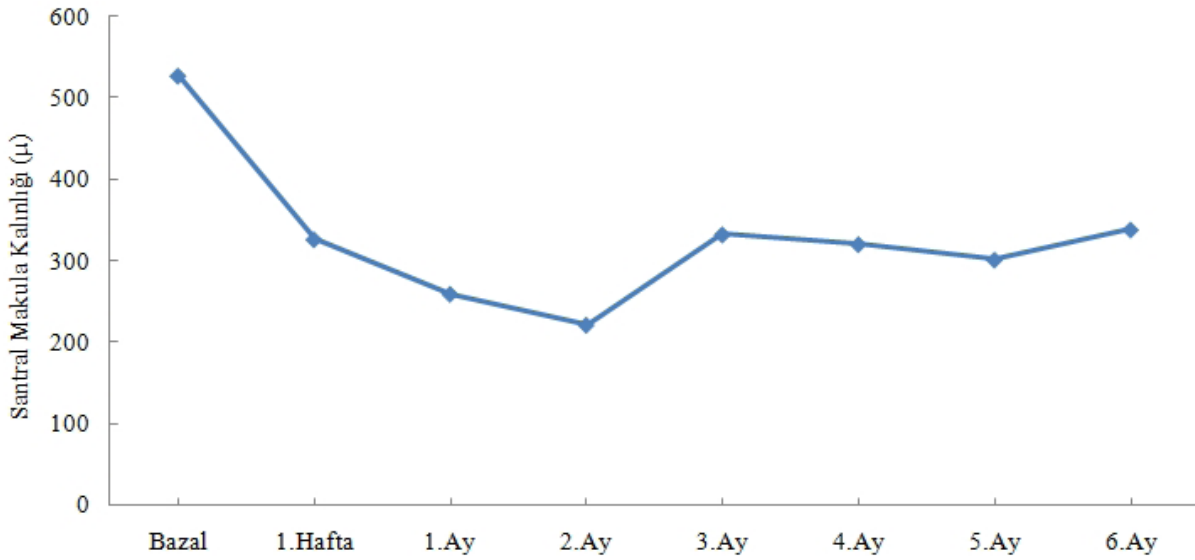
Bu retrospektif çalışmada RVT'ye bağlı makula ödemi için önceden tedavi almış [laser ya/ya da anti-VEGF (bevacizumab ya da ranibizumab)] ve tekrar nüks etmiş 20 göz IDI ile tedavi sonrasında değerlendirildi. Dahil edilmeme kriterleri 18 yaşın altında olmak, iskemik makulopati, epiretinal membran, naif gözler, diğer makulopati ve retinopatilerin varlığı (AMD ve üveit gibi), ciddi ortam opasitesi varlığı, IDI öncesi 1 aydan az süre içinde intravitreal antivegf yapılmış olması ve 3 aydan az sürede maküler lazer yapılmış olmasıdır.

Çalışmaya alınan tüm hastalar tam bir oftalmolojik muayeneden geçti. EİDGK her vizitte 4 metreden ETDRS harf skorlaması ile yapılmış olup istatistiksel değerlendirme için Logarithm of Minimum Angle of Resolution (logMAR) birimlerine çevrildi.

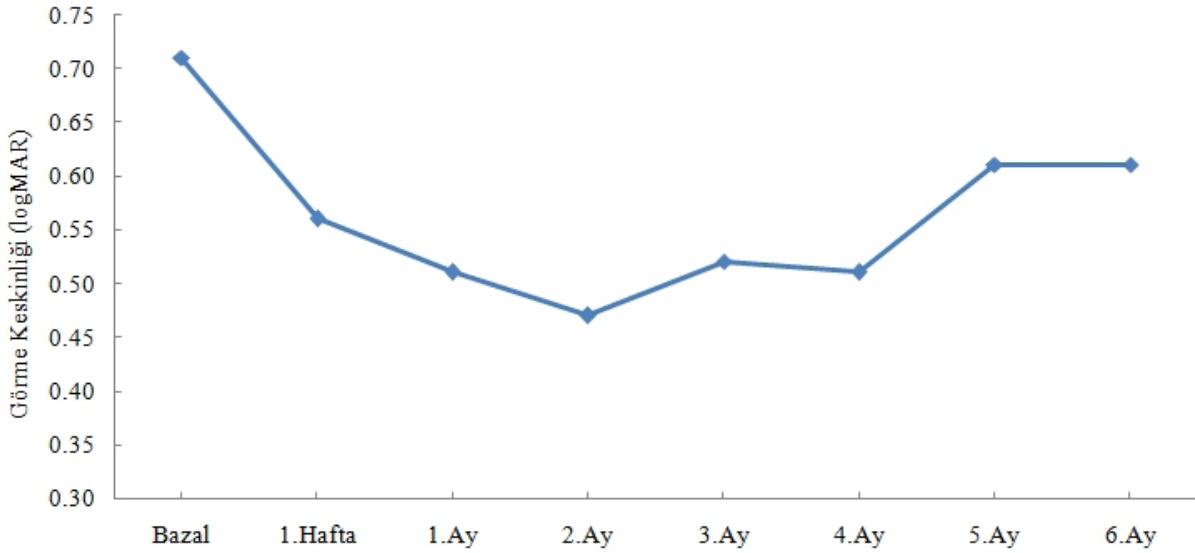
Biyomikroskopi ile ön segment ve fundus muayenesi yapılırken GIB ise aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. GIB yükselmelerinde topikal tedaviye başlama kriterimiz GIB değerinin 25 mmHg ve üzeri olmasıydı. Olguların tümüne fundus fluoresein anjiyografi çekilip makula iskemisi, perifer iskemisi ve neovaskularizasyon varlığı değerlendirildi. Maküler OCT ise kliniğimizdeki Topcon 3D OCT-2000 System cihazı ile yapılarak nüks kararı verildi. Sonlanım ölçütleri olarak santral makula kalınlığı (SMK), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve diğer yan etkiler 1. hafta, 1.ay ve nüksten dolayı (3-6 ay arası) enjeksiyon tekrarı yapılan kadar her ay olmak üzere incelendi. Nüks kararı 1 sıra EİDGK kaybına eşlik eden OCT'de sınırının tekrar belirmesi olarak belirlendi.

