

Φλεβικές αποφράξεις του αμφιβληστροειδή

Α. Καζαντζίδης¹, Δ. Μικρόπουλος², Β. Κοζομπόλης³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι φλεβικές αποφράξεις του αμφιβληστροειδή ανήκουν στις αγγειακές παθήσεις του αμφιβληστροειδή. Μετά την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελούν την δεύτερη συχνότερη αιτία απώλειας όρασης των αγγειακών παθήσεων. Δημιουργούνται μετά από θρόμβωση της κεντρικής ή κλάδου φλέβας του αμφιβληστροειδή ελαττώνοντας την φλεβική απαγωγή του αίματος. Ανάλογα με το σημείο της απόφραξης ποικίλει η σοβαρότητα της συμπτωματολογίας και η τελική εξέλιξη της νόσου. Η έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση των φλεβικών αποφράξεων είναι απαραίτητη τόσο για την πρόληψη των επιπλοκών όσο και για την ικανοποιητική διατήρηση της όρασης των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: φλεβικές αποφράξεις του αμφιβληστροειδή, κεντρική απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδή, κλαδική απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδή, οίδημα ωχράς, αντιαγγειογενετικοί παράγοντες (anti-VEGF).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι φλεβικές αποφράξεις του αμφιβληστροειδή εμφανίζονται σε ποσοστό 90% σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών¹. Στις περισσότερες περιπτώσεις κεντρικής απόφραξης φλέβας η ηλικία των ασθενών είναι άνω των 65 ετών, ενώ για την κλαδική απόφραξη φλέβας άνω των 50 ετών². Στοιχεία από την Αυστραλία δείχνουν ότι ο επιπολασμός των φλεβικών αποφράξεων είναι 0,7% για ηλικίες μικρότερες των 60 ετών και 4,6% για ηλικίες άνω των 80 ετών³. Η κλαδική απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδή παρουσιάζεται 3 φορές πιο συχνά από την κεντρική απόφραξη της φλέβας, με άνδρες και γυναίκες να προσβάλλονται εξίσου².

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η φλεβική απόφραξη είναι ετερόπλευρη. Στην κεντρική απόφραξη φλέβας σε διάστημα ενός έτους εμφανίζεται απόφραξη στον έτερο οφθαλμό σε ποσοστό 5%. Ποσοστό κάτω από 10% παρουσιάζει αμφοτερόπλευρη αρχική εμφάνιση. Αντιστοίχως για την κλαδική απόφραξη φλέβας το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν απόφραξη φλέβας μετά την πάροδο ενός έτους είναι 10%, ενώ αμφοτερόπλευρη εμφάνιση κατά την αρχική διάγνωση ποσοστό 5-6%³.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Σύμφωνα με τον Hayreh ανάλογα με το σημείο της απόφραξης μπορούμε να τις ταξινομήσουμε ως εξής:

- Απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή. Οφείλεται σε θρόμβωση της κεντρικής φλέβας στην περιοχή του ηθμοειδούς πετάλου του οπτικού νεύρου. Υπάρχουν δύο μορφές, η ισχαιμική και η μη ισχαιμική.
- Ημικεντρική ή ημισφαιρική απόφραξη φλέβας. Η

1. Γενικό Νοσοκομείο Κιλκίς

2. Aneurin Bevan University Health Board. Royal Gwent Hospital

3. Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική Αλεξανδρούπολης

Corresponding author: L. Kazantzidis
e-mail: lazaroskazantzidis@hotmail.com

περιοχή της θρόμβωσης εντοπίζεται στη κεφαλή του οπτικού νεύρου και συγκεκριμένα στο σημείο διαχωρισμού της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή σε άνω ρινική και άνω κροταφική ή σε κάτω ρινική και κάτω κροταφική φλέβα. Όπως στην κεντρική απόφραξη φλέβας και εδώ διακρίνουμε δύο μορφές, ισχαιμική και μη ισχαιμική.

- Κλαδική απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδή. Η απόφραξη εντοπίζεται στην αρτηριοφλεβική διασταύρωση, όπου φλέβα και αρτηρία καλύπτονται από κοινό έλυτρο. Διακρίνουμε δύο τύπους. Την απόφραξη μεγάλου κλάδου και ωχρικού κλάδου φλέβας^{3,4}.

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

A. Συστηματικοί

1. Η ηλικία του ασθενή αποτελεί έναν σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα. Το 50% των ασθενών έχουν ηλικία άνω των 65 ετών⁵.

2. Η αρτηριακή υπέρταση είναι παρούσα σε ποσοστό 73% των ασθενών άνω των 50 ετών και σε 25% σε μικρότερες ηλικίες⁶. Μη σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης οδηγεί σε υποτροπή της απόφραξης στον ίδιο ή στον έτερο οφθαλμό⁷.

3. Η υπερλιπιδαιμία, 35% των ασθενών με φλεβικές αποφράξεις, ανεξαρτήτως ηλικίας, έχουν αυξημένα τα επίπεδα της χοληστερόλης (ολική χοληστερόλη > 250 mg/dL ή > 6,5 mmol/L)⁶.

4. Ο σακχαρώδης διαβήτης, σε ποσοστό 10% σχετίζεται με τις φλεβικές αποφράξεις εξαιτίας του ότι συνδέεται με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως η υπέρταση (70% των ασθενών με τύπου II σακχαρώδη διαβήτη)⁶.

5. Διαταραχές πήκτικότητας του αίματος-Θρομβοφιλία. Στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει προφανές αίτιο για την φλεβική απόφραξη ή υπάρχει αμφοτερόπλευρη προσβολή ή ατομικό/κληρονομικό ιστορικό θρόμβωσης και μικρή ηλικία του ασθενή, θα πρέπει να εξετάζονται παθήσεις που προκαλούν διαταραχές πήξης του αίματος⁸. Οι παθήσεις αυτές είναι είτε συγγενείς (παράγοντας V Leiden, υπερομοκυστεϊναιμία, έλλειψη αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C ή S) είτε επίκτητες (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο)⁷.

6. Συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις, οι οποίες προκαλούν αγγειίτιδες (νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet, οξώδης πολυαρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση Wegener, σαρκοείδωση)^{3,7}.

