

Riktlinje för injektionsbehandling av synnedsettande centralt diabetesmakulaödem (CIDME)

Nationellt programområde ögonsjukdomar

Datum	Version/beskrivning av förändring
2023-10-10	v. 1

Riktlinje för injektionsbehandling av synnedsettande centralt diabetesmakulaödem (CIDME)

Förord

Ungefär 415 miljoner människor i världen i åldern 20–79 år har diabetes, av vilka cirka 50 % är icke diagnostiserade. Diabetesretinopati är en av de vanligaste komplikationerna och är den vanligaste orsaken till grav synnedsettning i den arbetsföra befolkningen. De senaste åren har det skett ett paradigmskifte vad avser behandling av diabetiskt makulaödem (DME), från laserbehandling som introducerades på 1960-talet, till intravitreal injektioner (IVT) med anti-VEGF eller steroider. Den stora ökningen av diagnostiska och behandlingsmässiga möjligheter har blivit en utmaning att hantera både kliniskt och socioekonomiskt. Efter noggranna kliniska studier rekommenderas inte längre laser som primär behandlingsform för centralt DME med synnedsettning.

Elisabet Granstam, ordförande i nationell arbetsgrupp (NAG) Medicinsk retina

2023-02-08

Västerås

Innehållsförteckning

Riktlinje för injektionsbehandling av synnedsättande centralt diabetesmakulaödem (CIDME)	3
Förord	3
Syfte	6
Metodbeskrivning – Så har riktlinjen arbetats fram	6
Bakgrund	6
Definition	6
Epidemiologi	7
Etiologi/Risikfaktorer	7
Symtom	7
Allmänt om behandling	8
Utredning/diagnostisering	8
Varifrån kommer patienterna?	8
Anamnes	8
Status	8
Laboratorieprover	8
Bilddiagnostik	8
Differentialdiagnoser	9
Diagnoskod	9
Behandling/handläggning	9
Förebyggande åtgärder	9
Kriterier för injektionsbehandling	9
Läkemedelsbehandling	9
Behandlingsmål	10
Begrepp och tumregler för bedömning [4]	10
Behandlingsregim Anti-VEGF	10
Behandlingsregim dexametason	10
DME med samtidig proliferativ diabetesretinopati (PDR)	11
Komplikationer/biverkningar till IVT	11
Vårdnivå	12
Uppföljning	12
Kvalitetsuppföljning	12

Kvalitetsindikatorer, som hämtas från Svenska Makularegistret	13
Nationella Diabetesregistret (NDR)	13
Innehållsansvarig	13
Referenser	14

Syfte

Riktlinjen beskriver injektionsbehandling vid synnedsättande diabetesmakulaödem (DME) med syfte att åstadkomma en kunskapsbaserad, säker, personcentrerad, jämlik, effektiv och tillgänglig vård. Med synnedsättande DME avses CIDME – Center Involving Macular Edema – med påverkad synfunktion.

Metodbeskrivning – Så har riktlinjen arbetats fram

Denna riktlinje har utarbetats av NPO ögonsjukdomars nationella arbetsgrupp (NAG) Medicinsk retina. I den nationella arbetsgruppen har representanter från alla sex sjukvårdsregionerna ingått. Urban Amrén, ögonläkare, sjukvårdsregion Stockholm var ordförande i arbetsgruppen från arbetets start till april 2021. Sedan april 2021 är Elisabet Granstam, ögonläkare i Sjukvårdsregion Mellansverige, ordförande i arbetsgruppen.

Övriga medlemmar i arbetsgruppen är Monica Lövestam-Adrian (Södra sjukvårdsregionen), Pierfrancesco Mirabelli (Sydöstra sjukvårdsregionen), Martin Breimer (Västra sjukvårdsregionen), Henrik Dahlgren efterföljd av Laila Eriksson (sjukvårdsregion Stockholm), Mattias Eklund (Norra sjukvårdsregionen) och Susanne Albrecht (styrgruppen för Svenska Makularegistret).

