

망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 자연경과와 유리체강내 베바시주맙 주입술 결과의 비교

오현주 · 사공민 · 장우혁

영남대학교 의과대학 안과학교실

목적: 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄의 자연경과와 유리체강내 베바시주맙 주입술의 결과에 대하여 비교하고자 하였다.
대상과 방법: 안저검사에서 망막분지정맥폐쇄로 인하여 황반부종이 동반된 환자 중 12개월 이상 추적관찰이 가능하였던 환자를 대상으로 후향적으로 비교 분석하였다. 2007년 2월을 전후하여 자연경과관찰군(관찰군: 27안)과, 베바시주맙을 유리체강내로 1회 주사 후 필요에 따라 시행한 군(주사군: 30안)으로 분류하여 1, 3, 6, 12개월의 최대교정시력 변화를 알아보았다. 중심황반두께가 300 μm 이상으로 지속되거나 이전보다 100 μm 이상 증가한 경우 재치료를 시행하였다.
결과: 두 군에서 나이, 초진시력은 유의한 차이가 없었고, 주사군에서 평균 주사횟수는 2.7회였다. 초진시와 3, 12개월의 최대교정시력(logMAR)은 관찰군에서는 0.61 \pm 0.48, 0.44 \pm 0.46, 0.34 \pm 0.40로, 주사군에서는 0.67 \pm 0.40, 0.31 \pm 0.26, 0.27 \pm 0.25로 호전되어 관찰군의 시력변화에 비해 주사군에서의 시력변화가 주사후 3개월째에는 유의하게 컸으나 12개월 시점에서는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.018$, $p=0.187$).
결론: 망막분지정맥폐쇄에 동반된 황반부종에 대한 유리체강내 베바시주맙 주입술시, 자연경과에 비해 장기적인 시력 우위를 보이기 위해서는 본 연구에서의 재치료 기준에 의한 필요시 재주사 방법보다 적극적인 치료기준이 필요할 것으로 생각한다.
(대한안과학회지 2013;54(7):1054-1059)

망막분지정맥폐쇄는 당뇨망막병증 다음으로 흔히 발생하는 망막혈관질환이며 시력저하의 중요한 원인질환 중 하나이다.¹⁻³ 또한 망막분지정맥폐쇄에 동반되어 발생한 황반부종은 60%⁴의 환자에서 발견되는 흔한 합병증으로서 시력상실을 유발하는 주된 원인이다. 망막분지정맥폐쇄에서 발생한 황반부종의 치료법 중 최초로 연구된 것이 격자레이저광응고술(grid pattern laser photocoagulation)이며 이는 Branch Vein Occlusion Study Group (BVOS)에서 그 효과가 발표된 바 있다.¹ 그러나 평균시력의 호전이 1.33줄에 불과하고 레이저치료로 얻는 시력 상승의 효과가 아주 천천히 나타나는 것과 같은 문제들이 있어 더 효과적인 치료가 필요하였다.⁵

황반부종은 정상적인 내측 혈관망막투과장벽이 파괴되어 생기는 병적인 반응으로, 미세 혈관류나 손상된 모세혈

관 내피세포들로부터 체액이나 혈장 성분이 누출되어 망막의 외망상층이나 내과립층에 고여 황반부의 두께를 증가시켜 발생된다.⁶ 망막분지정맥폐쇄는 유리체강내 혈관내피세포성장인자(VEGF, vascular endothelial growth factor)의 농도 증가와 관련이 있으며 신생혈관의 증식에도 VEGF가 관여하여 황반부종의 발생에 중요한 역할을 한다는 사실이 알려지면서⁷⁻¹⁰ VEGF의 활성도를 억제함으로써 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종을 완화시키는 것이 치료의 새로운 방법으로 자리잡고 있다.^{11,12}

BRAVO (The Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema following BRAnch Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety)¹³ 연구를 통해 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄에서 VEGF-A 특이항체인 라니비주맙(Ranibizumab, Lucentis®, Novartis, Switzerland)을 매달 주사하는 것이 안전하고 효과가 있다는 것은 대조군과의 비교를 통해 잘 알려진 바 있다. 그러나 현 시점에서의 진료여건에서 더욱 일반적인 치료방법인 베바시주맙(Bevacizumab, Avastin®, Roche, Switzerland)을 황반부종이 있는 경우 필요에 의하여 유리체강내에 주입하는 것과 자연경과와의 비교는 없어 망막분지정맥폐쇄의 자연경과에 비해 유리체강내 베바시주맙 주입술이 얼마만큼 우위에 있는지 알려진 바 또한 없다. 이에 저자들은 황반부종을 동반한 망막분지

■ Received: 2012. 10. 26. ■ Revised: 2013. 2. 14.