7. Το κάπνισμα. Μελέτες (Beaver Dam Eye Study) έχουν δείξει ότι πιθανώς το κάπνισμα να σχετίζεται με την πρόκληση των φλεβικών αποφράξεων.

8. Θεραπεία υποκατάστασης ορμονών με οιστρογόνα

και αντισυλληπτικά χάπια δεν συνιστάται σε γυναίκες με ιστορικό φλεβικών αποφράξεων³.

B. Οφθαλμικοί

1. Οφθαλμική υπερτονία/γλαύκωμα. Θεωρείται ότι η παραμόρφωση του ηθμοειδούς πετάλου στο γλαύκωμα προκαλεί στρέβλωση στην κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδή, αυξάνοντας τον κίνδυνο της απόφραξης⁹.

2. Μικρό αξονικό μήκος του οφθαλμού συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο απόφραξης φλέβας του αμφιβληστροειδή³.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο μηχανισμός των φλεβικών αποφράξεων του αμφιβληστροειδή έχει πολυπαράγοντική προέλευση. Ανατομικοί και συστηματικοί παράγοντες που δρουν σε διαφορετικούς συνδυασμούς και σε διαφορετικό βαθμό μπορούν να προκαλέσουν την αγγειακή απόφραξη. Ένας συγκεκριμένος παράγοντας ή συνδυασμός παραγόντων μπορεί να είναι παρόντες σε μια απόφραξη και να απουσιάζουν σε μια άλλη, ή ένας παράγοντας να έχει σημαντικό ρόλο σε μια περίπτωση και επικουρικό σε μια άλλη¹⁰.

Απόφραξη κεντρική φλέβας αμφιβληστροειδούς

Η παθογένεση της απόφραξης της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή ακολουθεί τους κανόνες της τριάδας του Virchow για την δημιουργία των θρόμβων α. υπερπηκτικότητα β. ενδοθηλιακή δυσλειτουργία γ. στάση του αίματος¹¹. Οι Klien και Olwin έχουν προτείνει τους εξής 3 μηχανισμούς για την απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή:

- Οφειλόμενη σε εξωτερική συμπίεση της φλέβας
- Οφειλόμενη σε πάθηση της φλέβας (εκφυλιστικές ή φλεγμονώδεις)

- Οφειλόμενη σε θρόμβωση^{1,10}

Η κεντρική αρτηρία και φλέβα του αμφιβληστροειδή καθώς εξέρχονται από την κεφαλή του οπτικού νεύρου μοιράζονται κοινό έλυτρο (adventitial sheath) και εισέρχονται μέσω ενός στενού ανοίγματος στην περιοχή του ηθμοειδούς πετάλου. Λόγω της στενής εισόδου τα αγγεία βρίσκονται σε περιορισμένο χώρο προδιαθέτοντας στον σχηματισμό θρόμβου από διάφορους παράγοντες (επιβράδυνση της ροής του αίματος, διαταραχές στα αγγειακά τοιχώματα και στο αίμα). Η απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή οδηγεί σε αυξημένη αντίσταση της φλεβικής αιματικής ροής, η οποία με τη σειρά της προκαλεί στάση του αίματος και ισχαιμία στον αμφιβληστροειδή. Η ισχαιμία αυξάνει την παραγωγή του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF) στην υαλοειδική κοιλότητα με αποτέλεσμα τον σχη-

ματισμό νεοαγγείωσης στο πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού (ίριδα και αμφιβληστροειδή)¹². Επιπλέον η αύξηση του VEGF προάγει την διαπερατότητα των τριχοειδικών αγγείων του αμφιβληστροειδή και την δι-αρροή στον εξωκυττάριο χώρο σχηματίζοντας οίδημα της ωχράς κηλίδας³.

Απόφραξη κλάδων φλέβας αμφιβληστροειδούς

Έχει διαπιστωθεί ότι οι κλαδικές αποφράξεις εντο-πίζονται στις αρτηριοφλεβικές διασταυρώσεις των κλαδικών αμφιβληστροειδικών αγγείων (στις οποί-ες αρτηρία και φλέβα μοιράζονται κοινό περίβλημα) και ευνοούνται από την αρτηριοσκλήρωση¹⁰. Μελέ-τες^{13,14,15,16} έδειξαν ότι η αρτηρία περνάει πάνω από τη φλέβα σε ποσοστό 93-100%. Σε συνδυασμό με την αρτη-ριοσκλήρωση, η οποία αυξάνει την ακαμψία της αρτη-ρίας, μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το τοίχωμα της αρτηρίας ασκεί πίεση στην φλέβα με αποτέλεσμα τον στροβιλισμό της ροής του αίματος στις αρτηριοφλεβι-κές διασταυρώσεις, βλάβη των ενδοθηλιακών κυττά-ρων και τελικά θρόμβωση¹⁷.

Οι κλαδικές αποφράξεις συμβαίνουν πιο συχνά στο κροταφικό τμήμα του αμφιβληστροειδή από ότι στο ρινικό και περισσότερο συχνά στο άνω κροταφικό τε-ταρτημόριο, διότι σε αυτό το τεταρτημόριο του αμφι-βληστροειδή υπάρχουν περισσότερες αρτηριοφλεβικές διασταυρώσεις¹⁰.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ – ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Απόφραξη Κεντρική Φλέβας Αμφιβληστροειδούς

Η κεντρική απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδή διακρίνεται σε δύο μορφές:

α. μη ισχαιμική, η οποία μπορεί να αναφέρεται ως ήπια ή μερική ή αμφιβληστροειδοπάθεια από φλεβική στάση.

β. ισχαιμική ή πλήρης ή αιμορραγική αμφιβληστρο-ειδοπάθεια, έχει χειρότερη πρόγνωση και χαρακτηρί-ζεται η περιοχή μη διήθησης των τριχοειδών έκτασης τουλάχιστον 10 φορές μεγαλύτερη από μία θηλαία διά-μετρο στην φλουροαγγειογραφία.