Bütün hastalara IDI enjeksiyonu ameliyathane koşullarında ve subkonjonktival anestezi altında uygulandı. Topikal moksifloksasin içeren damlalar hastalara bir hafta boyunca günde 4 kere tavsiye edildi ve 1. gün hem GIB hem ön kamara reaksiyonu ve indirekt oftalmoskopi ile fundus muayenesi yapıldı.

Çalışmamız Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun yürütülmüş, yerel etik kurul tarafından onaylanmış ve işlem öncesi hastalardan yazılı onamları alınmıştır. İstatistiksel analiz SPSS Statistics 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm grupta yapılan ölçümlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bakılan parametrelerin pre ve postinjeksiyon arasındaki kıyaslanması paired-t testi ve Wilcoxon testi ile yapıldı ve p değerinin 0.05 ve altında olması istatistiksel anlamlılık için kullanıldı.



Grafik 1: Deksametazon implant sonrası santral makula kalınlığının zaman içinde değişimi.



Grafik 2: Deksametazon implant sonrası zaman görme keskinliğinin zaman içinde değişimi.

BULGULAR

Çalışmaya ardışık yirmi olgunun (12 tanesi kadın) 20 gözü alındı. Ondört göz RVDT ve 6 göz RVKT'ye sahipti. Ortalama yaş 63.7 ± 10.3 idi. Hastaların 12'sine (%60) önceden anti-VEGF tedavi; 4 (%20) tanesine maküler lazer ve kalan 4 (%20) kişiye de her ikisi de uygulanmıştı. İskemik retinaya lazer (panretinal ya da sektöryel) ise 6 (%30) hastaya uygulanmıştı. 8 (%40) hasta pseudofakik iken geri kalanların hepsi fakikti.

Preinjeksiyon ortalama SMK 527 ± 181 µm iken 1. hafta, 1, 2, 3 ve 4. aylarda sırasıyla 326 ± 97 µm ($p=0.001$), 259 ± 94 µm ve 221 ± 85 µm ($p<0.001$), 332 ± 162 µm ($p=0.002$) ve 320 ± 132 ($p=0.010$) olmuştur (Grafik 1). Diğer aylarda ise bazale göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır ($p>0.05$). SMK değişimlerine

benzer şekilde ortalama preinjeksiyon EİDGK değeri 0.71 ± 0.29 logMAR iken 1. hafta, 1, 2, 3 ve 4. aylarda sırasıyla 0.56 ± 0.27 logMAR, 0.51 ± 0.29 logMAR, 0.47 ± 0.28 ($p<0.001$), 0.52 ± 0.29 logMAR ($p=0.008$) ve 0.51 ± 0.22 logMAR ($p=0.047$) olmuştur (Grafik 2).

Diğer aylarda ise bazale göre daha iyi olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). IDI'ya maksimum yanıt görüldüğü gibi 2. ayda alınmış olup görme keskinliği ve retina kalınlığında elde edilen bu olumlu gelişmeler 3. aydan itibaren azalmaya başladı. Hastalarda yukarıda belirtilen kriterlere göre nüks ortaya konduğunda tekrar enjeksiyon öncesi görme keskinlikleri bazal değerine göre 14 gözde (%70) artmış olarak kaldığı izlendi. 5 gözde (%25) azalmış ve 5 gözde (%25) ise 3 sıra ve üzeri bir görme kazancı elde edilmesine rağmen bunu muhafaza etmek için enjeksiyon tekrarına gidilmişti.

