

EFFICACIA E SICUREZZA DI RANIBIZUMAB: “OCEAN STUDY”

A cura del Dott. Corrado Liparoto

TAKE HOME MESSAGE

- L'occlusione di una branca della vena retinica (BRVO) e l'occlusione della vena retinica centrale (CRVO) possono determinare perdita della vista, a causa di edema maculare (ME), e ischemia;
- per tutte le forme di ME conseguenti a occlusione della vena retinica (RVO), la terapia anti-fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) rappresenta attualmente il trattamento raccomandato;
- OCEAN è uno studio prospettico, multicentrico, non interventistico, condotto per valutare gli outcome derivanti da ripetute iniezioni intravitreali di ranibizumab;
- lo studio OCEAN ha mostrato gli effetti benefici di ranibizumab in pazienti con edema maculare secondario a RVO, in particolare in soggetti con BRVO;
- i dati derivanti dallo studio OCEAN mostrano un profilo di sicurezza ben consolidato di ranibizumab nel trattamento dei pazienti con RVO.

INTRODUZIONE

L'occlusione di una branca della vena retinica (BRVO, dall'inglese Branch Retinal Vein Occlusion) e l'occlusione della vena retinica centrale (CRVO, dall'inglese Central Retinal Vein Occlusion) possono determinare perdita della vista, a causa di edema maculare (ME) e ischemia^{1,2}. La CRVO comporta una grave perdita della vista più frequentemente rispetto a BRVO^{3,4}. Per tutte le forme di ME conseguenti a RVO, la terapia anti-fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) rappresenta attualmente il trattamento raccomandato. Numerosi studi hanno dimostrato l'effetto benefico derivante dall'inibizione del VEGF con ranibizumab⁵⁻¹². Secondo le raccomandazioni terapeutiche della Società oftalmologica tedesca (DOG), il trattamento della RVO con agenti anti-VEGF dovrebbe essere avviato con almeno tre iniezioni mensili, seguite da un regime Pro Re Nata (PRN, al bisogno) o da un regime Treat and Extend.

OCEAN è uno studio prospettico, multicentrico, non interventistico, condotto per valutare gli outcome derivanti da ripetute iniezioni intravitreali di ranibizumab per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare legata all'età, dell'edema maculare diabetico e del ME causato da RVO, nella

pratica clinica. Nel corso di tale analisi sono riportati i risultati dello studio OCEAN per i pazienti RVO, con l'obiettivo principale di valutare la miglior acuità visiva corretta (BCVA), la frequenza del trattamento ed il monitoraggio della malattia mediante tomografia a coerenza ottica (OCT).

MATERIALI E METODI

Lo studio OCEAN (NCT02194803) è uno studio multicentrico, prospettico, non interventistico, condotto in Germania da Dicembre 2011 a Gennaio 2015, che ha coinvolto 369 centri¹³. Lo studio ha incluso 744 pazienti con ME secondario a RVO, trattati con iniezioni intravitreali di ranibizumab 0,5 mg. I pazienti sono stati classificati come naïve al trattamento, pretrattati e potenzialmente pretrattati. Sono stati considerati naïve al trattamento i soggetti con una diagnosi iniziale di ME secondario a RVO effettuata nei 3 mesi precedenti l'ingresso nello studio, e che non sono stati sottoposti ad alcun trattamento. Pazienti sottoposti a qualsiasi pretrattamento anti-VEGF documentato sono stati classificati come pretrattati. Tutti gli altri pazienti sono stati conteggiati come potenzialmente pretrattati. La BCVA è stata documentata da medici e da pazienti stratificati in gruppi in base alla loro BCVA iniziale (<50, da 50 a 65, o >65 lettere ETDRS). Differenze di BCVA rispetto al basale sono state esplorate utilizzando il t-test di campioni accoppiati, mentre l'impatto della BCVA basale sui risultati è stato valutato mediante un'analisi della varianza (ANOVA).