Η μη ισχαιμική απόφραξη είναι αυτή που εμφανί-ζεται πιο συχνά στο σύνολο των αποφράξεων της κε-ντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή με ποσοστό 75%. Οι ασθενείς συνήθως παραπονιούνται για αιφνίδια, ετερόπλευρη, ανώδυνη μέτρια απώλεια όρασης. Το ση-μείο Marcus Gunn (Relative Afferent Pupillary Defect) της κόρης είναι ήπιο ή απουσιάζει. Στην βιομικροσκόπηση διακρίνουμε ήπια διεύρυνση και ελίκωση όλων των κλάδων της κεντρικής φλέβας και αιμορραγίες, φλο-γοειδείς και στικτές, στα 4 τεταρτημόρια του αμφιβλη-στροειδή (Εικόνα 1). Αρκετά συχνά διαπιστώνεται οί-δημα της ωχράς καθώς και οίδημα του οπτικού δίσκου.

Στην ισχαιμική απόφραξη φλέβας, η οποία είναι λιγό-τερο συχνή, οι αλλοιώσεις είναι αρκετά πιο έντονες. Η



Εικόνα 1. Μη ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή με αιμορραγίες και στα 4 τεταρτημόρια (δεξιά). Ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή, διακρίνονται: βαμβακόμορφο εξίδρωμα (κίτρινο βέλος), ελικοειδής φλέβα (μαύρο βέλος) και μη σαφή όρια οπτικού δίσκου (λευκό βέλος), (αριστερά)

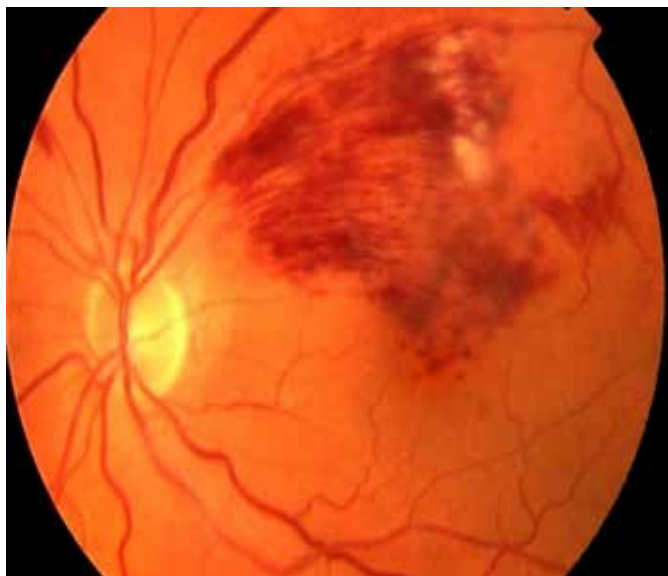
Πηγή: www.westcoastretina.com/crvo., www.researchgate.net

οπτική οξύτητα είναι μικρότερη από 1/10 μέχρι αντίληψη κινουμένης χειρός και το σημείο Marcus Gunn είναι έντονο. Εκτεταμένες αιμορραγίες και στα 4 τεταρτημόρια του αμφιβληστροειδή, με έντονες διατεταμένες και ελικοειδείς φλέβες διακρίνονται κατά την εξέταση του βυθού, ενώ συχνά παρατηρούνται βαμβακόμορφες κηλίδες. Οίδημα βαριάς μορφής εμφανίζεται στην περιοχή της ωχράς και στην οπτική θηλή (Εικόνα 1). Η πρόγνωση είναι χειρότερη στην ισχαιμική μορφή της απόφραξης, με τελική οπτική οξύτητα κάτω του 1/20 και κίνδυνος ανάπτυξης νεοαγγειώσης σε αρκετούς ασθενείς¹⁸.

Απόφραξη κλάδου φλέβας αμφιβληστροειδούς

Τα συμπτώματα των ασθενών με κλαδική απόφραξη ποικίλλουν ανάλογα με το σημείο της απόφραξης. Ασθενείς με απόφραξη στο ρινικό τμήμα του αμφιβληστροειδή παραμένουν ασυμπτωματικοί ενώ με απόφραξη στο κροταφικό τμήμα παρουσιάζουν ετερόπλευρη, αιφνίδια, ανώδυνη απώλεια τμήματος του οπτικού πεδίου και μείωση της οπτικής οξύτητας εφόσον υπάρχει οίδημα στην ωχρά.

Η τυπική κλινική εικόνα των κλαδικών αποφράξεων εμφανίζει διατεταμένες και ελικοειδείς φλέβες, φλογοειδείς, στικτές ή/και κηλιδόμορφες αιμορραγίες, οίδημα και βαμβακόμορφες κηλίδες στο τμήμα του αμφιβληστροειδή που εντοπίζεται η απόφραξη (Εικόνα 2). Συνήθως οι αιμορραγίες σχηματίζουν τριγωνική περιοχή με την κορυφή στην αρτηριοφλεβική διασταύρωση. Στην πορεία του χρόνου οι αιμορραγίες απορροφώνται και εμφανίζονται σκληρά εξιδρώματα καθώς και παράπλευρα αγγεία^{6,19}.



ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Συνήθως η διάγνωση της απόφραξης της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή τίθεται από την κλινική εικόνα που έχει ο βυθός του οφθαλμού, χωρίς όμως να υπάρχει η δυνατότητα διαχωρισμού της ισχαιμικής από τη μη ισχαιμική μορφή της.

Η φλουροαγγειογραφία είναι η εξέταση η οποία μας βοηθάει για την διάκριση των δύο τύπων απόφραξης, έχοντας προγνωστική αξία για την εξέλιξη της πάθησης.

Στην φλουροαγγειογραφία ισχαιμικού τύπου διακρίνουμε συνολικές περιοχές ισχαιμίας με έκταση μεγαλύτερη από δέκα θηλαίες διαμέτρους^{19,20}. Παρατηρείται καθυστέρηση κατά την αρτηριοφλεβική φάση μεγαλύτερη των 20 δευτερολέπτων, χρώση των φλεβικών τοιχωμάτων⁶, καθώς και υποφθορισμός λόγω εκτεταμένων αιμορραγιών ή από περιοχές μη διήθησης των τριχοειδών¹⁹.