■ Accepted: 2013. 4. 26.

■ Address reprint requests to **Woohyok Chang, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Medical Center, #170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-703, Korea
Tel: 82-53-620-3443, Fax: 82-53-620-5936
E-mail: changwh@ynu.ac.kr

* This study was presented as a poster at the 106th Annual Meeting of the Korean Ophthalmology Society 2011.

정맥폐쇄에서 치료 없이 경과관찰만한 관찰군과, 치료초기부터 필요에 의하여(PRN) 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행한 주사군에서의 시력 변화를 후향적 자료분석을 통하여 비교 관찰해 보기로 하였다.

대상과 방법

영남대학교병원 안과에서 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 진단받고 특별한 치료없이 경과를 관찰한 2001년 1월부터 2007년 2월 이전의 환자 27명 27안(이하 관찰군)과 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행한 2007년 2월 이후의 환자 30명 30안(이하 주사군)을 대상으로 의무기록 분석을 통하여 후향적 연구를 시행하였다. 주사군의 경우 첫 치료를 기준으로 하였고, 관찰군의 경우 진단 시점을 기준으로 하였으며, 각각 1개월과 2, 3, 6, 9, 12개월째 굴절검사 및 최대교정시력, 안압검사, 세극등현미경검사, 안저검사를 시행하였다.

황반부종은 안저검사를 기준으로 판단하였으며, 황반중심에서 1/2 유두지름의 원안에 1 유두 크기 이상으로 망막이 두꺼워진 부분이 있거나 낭포성 변화 혹은 확산 부종이 있는 경우로 정의하였으며, 2007년 이후 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행한 군에서는 안저검사에서 황반부종이 관찰될 경우 빛간섭단층촬영(Optical Coherence Tomography, Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec inc., Dublin, CA, USA)을 통해 중심황반두께를 측정하였다. 각막 혼탁이나 심한 백내장, 유리체출혈, 유리체혼탁, 당뇨병망막병증, 망막중심정맥폐쇄로 생긴 신생혈관증식증 등 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종 이외의 원인으로 시력에 영향을 줄 수 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 또한 환자의 증상이 3개월 이상 경과하였거나 재발한 경우와 격자레이저광응고술이나 테논낭하 트리암시놀론 주입술, 유리체절제술을 받은 경우도 제외하였다.

최대교정시력은 통계적 분석을 위하여 logMAR (Logarithm

of the minimal angle of resolution) scale로 전환하였으며 빛간섭단층촬영은 Fast macular scan mode (fast macular thickness map)로 중심 1 mm의 central subfield macular thickness (CSMT)를 분석하여 황반부 두께를 측정하였다.

주사군은 초진 시 시행한 빛간섭단층촬영에서 황반부 두께가 300 μ m 이상인 경우를 대상으로 진단 후 일주일 내에 첫번째 주사를 시행하였으며 주사 후 첫 6개월은 매월 OCT를 시행하여, 중심황반두께가 300 μ m 이상으로 지속되거나 이전보다 100 μ m 이상 증가한 경우 재치료를 시행하였다. 또한 6개월 이후에는 안저검사에서 황반부종이 확인된 환자에서 OCT를 시행하여 확인 후 같은 기준으로 재치료를 시행하였다.