RISULTATI

Un totale di 744 pazienti con RVO è stato incluso nello studio. I partecipanti avevano un'età media di 71 anni, il 52% era di sesso femminile ed il 72% è risultato naïve al trattamento (Tabella 1). Di tutti i casi con RVO, 204 (27%) sono stati registrati come pazienti con BRVO e 121 (16%) come pazienti con CRVO. I restanti 419 casi (56%) sono stati classificati dal medico curante esclusivamente come RVO, senza ulteriori specifiche. I fattori di rischio anamnestici sono stati documentati esplicitamente in 514 pazienti (69%) al basale. I fattori di rischio individuali più frequentemente riscontrati comprendevano l'ipertensione (239 pazienti, 32%) ed il diabete mellito (138 pazienti, 19%). Per il 18% della popolazione RVO totale, nessun fattore di rischio è stato documentato. Tali proporzioni sono risultate simili nei sottogruppi CRVO e BRVO. La durata media (\pm deviazione standard) del periodo di osservazione, dopo la prima iniezione di ranibizumab, è stata di $503,5 \pm 251,2$ giorni ($n=662$), approssimativamente 17 mesi. Per 550 pazienti (74%), i dati dello studio erano disponibili fino alla visita di 12 mesi, mentre per 416 pazienti (56%) fino alla visita di 24 mesi. Il tasso di interruzione prematura è risultato relativamente costante nel corso dello studio¹⁷⁻²¹.

Tabella 1. Dati demografici dei pazienti e caratteristiche della malattia al basale nella popolazione RVO dello studio OCEAN.

	Gruppo RVO totale N=744	Sottogruppo BRVO N=204	Sottogruppo CRVO N=121
Sesso [n (%)]			
Uomo	353 (47.45%)	85 (41.67%)	57 (47.11%)
Donna	389 (52.28%)	119 (58.33%)	64 (52.89%)
Dati mancanti	2 (0.27%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Età [anni]			
n	742	204	121
Media (Deviazione standard)	71.0 (10.9)	71.2 (10.0)	70.3 (11.5)
Fascia di età [n (%)]			
<65 anni	199 (26.75%)	53 (25.98%)	33 (27.27%)
da 65 a <70 anni	92 (12.37%)	26 (12.75%)	15 (12.40%)
da 70 a <75 anni	151 (20.30%)	47 (23.04%)	23 (19.01%)
da 75 a <80 anni	160 (21.51%)	43 (21.08%)	29 (23.97%)
da 80 a <85 anni	85 (11.42%)	24 (11.76%)	14 (11.57%)
≥85 anni	55 (7.39%)	11 (5.39%)	7 (5.79%)
Dati mancanti	2 (0.27%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
BMI, indice di massa corporea [kg/m²]			
n	692	196	119
Media (Deviazione standard)	27.1 (4.3)	27.1 (4.3)	26.8 (4.4)
Tipo di RVO			
BRVO	204 (27.42%)	–	–
CRVO	121 (16.26%)	–	–
Non specificato	419 (56.32%)	–	–
Stato di pretrattamento			
Naïve al trattamento	536 (72.04%)	148 (72.55%)	87 (71.90%)
Pretrattati con anti-VEGF	73 (9.81%)	19 (9.31%)	9 (7.44%)
Potenzialmente pretrattati	135 (18.15%)	37 (18.14%)	25 (20.66%)
Pretrattamento laser prima dell'inizio della terapia con ranibizumab			
Si	87 (11.69%)	30 (14.71%)	14 (11.57%)
Intervallo di tempo compreso fra la diagnosi di ME dovuto a RVO e la prima iniezione nello studio OCEAN [giorni]			
N	727	201	118
Media (Deviazione standard)	182.2(474.5)	192.3 (498.7)	115.2 (197.8)
Mediana	47	50	44
Min - Max	1 – 5,386	7 – 3,871	3 – 1,150
BCVA dell'occhio dello studio al basale			
n	736	203	120
Media (Deviazione standard) lettere ETDRS	52.0 (22.7)	55.9 (20.9)	43.9 (24.8)
Media (Deviazione standard) LogMAR	0.659 (0.454)	0.583 (0.418)	0.823 (0.496)
BCVA dell'occhio dello studio al basale, categorizzata [n (%)]			
n	744 (100.00%)	204 (100.00%)	121 (100.00%)
<50 lettere	225 (30.24%)	43 (21.08%)	56 (46.28%)
da 50 a 65 lettere	222 (29.84%)	63 (30.88%)	32 (26.45%)
>65 lettere	289 (38.84%)	97 (47.55%)	32 (26.45%)
Dati mancanti	8 (1.08%)	1 (0.49%)	1 (0.83%)
Esame OCT eseguito al basale			
Si	558 (75.00%)	161 (78.92%)	86 (71.07%)
No	184 (24.73%)	43 (21.08%)	35 (28.93%)
Dati mancanti	2 (0.27%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Fluoroangiografia eseguita al basale			
Si	525(70.56%)	146 (71.57%)	87 (71.90%)
No	215 (28.90%)	58 (28.43%)	34 (28.10%)
Dati mancanti	4 (0.54%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