Nükslerden dolayı 9 hastaya (%45) 3. ayda; 6 hastaya ise (%30) 4. ayda enjeksiyon tekrarı gerekmişti.

İlk 3 ayda ortalama GIB değeri bazal değerine göre istatistiksel anlamlı bir şekilde yükselmiştir (Tablo 1). Tespit edilen maksimum GIB değeri 34 mmHg olup; pik değere ulaşma süresi olan 2. ayda gözlenmiştir. GIB değeri ≥ 25 mmHg olan 6 (%30) hasta; bazale göre 10 mmHg ve üzerindeki artışa sahip 3 (%15) hasta mevcuttu. Herhangi bir gözde yara yeri sızdırması ya da hipotoni (GIB < 6 mmHg) izlenmedi. Yükselen GIB için herhangi bir hastada ek lazer ya da cerrahi gereksinimi olmadı ve topikal antiglokomatöz damla ile rahatlıkla kontrol altına alındı; 2 hasta hariç başlanan topikal tedavi 6. aya doğru kesilebildi. 6 aylık takip esnasında biyomikroskobide hastaların hiçbirinde katarakt ya da herhangi bir ciddi yan etki izlenmedi.

TARTIŞMA

Günümüzde yeni tedavi seçenekleri ışığında RVT'ye bağlı makula ödeminde ilk basamak tedavi olarak anti-VEGF ajanları ve IDI yaygın olarak kullanılmaktadır (11-13). Çok merkezli, randomize, prospektif bir klinik çalışma olan GENEVA (Global Evaluation of Implantable Dexamethasone in Retinal Vein Occlusion with Macular Edema) RVT'ye bağlı makula ödemi olgularında intravitreal deksametazon implantın sham (taklit) grubuna üstün olduğu ve düşük yan etki profiline sahip olduğunu göstermiştir (11). 0.7 mg ve 0.35 mg dozajlaması ile uygulanan IDI ile makula kalınlığında tespit edilen azalma en fazla 3. ayda olmuş ancak her iki doz grubunda da 6. ay sonunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilememiştir.

Bizim çalışmamızda ise hem SMK hem de EİDGK açısından en fazla etkinlik 2. ayda izlenmiş olup 3-6. ay aralığında etkinlik azalmıştır. Çalışmamızda makula kalınlığındaki artışa ve nükse rağmen bir çok hastada bu zaman aralığında dahi görme keskinliği kazancı korunmuştur. Bu durum implantın arka segmentte pik konsantrasyona ilk 2 ayda ulaştığı, 60 ile 90. gün arasında azalma devresi olup 180. güne kadar etkisinin devam ettiği farmakolojik özelliklerini doğrular niteliktedir (14).

GENEVA daha çok etkinlik ve güvenilirliğe önem veren bir çalışma olduğu için 6 aydan önce enjeksiyon tekrarı yapılmamıştır ve nüks zamanı ile ilgili bilgiler daha sonraki araştırmalarda üzerinde oldukça durulan bir konu olmuştur. RVT olgularının bir arada değerlendirildiği Capone ve ark. tarafından yürütülen Shasta çalışmasında, makula ödemi nüks zamanı ortalama 5.6 ay (median 4.9 ay), Querques ve ark. tarafından ise 4.7 ± 1.1 ay olarak bildirilmiştir (15,16). Parravano ve ark. intravitreal deksametazon implant yapılan RVT olgularının %68'inde nüks makula ödemi saptandığını bildirmişlerdir ki bu olguların %56'sının 4. ayda, %12'sinin ise 5. ayda nüks ettiği görülmüştür (17). Bizim çalışmamızda da 9 hastaya (%45) 3. ayda; 6 hastaya ise (%30) 4. ayda enjeksiyon tekrarı gerekmişti. Bu oranların literatüre göre biraz daha yüksek olduğu izlenmekte fakat biliyoruz ki çalışmamızdaki gibi uzun süreli hastalığa sahip ve tekrarlayan tedaviler almış hastalarda anatomik ve fonksiyonel kazanımlar elde etmek naif hastalara göre daha zor olmaktadır (18,19). Aslında bu zor hasta grubunda bile nüks zamanında görme keskinlikleri bazal değerine göre 14 gözde (%70) artmış; 5 gözde (%25) azalmış ve 5 gözde (%25) ise 3 sıra ve üzeri bir görme kazancı elde edilmiş olarak enjeksiyon tekrarına gidilmiştir.