Αντίθετα στην εξέταση της φλουροαγγειογραφίας μη ισχαιμικού τύπου δεν εμφανίζονται εστίες ισχαιμίας του αμφιβληστροειδή, η διήθηση των αμφιβληστροειδικών τριχοειδών είναι καλή, παρατηρείται όμως καθυστέρηση στην αρτηριοφλεβική φάση και υποφθορισμός λόγω αιμορραγιών⁶.

Οίδημα της ωχράς εμφανίζεται και στις δύο περιπτώσεις, με την φλουροαγγειογραφική εικόνα να απεικονίζει μεγάλους κυστικούς χώρους και όψιμη διαρροή χρωστικής¹⁹.

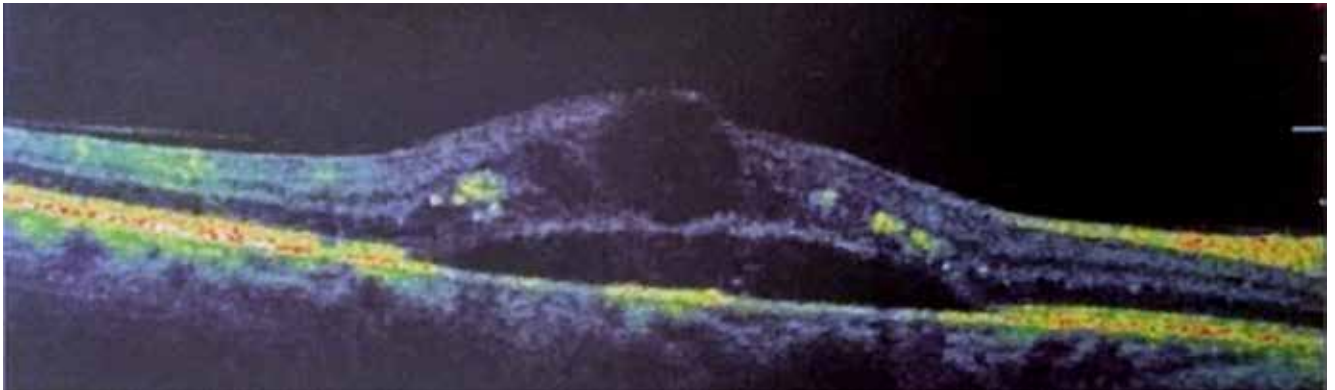
Στην απόφραξη κλαδικής φλέβας του αμφιβληστροειδή η κλινική εικόνα παίζει σημαντικό ρόλο στην διάγνωση, βέβαια για τη λεπτομερή καταγραφή των διαταραχών του αμφιβληστροειδή βοηθάει η φλουροο-

Εικόνα 2. Φλεβική απόφραξη του άνω κροταφικού κλάδου φλέβας του αμφιβληστροειδή, διακρίνονται τα βαμβακόμορφα εξιδρώματα

Πηγή: www.retina-reference.com/diseases



Εικόνα 3. OCT εικόνα απόφραξης κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή. Στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου και στην περιβοθρική περιοχή απεικονίζονται πολλαπλοί κυστικοί σχηματισμοί (ελαττωμένης αντανάκλαστικότητας ενδοαμφιβληστροειδικά), καθώς και συλλογή υπαμφιβληστροειδικού υγρού μεταξύ ιδίως αμφιβληστροειδή και μελάγχρουν επιθηλίου. Πηγή: Άτλας φλουροαγγειογραφίας και οπτικής τομογραφίας συνοχής των παθήσεων της ωχράς και του γλανκώματος. Εκδόσεις University Studio Press.



Εικόνα 4. OCT εικόνα απόφραξης κλάδου φλέβας του αμφιβληστροειδή. Απεικονίζονται κυστικοί χώροι και συλλογή υπαμφιβληστροειδικού υγρού.

Πηγή: Άτλας φλουροαγγειογραφίας και οπτικής τομογραφίας συνοχής των παθήσεων της ωχράς και του γλανκώματος. Εκδόσεις University Studio Press.

αγγειογραφία και η οπτική τομογραφία συνοχής.

Σε πρόσφατη απόφραξη, η εικόνα της φλουροαγγειογραφίας εμφανίζει καθυστέρηση στην φλεβική πλήρωση και υποφθορισμό, ο οποίος οφείλεται στις αιμορραγίες του αμφιβληστροειδή. Οι αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες στην πορεία θα απορροφηθούν, με αποτέλεσμα να γίνουν εμφανείς οι αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδή. Φλουροαγγειογραφικά οι διαταραχές εντοπίζονται στην περιοχή του αποφραγμένου φλεβικού κλάδου, παρατηρώντας καθυστέρηση στην αγγειακή πλήρωση, διεύρυνση του τριχοειδικού δικτύου, υπερφθορισμός εφόσον υπάρχει διαρροή χρωστικής και υποφθορισμό σε περίπτωση ισχαιμίας του αμφιβληστροειδή²⁰.

Η οπτική τομογραφία συνοχής (Optical Coherence

Tomography - OCT) είναι μία μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης ιστών in vivo με την χρήση της συμβολομετρίας χαμηλής συνοχής²¹. Η οπτική τομογραφία συνοχής έχει την ικανότητα απεικόνισης των στιβάδων των ιστών χωρίς να πραγματοποιηθεί βιοψία και ιστοπαθολογική εξέταση²².

Με την χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής το οίδημα της ωχράς από φλεβικές αποφράξεις εμφανίζεται με διάχυτη πάχυνση του αμφιβληστροειδή, παρουσία πολλαπλών κυστικών σχηματισμών με ελαττωμένη αντανάκλαστικότητα ενδοαμφιβληστροειδικά στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου και σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχει συλλογή υπαμφιβληστροειδικού υγρού μεταξύ μελάγχρουν επιθηλίου και ιδίως αμφιβληστροειδή²⁰ (Εικόνες 3 και 4).