LogMAR: logaritmo del minimo angolo di risoluzione

VALUTAZIONI DI BCVA ED ESAMI OCT

Tutti i 744 pazienti con RVO sono stati sottoposti a visita basale registrata, mentre il numero di soggetti con dati documentati, relativi alle rispettive visite mensili, è diminuito nel corso dell'analisi, così come previsto per uno studio osservazionale. Nel periodo di studio di 2 anni, i pazienti sono stati sottoposti a una mediana di 15 esami BCVA (range: 1–25; media: 14,4), con 10 (range 0–13; media: 8,8) di queste analisi eseguite durante il primo anno (compreso il basale). Una mediana di 2 esami di follow-up (range 0-19; media: 3,3) è stata eseguita entro 4 settimane dall'iniezione. Altri 2 esami BCVA (intervallo 0-20; media: 3,0) sono stati eseguiti nell'intervallo da 4 a 8 settimane dopo l'iniezione; infine, una mediana di 5 analisi (intervallo 0-23; media: 7,0) è stata condotta dopo 8 settimane. Inoltre, i pazienti sono stati sottoposti ad una mediana di 5 esami OCT (range 0-25; media: 6,6) nel periodo di studio di 2 anni; 3 (range 0-13; media 4,1) dei quali condotti durante il primo anno (compreso il basale). Tra i soggetti sottoposti ad almeno un esame OCT durante l'intero studio (655 pazienti), il numero mediano delle analisi è stato leggermente superiore nei 2 anni (6 OCT, range 1–25; media: 7,5). Lo spessore retinico centrale medio al basale era di 470,2±182,7, ed è risultato maggiore nel sottogruppo CRVO (562,5±248,7) rispetto al sottogruppo BRVO (431,2±137,0)^{22,23}.

Complessivamente, i pazienti con RVO hanno ricevuto una mediana di 5 iniezioni (intervallo 1–22; media: 5,99) durante il periodo osservazionale di 2 anni. Tale numero era paragonabile al numero di iniezioni effettuate nei sottogruppi dei pazienti con BRVO (5 iniezioni [intervallo 1–20, media: 6,52]) e CRVO (5 iniezioni [intervallo 1–19; media: 6,64]). La frequenza del trattamento è diminuita nel corso del periodo di studio. Durante il primo anno, i pazienti hanno ricevuto una mediana di 4 iniezioni (range 1-13; media: 4,67). Nel secondo anno di osservazione, il numero di iniezioni nei primi 6 mesi è diminuito in tutti i gruppi. Durante la fase di carico, ovvero nei primi tre mesi dello studio, tutti i 744 pazienti hanno ricevuto un'iniezione al basale. La maggioranza di tali soggetti ha ricevuto iniezioni al mese 1 (70%) ed al mese 2 (81%). Infine, la percentuale di pazienti a cui è stata somministrata un'iniezione nei mesi successivi è diminuita di circa il 30% per ciascun mese. Proporzioni simili sono state osservate nei sottogruppi dei pazienti con BRVO e CRVO²⁴.