모든 유리체강내 주사는 수술실에서 무균 방법(aseptic technique)으로 다음과 같이 시행하였다. 프로파라케인(Proparacaine, Alcaine[®], Alcon)으로 점안마취 후 5% 포비돈요오다인(Povidone iodine)으로 눈 표면을 소독한 뒤 눈꺼플 주위와 눈썹을 문질러 소독하였다. 소독된 개검기를 눈꺼플 사이에 끼우고 베바시주맵(1.25 mg/0.05 ml)을 30 Gauge 바늘이 달린 1 ml 주사기를 이용하여 하이측 또는 상이측의 윤부에서 3.5 mm 되는 지점에 섬모체평면부를 통하여 유리체강으로 주사하였다.

이후 주사군과 관찰군에서 시간에 따른 최대교정시력을 분석하였으며 시력은 평균과 \pm 표준오차(Standard error of mean, SEM)로 표시하였고, 통계분석은 소프트웨어 SPSS 버전 18.0 (SPSS, version 18.0 spss, Inc., Chicago, Illinois, USA)을 이용하여 두 군간의 초진 시 자료를 비교하기 위해서 Fisher's exact probability test와 Chi square test, Mann-Whitney *U* test를 사용하였고 두 군간의 시기별 최대교정 시력의 비교를 위하여 Mann-Whitney *U* test를 사용하였으며 두 군에서 시력상승의 정도는 Wilcoxon signed-rank test를 사용하였다. 모든 결과는 *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of each group

Groups	Natural course group*	IVB group [†]	<i>p</i> -value [‡]	
Baseline characteristics				
Number of eyes	27	30		
Gender (male : female)	3:24	11:19	0.03 [§]	
Eye (right : left)	11:16	13:17	0.85	
Age (years)	60.0 \pm 11.3	61.7 \pm 10.2	0.56 [#]	
Systemic disease	Diabetes mellitus	4 (15%)	1 (3%)	0.04 [#]
	Hypertension	14 (52%)	16 (55%)	0.91 [#]
Duration of symptoms (days)	34.1 \pm 36.8	23.6 \pm 24.4	0.23 [#]	
BCVA (log MAR)	0.61 \pm 0.48	0.67 \pm 0.40	0.33 [#]	

BCVA = best corrected visual acuity.

*Observation without any treatment; [†]Intravitreal bevacizumab injections within 7 days from first diagnosed day; [‡]Between-group comparison was evaluated by; [§]Fisher's exact probability test; ^{||}Chi square test; [#]Mann-Whitney *U* test.

Table 2. Changes in BCVA in each groups

BCVA	Baseline	Months 3	Months 6	Months 9	Months 12
IVB group*	0.67 ± 0.40	0.43 ± 0.34	0.31 ± 0.34	0.32 ± 0.22	0.27 ± 0.25
Mean changes from baseline (log MAR)		-0.24 ± 0.29	-0.37 ± 0.28	-0.36 ± 0.34	-0.40 ± 0.31
		<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001
Natural course group†	0.61 ± 0.48	0.63 ± 0.53	0.44 ± 0.46	0.40 ± 0.43	0.35 ± 0.40
Mean changes from baseline (log MAR)		0.02 ± 0.41	-0.17 ± 0.44	-0.21 ± 0.42	-0.27 ± 0.46
		<i>p</i> = 1.00	<i>p</i> = 0.065	<i>p</i> = 0.016	<i>p</i> = 0.011

Values are presented as mean ± SD.

p-value was evaluated by Wilcoxon signed-rank test.

BCVA = best corrected visual acuity.

*Intravitreal bevacizumab injections within 7 days from first diagnosed day; †Observation without any treatment.

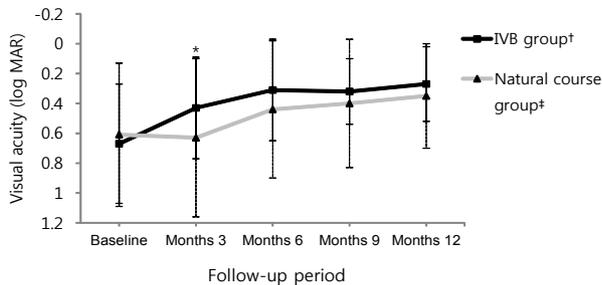


Figure 1. BCVA changes in each group. Vertical solid bars and vertical dotted bars are standard deviation of the IVB group and natural course group, respectively. There was a statistically significant group difference at month 3 (*p* = 0.018). †Intravitreal bevacizumab injections within 7 days from first diagnosed day; ‡Observation without any treatment.