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι η οπτική τομογραφία συνοχής αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο τόσο για την διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Η οπτική τομογραφία συνοχής είναι περισσότερο ασφαλής για τον ασθενή καθώς αποτελεί μία μη επεμβατική μέθοδο, ενώ η απεικόνιση και η ανάλυση των στιβάδων του αμφιβληστροειδή γίνονται πιο ευκρινείς και πιο γρήγορα συγκριτικά με άλλες διαγνωστικές μεθόδους όπως η φλουροαγγειογραφία, η φωτογραφία βυθού και η αγγειογραφία με πράσινο της ινδοκυανίνης.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Το οίδημα της ωχράς αποτελεί την πιο συνηθισμένη επιπλοκή των φλεβικών αποφράξεων και κύρια αιτία μείωσης της οπτικής οξύτητας. Οφείλεται στη δημιουργία βλάβης στο επίπεδο του ενδοθηλίου των τριχοειδών, η οποία προκαλείται από την υποξία και την αύξηση της ενδοαγγειακής υδροστατικής πίεσης¹.

Νεοαγγείωση του οφθαλμού, η οποία εμφανίζεται μόνο στην ισχαιμική μορφή της απόφραξης της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή και στην απόφραξη μεγάλου κλάδου φλέβας, οδηγεί στην ανάπτυξη νεοαγγειακού γλαυκώματος και ερυθρόση ιριδας¹⁰.

Στην ισχαιμικού τύπου απόφραξη της κεντρικής φλέβας η νεοαγγείωση εντοπίζεται πιο συχνά στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού και ο μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης είναι τους πρώτους 7 μήνες. Νεοαγγειακό γλαύκωμα διαπιστώνεται στα 2/3 των περιπτώσεων με νεοαγγείωση ιριδας και στα 3/4 των περιπτώσεων με νεοαγγείωση στην γωνία του πρόσθιου θαλάμου και στην ιριδα. Συνολικά στις αποφράξεις της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή 10% των ασθενών θα αναπτύξουν γλαύκωμα νεοαγγειακού τύπου.

Στις αποφράξεις μεγάλου κλάδου φλέβας (major BRVO), η νεοαγγείωση δεν παρατηρείται το ίδιο συχνά, εμφανίζεται σε ποσοστό 30% περίπου, με πιο συνηθισμένη εντόπιση της νεοαγγείωσης στον αμφιβληστροειδή και στην οπτική θηλή και αρκετά πιο σπάνια στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού¹⁰.

Αιμορραγίες στο υαλοειδές και αποκόλληση του αμφιβληστροειδή μπορεί να εμφανιστούν στις φλεβικές αποφράξεις.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η τελική οπτική οξύτητα εξαρτάται από την μορφή της απόφραξης της κεντρικής φλέβας του αμφιβλη-

στροειδή, με τη μη ισχαιμική απόφραξη να έχει καλύτερη εξέλιξη από την ισχαιμική της μορφή. Η μελέτη Central Vein Occlusion Study έδειξε ότι σημαντικό ρόλο επίσης έχει και η αρχική οπτική οξύτητα. Το 65% των ασθενών με όραση καλύτερη από 5/10 διατηρούν σε αυτά τα επίπεδα την οπτική τους οξύτητα, ενώ ασθενείς με όραση κάτω από 1/10 δεν έχουν περιθώρια βελτίωσης¹⁹.

Στα επόμενα 3 χρόνια από την εμφάνιση της μη ισχαιμικής μορφής, ποσοστό 30% των ασθενών θα μεταπέσουν σε απόφραξη κεντρικής φλέβας ισχαιμικού τύπου³.

Ωστόσο σημαντικό επίσης είναι ότι οι μισοί σχεδόν ασθενείς με ισχαιμικού τύπου απόφραξη εμφανίζουν νεοαγγείωση ιριδας, μεταξύ δεύτερου και τέταρτου μήνα, προδιαθέτοντας σε ανάπτυξη νεοαγγειακού γλαυκώματος, εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα⁶.

Η πρόγνωση στους ασθενείς με κλαδική απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδή είναι πολύ καλύτερη συγκριτικά με εκείνους με κεντρική απόφραξη. Το 1/3 των ασθενών με κλαδική απόφραξη φλέβας χωρίς θεραπεία αποκτά όραση καλύτερη από 5/10. Αντίθετα τα 2/3 των ασθενών έχουν ελάττωση της όρασής τους, η οποία οφείλεται σε ισχαιμία της ωχράς, οίδημα της ωχράς, αιμορραγίες στον αμφιβληστροειδή ή στο υαλοειδές.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Για την αντιμετώπιση των φλεβικών αποφράξεων του αμφιβληστροειδή υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες στοχεύουν κυρίως στην αντιμετώπιση των επιπλοκών, όπως το οίδημα ωχράς και η νεοαγγείωση²³.

Η θρομβόλυση με ανασυνδυασμένο ανθρώπινο ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (rt-PA) έδειξε βελτίωση στην τελική οπτική οξύτητα ασθενών με απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή σε διάστημα 11 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, χωρίς να παρατηρείται το ίδιο σε ασθενείς με κλαδική απόφραξη²⁴.

Η τροξερουτίνη, αναστολέας των ερυθροκυττάρων και η τικλοπιδίνη, αναστολέας της συσώρευσης των αιμοπεταλίων, ελαττώνουν το ιξώδες του αίματος και βελτιώνουν την μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδή. Μελέτες αναφέρουν ότι και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν ασθενείς με φλεβικές αποφράξεις στην βελτίωση της οπτικής οξύτητας^{25,26}.

Με την αιμοδιάλυση παρατηρείται ότι ελαττώνοντας τον αιματοκρίτη, μειώνεται το ιξώδες του πλάσματος και οδηγεί στην βελτίωση της αμφιβληστροειδικής μικροκυκλοφορίας. Οι Hansen et al²⁷ υποστηρίζουν ότι η

αιμοδιάλυση βελτιώνει την όραση ασθενών με απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή και είναι πιο αποτελεσματική στην ισχαιμικού τύπου απόφραξη. Οι Chen et al²⁸ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της αιμοδιάλυσης έχει θετική επίδραση στην τελική οπτική οξύτητα ασθενών με κλαδική απόφραξη φλέβας.