ACUITA' VISIVA (VA)

La BCVA media al basale nella popolazione RVO complessiva era di $52,0 \pm 22,7$ lettere Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, frazione di Snellen: $\sim 6/27$), per il sottogruppo BRVO era di $55,9 \pm 20,9$ lettere (frazione di Snellen: $\sim 6/23$) e per il sottogruppo CRVO $43,9 \pm 24,8$ lettere (frazione di Snellen: $\sim 6/40$) (Tabella 2). La distribuzione della BCVA iniziale differiva leggermente all'interno dei vari gruppi: nel gruppo RVO complessivo e nel sottogruppo BRVO i pazienti presentavano più frequentemente una BCVA iniziale >65 lettere (39% e 48%, rispettivamente), mentre per il gruppo CRVO è stata riscontrata, comunemente, una BCVA iniziale <50 lettere (46%). I miglioramenti, relativi alla BCVA, osservati nel corso dello studio sono illustrati in Tabella 2.

Tabella 2. Miglior acuità visiva corretta nel corso dello studio OCEAN.

BCVA	Gruppo RVO totale N=744		Sottogruppo BRVO N=204		Sottogruppo CRVO N=121	
	n	Lettere ETDRS medie (Deviazione standard)	n	Lettere ETDRS medie (Deviazione standard)	n	Lettere ETDRS medie (Deviazione standard)
Basale BCVA	736	52.0 (22.7)	203	55.9 (20.9)	120	43.9 (24.8)
Mese 3 BCVA Cambiamento rispetto al basale	543 538	63.7 (20.5) +11.5 (19.4)	164 163	67.6 (17.8) +10.3 (19.6)	94 93	54.3 +13.2 (24.6) (22.0)
Mese 12 BCVA Cambiamento rispetto al basale	380 379	64.3 (21.5) +10.7 (20.3)	139 139	69.1 (14.6) +13.1 (19.0)	71 71	52.1 (28.7) +4.1 (24.7)
Mese 24 BCVA Cambiamento rispetto al basale	234 232	64.7 (24.9) +11.8 (25.5)	93 92	65.6 (23.8) +11.4 (26.2)	47 47	57.2 (33.9) +9.2 (30.0)

Nella popolazione RVO complessiva, è stato riscontrato un rapido incremento della BCVA entro i primi 3 mesi dello studio; con una BCVA media pari a 63,7 lettere ETDRS (frazione di Snellen: $\sim 6/16$). Successivamente, la BCVA media è leggermente peggiorata prima di raggiungere un valore di 64,3 lettere (frazione di Snellen: $\sim 6/16$) e di 64,7 lettere (frazione di Snellen: $\sim 6/15$) al mese 12 ed al mese

24, rispettivamente. Nel sottogruppo BRVO, sono stati osservati miglioramenti simili entro la fine del primo anno, seguiti da un leggero peggioramento nel secondo anno dello studio.

Al contrario, il sottogruppo CRVO ha mostrato un miglioramento notevolmente inferiore dal basale alla fine del primo anno ed un aumento durante il secondo anno, raggiungendo una variazione dal basale (+9 lettere) paragonabile al sottogruppo BRVO (+11 lettere) entro la fine dello studio.

Tuttavia, la BCVA media assoluta del sottogruppo CRVO è risultata inferiore rispetto al sottogruppo BRVO. Nella popolazione RVO complessiva, il 35% dei pazienti ha mostrato un miglioramento della BCVA ≥ 15 lettere, il 54% una variazione compresa tra > -15 lettere e < 15 lettere e l'8% un peggioramento ≥ 15 lettere alla fine del primo anno di studio (calcolato utilizzando l'approccio LOCF).