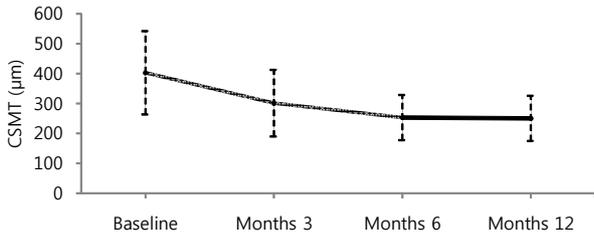


Figure 2. Graph showing changes in central subfield macular thickness (CSMT) after intravitreal bevacizumab injection. The CSMT in the IVB group decreased at month 3, 6, and 12, and it was statistically different from baseline (*p* = 0.002, *p* < 0.001, *p* = 0.001, respectively). CSMT = central subfield macular thickness.

결 과

대상 환자 57명의 평균 연령은 60.9 ± 10.7세였으며, 증상 발생부터 내원 시점까지의 유병기간은 주사군이 평균 23.6 ± 24.4일, 관찰군은 평균 34.1 ± 36.8일이었다. 주사군은 남자가 11명, 여자가 19명이었으나 관찰군에서는 남자가 3명, 여자가 24명으로 두 군의 성비는 유의한 차이를

보였다(*p*=0.03). 고혈압은 주사군에서 16명(53.3%), 관찰군에서 14명(51.9%)으로 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않았으나(*p*=0.91) 당뇨는 주사군에서 1명(3%), 관찰군에서 4명(15%)으로 유의한 차이를 보였다(*p*=0.04). 최대교정시력의 평균은 초진 시 주사군은 0.67 ± 0.40, 관찰군은 0.61 ± 0.48로 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

12개월 경과관찰 기간 중 주사군 30안의 평균 주사 횟수는 2.7회이었다. 주사군은 초진 시 최대교정시력보다 3개월째 6, 9, 12개월째의 최대교정시력(logMAR)이 0.43 ± 0.34, 0.31 ± 0.34, 0.32 ± 0.22, 0.27 ± 0.25로 꾸준히 호전을 보이는 양상이었고, 관찰군은 3개월째의 시력이 0.63 ± 0.53으로 초진시보다 0.02 ± 0.41 감소하였으나, 그 후 6개월과 9, 12개월에서는 각각 0.44 ± 0.46, 0.40 ± 0.43, 0.35 ± 0.40로 꾸준히 호전되는 양상을 보였다(Table 2). 초진 시의 최대교정시력과 3개월, 12개월째의 최대교정시력을 비교하였을 때, 주사군이 관찰군보다 시력변화가 컸으나 두 군의 3개월째와 12개월째의 시력변화를 비교해 보았을 때 3개월째는 *p*=0.018, 12개월째 비교값은 *p*=0.187로 3개월째의 시력변화에서만 통계적으로 의미있는 차이를 나타내었다(Fig. 1). 주사군에서는 중심망막두께의 감소한 것을 빛간섭단층촬영을 통하여 객관적인 수치로 알 수 있었으며 주사전과 비교하여 주사 후 3개월과 6개월, 12개월에서 모두 통계적으로 의미있게 망막두께가 감소하였다(각각 *p*<0.001, *p*<0.001, *p*<0.001, Wilcoxon signed ranks test)(Fig. 2). 주사군에서 백내장의 악화나 망막박리, 유리체출혈, 눈속염증 등은 경과기간 중 발생하지 않았다.

고 찰

황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄에서 베바시주맙을 환자의 황반부종 경과에 따라 필요 시 주사하는 방법으로 1년간 치료를 하였을 경우, 초기 3개월 시점에서는 자연경

과에 비해 우월한 시력호전 정도를 보였으나 그 이후에서는 관찰군에 비해 뚜렷한 차이를 보이지는 않는 것으로 조사되었다.