Η χειρουργική αντιμετώπιση έχει σκοπό την αποσυμπίεση της φλέβας του αμφιβληστροειδή στο σημείο της απόφραξης. Οι Opremcak et al²⁹ πρότειναν την ακτινωτή τομή του οπτικού νεύρου, κατά την οποία γίνεται διατομή στο επίπεδο του ηθμοειδούς πετάλου και αποσυμπίεση της κεντρικής φλέβας. Σε διαφορετική μελέτη οι Opremcak και Bruce³⁰ υποστηρίζουν ότι η διατομή του κοινού ελύτρου στο σημείο της αρτηριοφλεβικής διασταύρωσης και ο διαχωρισμός του φλεβιδίου από το αρτηρίδιο έχει ως αποτέλεσμα την αποσυμπίεση του φλεβιδίου και την βελτίωση της όρασης.

Η φωτοπηξία με laser αποτελεί μία ακόμη μέθοδο θεραπευτικής αντιμετώπισης των φλεβικών αποφράξεων του αμφιβληστροειδή. Η Central Vein Occlusion Study μελέτησε την αποτελεσματικότητα της φωτοπηξίας δίκην δικτύου σε ασθενείς με οίδημα ωχράς δευτερογενώς από απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδή και οπτική οξύτητα 20/50 ή χειρότερη. Παρά το γεγονός ότι το πάχος του οιδήματος της ωχράς μειώθηκε σημαντικά, η τελική οπτική οξύτητα δεν βελτιώθηκε.

Μία δεύτερη παράμετρος που μελετήθηκε ήταν η αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας σε οφθαλμούς χωρίς σημεία νεοαγγείωσης ασθενών με ισχαιμική απόφραξη κεντρικής φλέβας με αυτά της συχνής παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία δεν προλαμβάνει την δημιουργία νεοαγγείωσης. Προτείνεται παρακολούθηση (γωνιοσκοπία και εξέταση με μυδρίαση του βυθού) κάθε 4 βδομάδες τους πρώτους 6 μήνες και στην περίπτωση ανάπτυξης νεοαγγείωσης συνιστάται η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία^{31,32}.

Στην θεραπευτική αντιμετώπιση οιδήματος της ωχράς, χωρίς ισχαιμία, από απόφραξη κλάδου φλέβας του αμφιβληστροειδή και με οπτική οξύτητα ίση ή χειρότερη από 20/40, η μελέτη Branch Vein Occlusion Study έδειξε ότι η φωτοπηξία δίκην δικτύου με Argon laser βοηθάει τόσο στην μείωση του οιδήματος όσο και στην βελτίωση της οπτικής οξύτητας των ασθενών³³.

Τα τελευταία χρόνια οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών και αντι-αγγειογενετικών παραγόντων (anti-VEGF) βελτίωσαν τα αποτελέσματα της θεραπείας των φλεβικών αποφράξεων του αμφιβληστροειδή σε μορφολογικό και λειτουργικό επίπεδο.

Η ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμσινολόνης σε ασθενείς με φλεβικές αποφράξεις βελτιώνει την όραση

των ασθενών και μειώνει το πάχος του οιδήματος, χρειάζονται όμως συνεχείς εγχύσεις διότι τα αποτελέσματα αποδυναμώνονται με την πάροδο του χρόνου. Στις επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και η δημιουργία καταρράκτη^{34,35}. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα παρουσιάζει το βραδείας αποδέσμευσης ενδοϋαλοειδικό εμφύτευμα δεξαμεθαζόνης, με επιπλοκές παρόμοιες της τριαμσινολόνης³⁶.

Τα anti-VEGF βοηθούν στην μείωση του οιδήματος, μειώνοντας την διαπερατότητα των αγγείων, χωρίς να μπορούν να εξαλείψουν την παθολογική κατάσταση. Η επίδραση τους μειώνεται με το πέρασμα μερικών βδομάδων και απαιτείται η χορήγηση νέων ενέσεων^{37,38}. Στην κατηγορία των anti-VEGF ανήκουν οι παρακάτω φαρμακευτικές ουσίες:

Pegaptanib. Το Pegaptanib (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals/Pfizer) είναι ένα RNA απταμερές, το οποίο στοχεύει την ισομορφή VEGF165 με αποτέλεσμα την αναστολή και αδρανοποίηση της νεοαγγειογένεσης. Το 2004 πήρε άδεια από τον FDA για την αντιμετώπιση της νεοαγγειακής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Το Pegaptanib είναι το πρώτο θεραπευτικό απταμερές εγκεκριμένο για χρήση στον άνθρωπο, ανοίγοντας το δρόμο για μελλοντικές εφαρμογές απταμερών³⁹. Τα τελευταία χρόνια η χρήση του έχει περιοριστεί σημαντικά.

Bevacizumab. Είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με μοριακό βάρος περίπου 149kDa, το οποίο δρά αναστέλλοντας όλες τις ισομορφές του VEGF-A⁴⁰. Παρασκευάζεται από την Genentech με την εμπορική ονομασία Avastin. Αρχικά αναπτύχθηκε για την αντιμετώπιση διάφορων όγκων και το 2004 πήρε άδεια από το FDA (Food and Drug Administration) των Ηνωμένων Πολιτειών για την θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία⁴¹. Το Bevacizumab χρησιμοποιείται σήμερα σε ολόκληρο τον κόσμο για αρκετές οφθαλμικές παθήσεις "off label" με συνιστώμενη οδό χορήγησης την ενδοϋαλοειδική έγχυση. Η χορήγησή του σε ασθενείς με απόφραξη της κεντρικής φλέβας είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα στην βελτίωση της οπτικής οξύτητας και στην μείωση του πάχους του οιδήματος της ωχράς^{42,43}. Επίσης αποτελεσματικό είναι και στην αντιμετώπιση του οιδήματος δευτερογενώς από κλαδική απόφραξη φλέβας⁴⁴.

Ranibizumab. Είναι το Fab (antibody fragment) τμήμα ενός γενετικά ανασυνδυασμένου μονοκλωνικού αντισώματος που συνδέεται με όλες τις ισομορφές του VEGF-A, τις οποίες και αδρανοποιεί. Το 2006 πήρε άδεια από τον FDA, με αρχική ένδειξη την νεοαγγειακή ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς. Παρασκευάζεται από την Genentech και κυκλοφορεί στο εμπόριο ως Lucentis⁴⁵.