Dopo l'intero periodo di studio di 2 anni, i risultati sono apparsi simili, con il 35% dei pazienti che mostrava un miglioramento ≥ 15 lettere ed il 10% un peggioramento ≥ 15 lettere. I miglioramenti della BCVA rientravano in un range simile per entrambi i sottogruppi (BRVO e CRVO), con risultati leggermente migliori per il sottogruppo BRVO.

I soggetti con un valore basale di BCVA ridotto (< 50 lettere) hanno mostrato un miglioramento relativo maggiore rispetto al basale (+20,9 lettere al Mese 12; +25,8 lettere al Mese 24), in relazione ai pazienti con una BCVA basale di 50-65 lettere (+11,6 lettere al Mese 12; +13,2 lettere al Mese 24) o ai soggetti con un valore basale di BCVA > 65 lettere (+2,4 lettere al Mese 12; +0,2 lettere al Mese 24). Tuttavia, la BCVA dopo 1 e 2 anni di osservazione è risultata migliore nei pazienti con una BCVA basale più alta. I soggetti con una BCVA basale < 50 lettere hanno raggiunto una BCVA media di 48,9 lettere al Mese 12 e 51,9 lettere al Mese 24; mentre, i pazienti con una BCVA basale di 50-65 lettere hanno mostrato un valore medio di 67,1 lettere (Mese 12) e 68,5 lettere (Mese 24) ed i pazienti con una BCVA basale > 65 lettere una BCVA media di 73,0 lettere (Mese 12) e 71,2 lettere (Mese 24). Queste differenze per gruppo, nei miglioramenti rispetto al basale, sono state osservate anche nel sottogruppo BRVO, dove i miglioramenti in pazienti con il valore di BCVA basale più basso (< 50 lettere) sono risultati ancora più pronunciati (+31,8 lettere al Mese 12, +31,7 lettere al Mese 24) rispetto alla popolazione complessiva. Al contrario, il sottogruppo CRVO, in cui quasi la metà dei pazienti all'inizio dello studio presentava il più basso valore medio di BCVA (< 50 lettere al basale), ha mostrato miglioramenti notevolmente inferiori. Tuttavia, i maggiori cambiamenti relativi alla CRVO sono stati osservati anche nei pazienti con una BCVA basale < 50 lettere (+10,8 lettere al Mese 12, +15,4 lettere al Mese 24), mentre i soggetti con una BCVA basale > 65 lettere hanno anche mostrato un deterioramento di -3,9 lettere al Mese 12 ed un incremento di sole +0,3 lettere al Mese 24.

I miglioramenti della BCVA al Mese 12 ed al Mese 24 sono risultati statisticamente significativi nei pazienti con un valore di BCVA basale < 50 lettere e compreso tra 50 e 65 lettere ($p < 0,0001$ per entrambi i gruppi ed i punti temporali). Nei soggetti con una BCVA basale > 65 lettere, i cambiamenti