베바시주맵은 현재 허가범위 초과사용(off label)으로 사용되고 있고 이와 유사한 약리작용을 갖는 라니비주맵과 텍사메타손 이식제(DEX implant, Ozurdex®, USA) 등이 망막정맥폐쇄를 적응증으로 하여 치료에 이용되고 있다. 최근의 대규모 임상실험¹³에서 6개월동안 위약치료를 한 대조군과 매달 유리체강내 라니비주맵 주입술을 시행한 주사군을 비교하여 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄에서 라니비주맵이 안전하고 효과가 있는 치료라는 것을 입증하였다. 그러나 6개월은 망막정맥분지폐쇄의 자연경과를 알기에는 부족한 시간이고 BRAVO¹³ 연구에서 대조군으로 포함된 자연경과관찰군은 구체요법으로 격자레이저광응고술(grid pattern laser photocoagulation)을 시행하였던 환자군을 포함하며 그 중 13%는 절반망막정맥폐쇄로, 순수한 망막분지정맥폐쇄의 자연경과와는 차이가 있을 수 있다.

망막분지정맥폐쇄의 자연경과와 치료에 관한 비교 연구는 치료방법으로 격자레이저광응고술을 선택하여 연구를 진행한 26년 전의 BVOS¹⁴에서부터 시작되었다. 그러나 BVOS에서는 진단 후 최소한 3개월이 경과한 환자이면서, 황반부종은 있으나 황반부 출혈은 관찰되지 않은 망막분지정맥폐쇄 환자들을 대상으로 하였다. BRAVO¹³ 연구에서는 증상기간이 1개월에서 35개월로 다양하였고, GENEVA¹⁵ 연구에서는 망막분지정맥폐쇄와 망막중심정맥폐쇄 환자를 대상으로 안구내 텍사메타손을 이식한 군과 이식물 치료를 받지 않은 군을 비교하였으나, 대조군 426명 중 9%는 연구에 포함되기 전에 범망막광응고술을 받은 적이 있고, 85%는 망막정맥폐쇄로 인한 증상 발현으로부터 진단까지의 기간이 3개월 이상이었으며 33%는 그 기간이 6개월 이상으로, 본 연구의 관찰군에서는 95%가 발병 60일 이내에 진단된 점과는 대조를 이룬다.

최근 외래 진료 시 높은 빈도로 행해지고 있는 유리체강내 베바시주맵 주입술은 재치료에 해당되는 대상이나 시기 등에 대해서 확립된 바가 없으며, 자연경과와 장기적인 비교가 이루어져 있지 않았고 유리체강내 주입술로 발생할 수 있는 안내염이나 망막박리, 포도막염 등의 합병증¹⁶과 유리체강내 베바시주맵 주입술을 한 차례 시행할 때마다 발생하는 비용 등을 고려하였을 때, 망막분지정맥폐쇄에서 유리체강내 베바시주맵 주입술로 얻는 이득과 시력 상승의 효과를 망막분지정맥폐쇄의 자연경과와 비교해 볼 필요가 있다.

망막분지정맥폐쇄에서 초진 시부터 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 6개월간 매달 시행한 결과를

발표한 연구결과가 있으나¹³ 현실적인 진료환경에서 황반부종의 소실 여부와 상관없이 초기에 6회 매달 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 지속적으로 행하는 것은 쉽지 않다. 저자들은 망막분지정맥폐쇄의 이환기간이 3개월 이내인 환자에서 초진 시 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행하고 첫 6개월은 매달 진료를 시행하였고 그 후 6주간격으로 경과를 관찰하여, 증상이 있고 황반부종이 재발한 경우 재주사를 시행하였으며 이런 방법으로 치료한 군을 경과관찰만 시행한 군과 12개월 동안의 시력변화를 비교 관찰하였다.

베바시주맵 1회 주입 후 안구내에서 역가를 측정하였을 때 반감기는 약 9.8일이고,¹⁷ 안구 내에서 혈관내피세포성장인자와 결합할 수 있는 능력은 4-5주 지속된다는 연구결과¹⁸로 미루어 볼 때, 대부분의 환자에서 두 번 이상의 재치료가 필요하다고 생각할 수 있다. 실제적으로 이 연구에서 유리체강내 베바시주맵 주입술을 시행한 30안 중 26안(87%)에서 재치료가 필요하였으며, 재치료의 평균 시점은 초기 치료 후 2.7개월, 평균 주사 횟수는 2.7회였다. 이는 Rabena et al¹²이 첫 번째 주사 이후 황반부종이 재발하는 기간이 평균 2.1개월이라고 한 것과 유사한 결과임을 알 수 있다.