Den nationella arbetsgruppen inventerade initialt befintliga kunskapsstöd i Sveriges samtliga samverkansregioner. En genomgång av litteratur nationellt och internationellt inom området har genomförts med hjälp av litteratursökning via den medicinska databasen Pubmed. Vi bedömer att den nu framtagna riktlinjen har god evidens och lutar sig mot underlag av hög vetenskaplig kvalitet inkluderande de europeiska riktlinjerna [1] samt studier från DRCRnet (Diabetic Retinopathy Clinical Research network) [2-5]

Riktlinjen har arbetats fram baserat på befintlig litteratur och, där det inte finns vetenskaplig evidens, genom konsensus i nationella arbetsgruppen. NPO ögonsjukdomar har innehållsgranskat och godkänt riktlinjen inför den öppna nationella remissrundan. Patientrepresentant har inte funnits med i den nationella arbetsgruppen. I den öppna remissrundan ges möjlighet för patientrepresentant att lämna synpunkter.

Bakgrund

Definition

Kliniskt signifikant diabetesmakulaödem definierades i Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)[6] som

- retinal förtjockning inom 500 µm från makulas centrum
- hårda exsudat inom 500 µm från makulas centrum med associerat ödem
- ett eller flera områden med retinal förtjockning med utbredning minst 1 papillyta inom 1 papilldiameter från makulas centrum.

Denna definition baserades på klinisk undersökning och/eller ögonbottenfoto och var oberoende av eventuell synfunktionspåverkan.

Diabetesmakulaödem på OCT kännetecknas av följande förändringar i den centrala näthinnan:

- diffus förtjockning
- intraretinala cystor
- intra- och subretinal vätska
- hyperreflekterande foci/hårda exudat.

När fovea är engagerad av OCT-ödem, så kallad Center Involving Macular Edema (CIDME), och synskärpan är påverkad utgör detta indikation för injektionsbehandling.

Det finns inget vetenskapligt stöd för att injektionsbehandla diabetiskt makulaödem utan synförsämring [2].

Epidemiologi

Förändringar i näthinnan till följd av diabetes är vanligt. Efter cirka 20 års duration har de flesta med diabetes någon form av ögonförändring. DME utvecklas hos 13–25 % av patienter med diabetes typ 1 eller typ 2 över en tioårsperiod [7] och med en ökande prevalens av diabetes kommer även prevalensen av DME att öka [8].

Etiologi/Riskfaktorer

Nedbrytning av blod-retinabariären på grund av inflammatorisk och/eller hypoxisk påverkan leder till vätskeläckage från kapillärer (diffust läckage) eller mikroaneurysm (fokalt läckage).

Förändringarna drabbar blodkärlen i ögats näthinna och gör att dessa kan både bli förträngda och visa tecken på ökat läckage. Om kärlen närmast gula fläcken i ögat läcker ger detta upphov till svullnad i gula fläcken, DME. En sådan svullnad kan ge synförsämring.

Riskfaktorer för DME

- Sjukdomsduration
- Högt eller varierande HbA1c
- Hypertoni
- Hyperlipidemi

Utlösande faktorer

Långvarigt tillstånd med riskfaktorer som ovan.

Samsjuklighet

- Hjärt-kärlsjukdom
- Njursvikt
- Polyneuropati
- Bensår

Symtom

Diabetesretinopati, som inte inverkar på gula fläcken eller gett upphov till blödning i ögat, ger inga symtom. Diabetesförändringar i gula fläcken kan ge synnedsättning i olika utsträckning.

Synnedsättningen av diabetesmakulaödem kommer ofta smygande.

Allmänt om behandling

Generellt

Diabetes är en systemsjukdom och näthinneförändringarna i ögat är en komplikation till diabetessjukdomen. Detta innebär att förbättrat blodsocker, blodtryck och blodfetter också påverkar förekomst av näthinneförändringarna i ögat.