rispetto al basale erano significativi al Mese 12 ($p=0,0181$), ma non al Mese 24 ($p=0,9260$). Nella popolazione complessiva, i risultati della BCVA sono stati ulteriormente analizzati in base allo stato di pretrattamento dei pazienti, mostrando durante il periodo di osservazione miglioramenti maggiori nei soggetti naïve al trattamento rispetto ai pazienti pretrattati. Tuttavia, la BCVA media è risultata, ad ogni visita, più elevata nei soggetti pretrattati rispetto ai pazienti naïve al trattamento. Il valore medio della BCVA al basale era di $60,5 \pm 16,9$ lettere ETDRS per i pazienti pretrattati ($n=73$) e $50,6 \pm 23,2$ lettere ETDRS per i soggetti naïve al trattamento ($n=529$). Questa differenza tra i due gruppi si è poi ridotta al Mese 12 (sottogruppo pretrattato: $68,3 \pm 12,7$ lettere ETDRS [$n=39$], sottogruppo naïve al trattamento: $64,5 \pm 21,9$ lettere ETDRS [$n=276$]) ed al Mese 24 (sottogruppo pretrattato: $70,3 \pm 14,8$ lettere ETDRS [$n=22$], sottogruppo naïve al trattamento: $64,9 \pm 24,2$ lettere ETDRS [$n=164$]). Tuttavia, è importante sottolineare che il sottogruppo pretrattato era notevolmente ridotto rispetto al sottogruppo naïve al trattamento. Inoltre, i 135 pazienti eventualmente pretrattati non sono stati inclusi in questa analisi. I miglioramenti della BCVA sono stati analizzati anche in base al numero di esami OCT. Pazienti sottoposti a più di 4 esami durante lo studio tendevano a mostrare una risposta leggermente migliore (in termini di guadagno di lettere ≥ 5 , ≥ 10 e ≥ 15) rispetto ai soggetti sottoposti a 4 o meno esami OCT. I risultati devono comunque essere interpretati con cautela, in quanto ulteriori analisi hanno dato risultati contrastanti. La frequenza del trattamento non risultava essere un fattore in grado di influenzare la BCVA.²⁵⁻²⁸

ANALISI TIME-TO-EVENT

Il tasso di interruzione prematura del trattamento è risultato relativamente costante durante lo studio. La probabilità di comparsa di RVO, in pazienti che hanno proseguito lo studio fino al Mese 12 ed al Mese 24, era approssimativamente del 73% e del 59%, rispettivamente. Tali risultati sono apparsi simili nel sottogruppo di pazienti con CRVO. Tuttavia, per il sottogruppo BRVO, il tasso di interruzione della terapia è risultato inferiore rispetto alla popolazione RVO complessiva. Infine, il tempo di insorgenza e la durata di risposta al trattamento non differivano notevolmente tra i sottogruppi BRVO e CRVO²⁹.

EVENTI AVVERSI

Nel set di analisi di sicurezza sono stati identificati eventi avversi nel 26% dei pazienti con RVO. L'evento avverso più frequentemente osservato è stato l'aumento della pressione intraoculare (41 pazienti). Effetti avversi significativi si sono verificati nel 9% dei pazienti; l'occlusione venosa retinica e

l'emorragia del vitreo rappresentano gli eventi maggiormente riscontrati (ciascuno in 6 pazienti). Complessivamente, 7 pazienti (0,9%) hanno sviluppato glaucoma, 6 (1,3%) sono deceduti, 2 pazienti (0,3%) hanno subito un accidente cerebrovascolare, ed infine 2 pazienti hanno sviluppato neovascolarizzazione retinica e sono stati sottoposti a vitrectomia nel corso dello studio³⁰.