Tablo 1: Tüm hastaların zaman içerisinde ortalama göziçi basıncı değişimi.

Tablo 1. Tüm hastaların zaman içerisinde ortalama GIB değişimi

Zaman	Minimum	Maksimum	Ortalama GIB	p değeri
Bazal	9	21	16.2 ± 3.5	
1. Hafta	10	21	17.3 ± 3.1	0.049
1. Ay	11	28	18 ± 3.8	<0.001
2. Ay	13	34	20.3 ± 4.8	<0.001
3. Ay	12	27	18.3 ± 4.3	0.006
4. Ay	12	22	17.3 ± 2.8	0.238
5. Ay	11	23	17.1 ± 2.7	0.361
6. Ay	12	19	15.9 ± 2.6	0.071

Shasta çalışmasında yazarlar GIB değerinin %12.8 hastada 35 mmHg üzerine çıktığını belirtmişlerdir (15). Bizim 20 hastada saptadığımız en yüksek GIB değeri ise 34 mmHg idi ve 2. ayda ölçülmüştü. GENEVA çalışmasında GIB yükselmelerinin özellikle 2. ayda; MEAD çalışmasında ise 6. haftada pik yaptığı belirtilmiştir (20). Coscas ve ark. da IDI'yı takiben 4-8 hafta aralığında GIB değerinin mutlaka aile hekimi ya da en yakın klinikte bir hemşire tarafından ölçülmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Eğer anlamlı bir değişiklik saptanırsa GIB normal değerine dönene kadar aylık takip edilmesini tavsiye etmişlerdir (19). Bizim çalışmamızda da 1. hafta, 1. ay, 2. ay ve 3. ayda bazale göre anlamlı istatistiksel değişiklikler saptandı. Dolayısıyla GIB açısından diğer birçok çalışmada olduğu gibi GIB değerinin nükslerden bağımsız olarak pik yaptığı 1-2. ayda değerlendirilmesini tavsiye etmekteyiz. Yükselen GIB için herhangi bir hastada ek lazer ya da cerrahi gereksinimi olmadığı ve topikal antiglokomatöz damla ile rahatlıkla kontrol altına alındığını saptadık; dolayısıyla normotansif gözlerde GIB yüksekliğinin IDI yapmada bir engel olarak görülmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Elbette steroid kullanılıyorsa katarakt oluşumu ya da ilerlemesi her zaman göz önünde bulundurulmalıdır ancak çalışmamız süresi boyunca biyomikroskopik muayenede belirgin bir katarakt progresyonu izlemedik.

SONUÇ

Çalışmamız hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması gibi dezavantajlara sahip olmasına rağmen intravitreal deksametazon implantın RVT'ye bağlı tekrarlayan makula ödemi tedavisinde anatomik ve fonksiyonel başarı sağladığını saptadık. Kısa dönemde medikal tedaviyle kontrol edilebilen GIB yüksekliği ve ciddi herhangi bir komplikasyona yol açmadığı için güvenli bir ilaç olduğu kanaatindeyiz. İlacın etkinliği özellikle bu zor hasta grubunda 3. aydan itibaren giderek azalmakta ancak 6. aya kadar uzayabilmektedir. Aylık enjeksiyonların hem hasta yükünü hem maliyeti artırdığı göz önünde bulundurulduğunda etkinliğini maksimum 2. ayda ortaya çıkararak ve 6. aya kadar devam ettirebilen güvenilir bir ilaç oldukça akıllıca bir tercih olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rogers S, McIntosh RL, Journ GD, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117:313-319
2. Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 486-491

3. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008; 33: 111-131
4. Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 721-6.
5. 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 Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244:309-15.
6. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 2008;16: 791-799
7. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC et al. 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
8. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC et al. 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.
9. Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1992;110:259-66.
10. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Archives of Ophthalmology* 2010;128(3):289-296.
11. 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 related to branch or central retinal vein occlusion: Twelve month study results *Ophthalmology*. 2011;118(12): 2453-2460
12. Brown D, Campochiaro P, Singh R, et al. Efficacy and safety of ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III Cruise study. *Ophthalmology* 2010; 117(6):1124-1133.
13. Campochiaro P, Heier J, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 6-month primary endpoint results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6):1102-1112.
14. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:80-6.
15. 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.
16. Querques L, Querques G, Lattanzio R et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2013; 229:21-5.
17. Parravano M, Oddone F, Boccassini B et al. Exploring the morphological and functional retinal changes after dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex(R)) in macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2014; 51:153-60.
18. Maggio E, Polito A, Guerriero M, Pertile G. Intravitreal dexamethasone implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion: 12-month follow-up and prognostic factors. *Ophthalmologica*. 2014; 232(4):207-15.
19. 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):1-9.
20. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1904-1914.