Η μελέτη CRUISE περιελάμβανε 392 ασθενείς με απόφραξη κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή στους οποίους χορηγήθηκε ενδοϋαλοειδικώς κάθε μήνα 0,3mg ή 0,5mg ranibizumab ή ένεση sham (placebo) για 6 μήνες αρχικά. Η οπτική οξύτητα των ασθενών στον 6 μήνα βελτιώθηκε κατά μ.ο 12.7 και 14.9 γράμματα σε ETDRS διαγράμματα στους ασθενείς που έλαβαν 0.3mg και 0.5mg ranibizumab αντίστοιχα και μόνο 0.8 γράμματα στους ασθενείς με sham ένεση. Βελτίωση στην οπτική οξύτητα σημειώθηκε από την πρώτη κιόλας εβδομάδα έχοντας μ.ο κέρδος 8.8, 9.3 και 1.1 γράμματα στον πίνακα στους ασθενείς που χορηγήθηκε 0.3mg, 0.5mg και sham ένεση αντίστοιχα. Παράλληλα στους ασθενείς που έγινε θεραπεία με ranibizumab μειώθηκε και το πάχος του οιδήματος του κεντρικού βοθρίου μετά την πρώτη εβδομάδα περισσότερο από 250μm^{46,47}.

Στη μελέτη BRAVO συμμετείχαν ασθενείς με οίδημα ωχράς προερχόμενο από κλαδική απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδή. Στους ασθενείς έγιναν κάθε μήνα, για τους πρώτους 6 μήνες, ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις ranibizumab 0.3mg ή 0.5mg ή sham ένεση. Στους ασθενείς μπορούσε να γίνει laser δίκην δικτύου εφόσον δεν είχαν βελτίωση της οπτικής τους οξύτητας περισσότερο από 5 γράμματα ή δεν μειωνόταν το πάχος του οιδήματος περισσότερο από 50μm μετά τους 6 μήνες. Τα αποτελέσματα της μελέτης BRAVO αντικατοπτρίζουν αυτά της CRUISE με βελτίωση της όρασης από την πρώτη εβδομάδα κατά 7.5 και 1.9 γράμματα του πίνακα ETDRS στους ασθενείς με ranibizumab και sham αντίστοιχα. Τον 6 μήνα υπήρχε ενίσχυση της οπτικής οξύτητας κατά μ.ο 16.6, 18.3 και 7.3 γράμματα των ασθενών που έλαβαν 0.3mg, 0.5mg και sham ένεση αντίστοιχα. Μεγαλύτερη μείωση στο πάχος του κεντρικού βοθρίου 337.3μm και 345.2μm παρατηρείται στους ασθενείς που έλαβαν ranibizumab 0.3mg και 0.5mg αντίστοιχως, ενώ μικρότερη μείωση παρατηρήθηκε στους ασθενείς με sham ένεση⁴⁸.

Aflibercept. Αποτελεί τον πιο πρόσφατο anti-VEGF παράγοντα με μοριακό βάρος 115kDa. Είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από το δεύτερο τμήμα του VEGFR-1 υποδοχέα και το τρίτο τμήμα του VEGFR-2 υποδοχέα, προσαρτημένα στο Fc τμήμα της ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) σχηματίζοντας ένα ισο-ωσμωτικό διάλυμα για ενδοϋαλοειδική χρήση. Το aflibercept σε αντίθεση με τους άλλους anti-VEGF παράγοντες συνδέεται με τον πλακουντιακό αυξητικό παράγοντα (PIGF) και έχει σημαντικά μεγαλύτερη σχέση δέσμευσης με τον VEGF^{49,50}.

Παρασκευάζεται από τις Regeneron Pharmaceuticals και Bayer HealthCare με την εμπορική ονομασία Eylea με ένδειξη για την θεραπεία της νεοαγγειακής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς και το οίδημα ωχράς από διαβη-

τική αμφιβληστροειδοπάθεια και φλεβικών αποφράξεων του αμφιβληστροειδή⁵¹.

Δύο μελέτες, οι COPERNICUS και GALILEO αξιολόγησαν την επίδραση του Aflibercept στο οίδημα ωχράς μετά από απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή. Οι ασθενείς λάμβαναν είτε ενδοϋαλοειδική ένεση aflibercept είτε sham ένεση κάθε 4 εβδομάδες για 24 εβδομάδες. Από την 24η μέχρι την 52η εβδομάδα το θεραπευτικό πρωτόκολλο άλλαξε, στην μελέτη COPERNICUS κάθε μήνα γινόταν αξιολόγηση και οι ασθενείς λάμβαναν aflibercept ανάλογα με προκαθορισμένα κριτήρια (PRN-pro re nata), ενώ στην GALILEO μετά την αξιολόγηση κάθε 4η εβδομάδα, οι ασθενείς που τους είχε χορηγηθεί aflibercept συνέχιζαν με aflibercept PRN και οι ασθενείς με sham ένεση συνέχίζουν κανονικά με sham^{52,53}.

Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση στην οπτική οξύτητα των ασθενών τις πρώτες 24 εβδομάδες, 17.3 και 18 γράμματα του πίνακα ETDRS για τις μελέτες COPERNICUS και GALILEO αντίστοιχα, ενώ την 52η εβδομάδα παρατηρείται ελάχιστη μείωση στην όραση των ασθενών.