본 연구에서 평균최대교정시력은 초진 당시 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않았으며 최대교정시력은 12개월 경과관찰시 두 군 모두에서 호전을 보였으나 관찰군과 주사군을 비교하였을 때, 두 군간의 의미있는 차이는 첫 3개월째의 시력의 상승폭에서만 보이는 것을 알 수 있었다. 그러나 주사군에서는 12개월 경과관찰기간동안 통계적으로 유의성을 보이는 꾸준한 시력상승이 있었으며(Table 2) 이는 Song and Yun¹⁹이 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서 유리체강내 베바시주맵 주입의 장기효과를 관찰했을 때 전구간에서 유의한 황반두께의 감소와 유의한 시력 호전을 확인한 것과 일치한다고 할 수 있겠다.

장기적인 경과관찰에서의 시력상승의 정도는 유의한 차이를 보이지 않았지만, 초기 3개월 경과관찰에서 주사군의 시력상승이 통계적으로 관찰군에 비해 우월함을 보인 것은, 황반부종의 장기 지속^{14,20}으로 인해 유발될 수 있는 비가역적 광수용체 손상을 줄일 수 있다는 점^{21,22}에서 추후의 장기경과에 중요한 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각하며 Kim et al²³이 3개월 이하의 증상을 가진 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄환자에서 조기치료를 하였을 때 지연치료군에 비해 더 의미있는 시력호전을 보였으며 이는 Song and Park²⁴이 시술 24시간 후 황반부 두께 감소정도가 클수록 3개월 후 황반부 두께 감소정도도 큰 것을 보고 한 것과도 같은 맥락이라 할 수 있다. 실제로 BRAVO 연구에서는

초기 6개월은 경과관찰하고 6개월 후부터 치료를 시작한 군에서는 최종 12개월에서 초기부터 주사한 군과 시력 호전 정도와 중심황반두께의 변화에서 통계적으로 의미있는 차이를 보였다.²⁵

이번 연구는 실제 망막분지정맥폐쇄의 치료에서 높은 빈도로 사용되고 있는 베바시주맵의 효과를 자연경과와 비교한 최초의 연구라는 점에서 의의를 찾을 수 있다. 그러나 연구 디자인이 후향적인 점, 발표된 대규모 임상실험과는 달리 라니비주맵 대신 베바시주맵을 사용하였다는 점, 주사를 연속하여 시행한 것이 아니라 필요시 시행하였다는 점에서 주사간격이 최근의 임상시험에 비해 상대적으로 느슨하여 주사군의 시력호전 정도가 저평가 되었을 가능성이 있다는 점과 빛간섭단층촬영을 이용한 해부학적 변화의 비교가 함께 이루어지지 못한 점 등의 제한점을 갖고 있다.

치료의 프로토콜은 임상인들이 갖는 가장 큰 궁금증 중의 하나이다. 작용기전이 유사한 약제를 사용한 BRAVO 연구와 결과를 고려해보면, 본 연구에서와 같이 첫 주사 후 이후부터 바로 환자의 상태에 따라 다음 주사치료를 시행하는 것보다 BRAVO 연구에서와 같이 6개월 연속으로 유리체강내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행하는 적극적인 치료 프로토콜이 장기적으로 더 큰 도움이 될 것으로 생각한다. 결론적으로 이 연구를 통하여 망막분지정맥폐쇄에 의한 황반부종에서, 일정기간 매달 주사하는 것이 아닌 첫 주사 후 바로 환자의 상태에 따른 필요시 유리체강내 베바시주맵 주입술은 자연경과관찰을 하는 것에 비해 초기에는 빠른 시력 회복을 가져다 줄 수 있지만 장기적으로는 뚜렷한 우위를 나타내지는 못한다는 사실을 확인할 수 있었다. 실제 임상에서의 치료 부담을 최소화하면서 베바시주맵의 효과를 최대화할 수 있는 치료 프로토콜의 개발을 위해 많은 수의 환자군을 대상으로 장기간에 걸친 전향적 연구가 필요하리라 생각한다.