CONCLUSIONI

Lo studio OCEAN ha mostrato gli effetti benefici di ranibizumab in pazienti con edema maculare secondario a RVO, in particolare in soggetti con BRVO. Nei pazienti con CRVO, invece, i dati hanno evidenziato miglioramenti minori e tardivi. Secondo i dati real-world dello studio OCEAN, i pazienti hanno ricevuto un numero di iniezioni inferiore ed è stato eseguito un ridotto numero di esami di tomografia a coerenza ottica rispetto a quanto riportato nei precedenti studi clinici. In accordo con altri studi, i risultati hanno dimostrato che la BCVA al basale ha un impatto sul miglioramento della BCVA. Ciò sottolinea l'importanza di un trattamento precoce e di un follow-up regolare per l'ottenimento di risultati efficaci. Tuttavia, l'interpretazione risulta essere limitata a causa delle interruzioni dello studio e della presenza di dati incompleti, in particolare in momenti successivi allo studio. Studi futuri dovrebbero affrontare tale problema e caratterizzare le popolazioni di pazienti che interrompono il trattamento, conducendo analisi approfondite sui motivi della sospensione. I dati derivanti dallo studio OCEAN mostrano un profilo di sicurezza ben consolidato di ranibizumab nel trattamento dei pazienti con RVO, senza l'insorgenza di nuovi problemi relativi alla sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Ho M, Liu DT, Lam DS, Jonas JB. Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina*. 2016;36(3):432–448.
2. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J*. 2008;38(12):904–910.
3. Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley K, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD007325.
4. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1113–1123 e1115. doi:10.1016/j.ophtha.2010.01.060.
5. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594–1602.
6. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2041–2049.
7. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012;119(4):802–809.
8. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, et al. Clinical efficacy and safety of ranibizumab versus dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): a European label study. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:258–267.
9. Hattenbach LO, Feltgen N, Bertelmann T, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2018;96(1):e10–e18.
10. Chatziralli I, Theodossiadis G, Kabanarou SA, et al. Ranibizumab versus dexamethasone implant for central retinal vein occlusion: the RANIDEX study. *Graefe's Archive Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(10):1899–1905.
11. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al. Sustained benefits of ranibizumab with or without laser in branch retinal vein occlusion: 24-month results of the BRIGHTER study. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1778–1787.
12. Feltgen N, Hattenbach LO, Bertelmann T, et al. Comparison of ranibizumab versus dexamethasone for macular oedema following retinal vein occlusion: 1-year results of the COMRADE extension study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2018. doi:10.1111/aos.13770.
13. Ziemssen F, Feltgen N, Holz FG, et al. Demographics of patients receiving intravitreal anti-VEGF treatment in real-world practice: healthcare research data versus randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):7.
14. 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(6):1124–1133 e1121
15. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, 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 (6):1102–1112 e1101.
 16. Kiss S, Liu Y, Brown J, et al. Clinical utilization of anti-vascular endothelial growth-factor agents and patient monitoring in retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1611–1621.
 17. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):220–226. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305327.
 18. Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, et al. Individualized ranibizumab regimen driven by stabilization criteria for central retinal vein occlusion: twelve-month results of the CRYSTAL study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1101–1111.
 19. Khan M, Wai KM, Silva FQ, et al. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusions in routine clinical practice. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(6):465–472. doi:10.3928/23258160-20170601-04.
 20. Lip PL, Malick H, Damer K, et al. One-year outcome of bevacizumab therapy for chronic macular edema in central and branch retinal vein occlusions in real-world clinical practice in the UK. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1779–1784.
 21. Jumper JM, Dugel PU, Chen S, Blinder KJ, Walt JG. Anti-VEGF treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion: patterns of use and effectiveness in clinical practice (ECHO study report 2). *Clin Ophthalmol*. 2018;12:621–629.
 22. Lotery AJ, Regnier S. Patterns of ranibizumab and aflibercept treatment of central retinal vein occlusion in routine clinical practice in the USA. *Eye (Lond)*. 2015;29(3):380–387.
 23. Wecker T, Ehlken C, Buhler A, et al. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *Br J Ophthalmol*. 2017;101 (3):353–359.
 24. Ehlken C, Helms M, Boehringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:13.
 25. Framme C, Eter N, Hamacher T, et al. Aflibercept for patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in Germany. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(6):539–549.
 26. Boulanger-Scemama E, Querques G, About F, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: a five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(7):620–627.
 27. Droege KM, Muether PS, Hermann MM, et al. Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life. *Graefe's Archive Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(5):1281–

1284.

28. Wai KM, Khan M, Srivastava S, et al. Impact of initial visual acuity on anti-VEGF treatment outcomes in patients with macular oedema secondary to retinal vein occlusions in routine clinical practice. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(5):574–579.
29. Ziemssen F, Bertelmann T, Hufenbach U, Scheffler M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S. Verzögerung des Behandlungsbeginns um mehr als 2 Wochen. Relevanz für möglichen Visusgewinn nach anti-VEGF-Therapie unter real-life-Bedingungen (Interimanalyse der prospektiven OCEAN-Studie). *Der Ophthalmologe.* 2016;113(2):143–151.
30. Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F, et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2012;90(2):e98–e103.