Η μελέτη VIBRANT σύγκρινε την αποτελεσματικότητα των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων aflibercept σε σχέση με το laser δίκην δικτύου σε ασθενείς με απόφραξη κλάδου φλέβας του αμφιβληστροειδή και οίδημα ωχράς. Την 24η εβδομάδα 52.7% των ασθενών που τους είχε χορηγηθεί ένεση aflibercept έδειξαν βελτίωση στην οπτική οξύτητά τους τουλάχιστον 15 γράμματα ETDRS, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών με laser ήταν 26.7%. Βελτίωση παρατηρήθηκε και την 52η εβδομάδα, με 57.1% των ασθενών με ένεση aflibercept να έχουν κερδίσει τουλάχιστον 15 γράμματα ETDRS και 41.1% σε αυτού με laser^{53,54,55}.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι φλεβικές αποφράξεις του αμφιβληστροειδή αντιμετωπίζονται, την τελευταία δεκαετία, σε έναν πολύ μεγάλο βαθμό με τις ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις αντι-αγγειογενετικών παραγόντων. Εκείνο που αξίζει να σημειωθεί είναι ότι ο σπουδαίος στόχος της μείωσης του αριθμού των ασθενών που χάνουν την όραση τους εξαιτίας των φλεβικών αποφράξεων του αμφιβληστροειδή θα πρέπει να αποτελεί το βασικό άξονα των μελλοντικών μελετών, στη βάση των οποίων θα σχεδιαστούν οι κατάλληλες θεραπείες με σημείο αναφοράς τον εντοπισμό των αιτιών που προκαλούν την πάθηση πέρα από την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

RETINAL VEIN OCCLUSIONS

L. Kazantzidis¹, D. Mikropoulos², V. Kozompolis³

1. General Hospital of Kilkis

2. Aneurin Bevan University Health Board. Royal Gwent Hospital

3. University Eye Clinic, Democritus University of Thrace.

ABSTRACT

Retinal vein occlusions belong to retinal vascular diseases. After diabetic retinopathy is the second most common cause of visual acuity loss from vascular diseases. The cause of occlusion is due to thrombosis of the central or branch vein of the retina by reducing venous blood flow. Depending on the point of occlusion, the severity of the symptomatology and the final progression of the disease vary. Early treatment of retinal vein occlusion is essential both for the prevention of complications and for the satisfactory maintenance of patients vision.

Key words: Retinal vein occlusions, vascular diseases, anti-VEGF, rt-PA, triamcinolone.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. N. Τρ. Στάγκος. Κλινική Οφθαλμολογία. Εκδόσεις University Studio Press 2002; 538.
2. <http://emedicine.medscape.com/article/798583-overview>.
3. Retinal vein occlusion. Clinical Guidelines, The Royal College of Ophthalmologists, July 2015.
4. Risk Factors for Central and Branch Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis of Published Clinical Data, Petr Kolar, Journal of Ophthalmology, Volume 2014 (2014), Article ID 724780.
5. Zhou JQ, Xu L, Wang S, et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. Ophthalmology 2013; 120(4):803-808.
6. Kanski JJ, Bowling B. Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach. 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders 2011; 776-778.
7. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 2010; 4:809-816.
8. Yau JW, Lee P, Wong TY, et al. Retinal vein occlusion: An approach to diagnosis, systemic risk factors and

management. Intern Med J 2008; 38:904-941.

9. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1996; 114:545-554.

10. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. Indian J Ophthalmol 1994; 42:109-132.

11. http://eyewiki.aao.org/Central_Retinal_Vein_Occlusion.

12. <http://emedicine.medscape.com/article/1223746-overview#a5>.

13. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. Arch Ophthalmol 1989; 107:998-1000.

14. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 1990; 109:298-302.

15. Feist RM, Richo BH, Shapiro MJ, et al. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. Am J Ophthalmol 1992; 113:664-668.

16. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. Ophthalmology 1993; 100:423-428.

17. http://eyewiki.aao.org/Branch_retinal_vein_occlusion#cite_ref-9_19-0.

18. Retina and Vitreous, Chapter 12, American Academy of Ophthalmology 2014-2015; 1:127-128.

19. Duker Jay S and Myron Yanoff. Ophthalmology. Fourth edition. London: Elsevier/Saunders 2013; 531-534.

20. Παπαβασιλείου ΕΧ, Ραζής Α, Γρατσωνίδης Α. Άτλας φλουροαγγειογραφίας και οπτικής τομογραφίας συνοχής των παθήσεων της ωχράς και του γλαυκώματος. Εκδόσεις University Studio Press 2012; 98-113.

21. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science 1991; 254:1178-1181.

22. Tearney GJ, et al. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. Science 1997; 276:2037-2039.

23. Rehak M, Wiedemann P. Retinal Vein Thrombosis: pathogenesis and management. J Thromb Haemost 2010; 8:1886-1894.

24. Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. Retina 2009; 29:932-940.

25. Houtsmuller AJ, Vermeulen JA, Klompe M, et al. The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. Agents Actions Suppl 1984; 15:219-229.

26. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A. A randomized, double-masked study on the treatment of

retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol* 1994; 118(4):421-429.

27. Hansen LL, Danisevskis P, Arntz HR, et al. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1985; 69:108-116.

28. Chen HC, Wiek J, Gupta A, et al. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:162-167.

29. Opremac EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. *Retina* 2006; 26:297-305.

30. Opremac EM, Bruce RA. Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy: a prospective review of 15 cases. *Retina* 1999; 19:1-5.

31. Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion: the Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995; 102:1425-1433.

32. Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: the Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995; 102:1434-1444.

33. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984; 98:271-282.

34. Krepler K, Ergun E, Sacu S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83:600-604.

35. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC. 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; 127:1101-1114.

36. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. 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.

37. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:298-306.

38. 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.

39. Ng EW, Shima DT, Calias P. Pegaptanib, a targeted anti-vegf aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:123-132.

40. Ferrara N, Hillan KJ, Nowotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333:328-335.

41. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342.

42. 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.

43. Rensch F, Jonas JB, Spandau UH. Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2009; 87:77-81.

44. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27(4):419-425.

45. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-1431.

46. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Molecular Therapy* 2008; 16(4):791-799.

47. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117:1124-1133.

48. Campochiaro PA, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117:1102-1112.

49. Papadopoulos N. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15(2):171-185.

50. Holash J. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(17):11393-11398.

51. EYLEA® aflibercept Injection full U.S. prescribing information. Regeneron Pharmaceuticals, Inc 2015.

52. Brown DM, Heier JS, Clark WL. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 Copernicus study. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(3):429-437.

53. Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, et al. Intravitreal

aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 Galileo study. *Ophthalmology* 2014; 121(1):202-208.

54. Campochiaro PA. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein

Occlusion: The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2015; 122:538-544.

55. Clark WL, Boyer DS, Heier JS. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2016; 123(2):330-336.