REFERENCES

- 1) Patz A. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:374-5.
- 2) Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology* 2007;114:520-4.
- 3) Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.
- 4) Greer DV, Constable II, Cooper RL. Macular oedema and retinal branch vein occlusion. *Aust J Ophthalmol* 1980;8:207-9.
- 5) Channa R, Smith M, Campochiaro PA. Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol* 2011;5:705-13.

- 6) Ryan SJ, Oick SB, Jampol LH, Haller JA. *Retina*. 3rd ed, St. Louis: Mosby Co, 2001; chap. 55-7.
- 7) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
- 8) Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1644-50.
- 9) Funk M, Kriechbaum K, Prager F, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1025-32.
- 10) Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998;105:412-6.
- 11) Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:518-22.
- 12) 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;27:419-25.
- 13) 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;117:1102-12.e1.
- 14) The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
- 15) Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.e3.
- 16) Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-98.
- 17) Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-12.
- 18) Stewart MW. Predicted biologic activity of intravitreal bevacizumab. *Retina* 2007;27:1196-200.
- 19) Song IJ, Kim HW, Yun IH. Long-term effects of intravitreal bevacizumab injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:283-90.
- 20) Magargal LE, Kimmel AS, Sanborn GE, Annesley WH Jr. Temporal branch retinal vein obstruction: a review. *Ophthalmic Surg* 1986;17:240-6.
- 21) Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:435-40.
- 22) Larsson J, Bauer B, Andréasson S. The 30-Hz flicker cone ERG for monitoring the early course of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:187-90.
- 23) Kim YG, Kim ES, Kim MS, et al. Early and late intravitreal bevacizumab injection in macular edema due to branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1527-30.
- 24) Song YB, Park SP. Short-term effects of intravitreal bevacizumab injection and macular edema patterns in branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:379-85.

25) 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;118:1594-602.

=ABSTRACT=

Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: A Comparison of Natural Course and Treatment with Intravitreal Bevacizumab Injection

Hyun Ju Oh, MD, Min Sagong, MD, PhD, Woohyok Chang, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To assess long-term comparisons of intravitreal bevacizumab injection (IVB group) with natural course (Natural course group) in patients with macular edema after branch retinal vein occlusion (BRVO).

Methods: Fifty-seven patients were included in this retrospective study and were followed-up for at least 12 months. Patients in the Natural course group (27 eyes of 27 patients) were enrolled before February 2007, and patients in the IVB group (30 eyes of 30 patients) underwent intravitreal bevacizumab injection as-needed after February 2007. The main efficacy outcome was reported as the mean change from baseline best corrected visual acuity (BCVA), and all patients were measured at the initial visit and after 1, 3, 6, and 12 months. Retreatment criteria included central subfield macular thickness (CSMT) greater than 300 μm or increased CSMT of at least 100 μm between visits.

Results: There were no statistically significant differences in age or initial BCVA between the 2 groups. Mean changes of BCVA at initial visit and at 3 and 12 months were 0.61 ± 0.48 , 0.44 ± 0.46 and 0.34 ± 0.40 in the Natural course group and 0.67 ± 0.40 , 0.31 ± 0.26 and 0.27 ± 0.25 in the IVB group, respectively. Improvement in BCVA was observed in both groups at 12 months, although the IVB group improved significantly more at 3 months and not at 12 months ($p = 0.018$, $p = 0.187$, respectively).

Conclusions: More frequent bevacizumab injection schedule appears necessary to achieve better long-term visual outcome for patients with macular edema following BRVO.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(7):1054-1059

Key Words: Bevacizumab, Branch retinal vein occlusion, Macular edema, Natural history

Address reprint requests to **Woohyok Chang, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Medical Center
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-703, Korea
Tel: 82-53-620-3443, Fax: 82-53-620-5936, E-mail: changwh@ynu.ac.kr