Behandling av diabetesretinopati

Svullnad i gula fläcken behandlas i första hand med anti-VEGF eller steroider. Båda läkemedelsgrupperna minskar blodkärlens benägenhet att läcka och ge svullnad. Anti-VEGF har en starkare hämmande effekt på växande sjukliga kärl, så kallade proliferationer. Båda läkemedelstyperna injiceras i ögats glaskropp efter bedövning med ögondroppar.

Utredning/diagnostisering

Utredning ska ske inom den specialiserade ögonsjukvården.

Varifrån kommer patienterna?

Patienterna kommer från primärvård, genom screening, och ibland via remiss från optiker.

Anamnes

- Diabetestyp
- Duration av diabetes
- Typ av systemisk diabetesbehandling

Status

- Visus mätt med tavla Snellen eller ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) beroende på lokal rutin
- Närvisus utifrån lokal rutin
- Ögontryck
- Biomikroskop avseende eventuell irisrubeos, linsstatus, samt bakre segment-status

Laboratorieprover

Rekommenderas inhämta information från vårdgivare om

- HbA1c
- blodtryck
- njurfunktion
- lipidstatus.

Bilddiagnostik

- Ögonbottenfotografering
- Optical Coherence Tomography (OCT)
- Överväg OCT-angiografi (OCTA) för att kartlägga central foveal vaskularisering
- Vid behov av närmare utredning av läckaget överväg fluoresceinangiografi (FA)

Differentialdiagnoser

- Åldersrelaterad makuladegeneration (AMD)
- Retinal venocklusion (RVO)
- Cystiskt makulaödem (CME)
- Telangiektasier (MacTel)

Diagnoskod

E10.3E eller E11.3E + H36.0A eller H36.0B

Behandling/handläggning

Förebyggande åtgärder

Kommunikation med medicinskt behandlande läkare som ansvarar för behandling av den generella diabetesjukdomen för att optimera den metabola kontrollen och blodtrycket.

Kriterier för injektionsbehandling

- CIDME med synnedsättning.
- Om synskärpan sjunker till 0,7 eller sämre ska behandling startas [4, 9-12]. Tidigare behandling kan övervägas.
- Kontroller och behandling av DME bör fortsätta så länge ögat har kvarvarande synfunktion motsvarande avståndssynskärpa 0.1 eller bättre och/eller närsynskärpa 24 punkter eller bättre, beroende på makulastatus.
- Då behandlingsindikation föreligger bör behandling startas inom 3 månader. [3]

Läkemedelsbehandling

Glaskroppsinjektioner (IVT/intravitreal treatment):

- IVT med anti-VEGF är förstahandsval.
- IVT med dexametason är andrahandsval vid
 - ofullständigt svar på anti-VEGF
 - korta injektionsintervall med anti-VEGF.
- IVT med dexametason kan övervägas som initial behandling under vissa omständigheter såsom
 - ögat har genomgått okomplicerad gråstarrskirurgi, det vill säga är pseudofakt, med intakt bakre kapsel. Observandum: IOL i sulcus respektive afaki är kontraindikation
 - ögat är tidigare opererat med PPV (pars plana vitrektomi/glaskropps-kirurgi)
 - ögat har låg risk för glaukomskada (ingen manifest papill- eller synfältsskada, behandling med ≤ 1 glaukumläkemedel)
 - patienten har svårt att komma på frekventa kontroller
 - koniskt ödem och omfattande exsudat
 - patientens önskan.
- Vid behandling av DME, där samtidiga proliferationer finns, ska scatterlaserbehandling inte glömmas bort.

Behandlingsmål

Behandlingsmål är förbättrad eller stabiliserad synskärpa och minskat ödem. Man eftersträvar snabb och bestående resorption av ödem. Kvarstående eller återkommande ödem hotar det långsiktiga synfunktionsresultatet. I medeltal behövs 7–8 anti-VEGF-injektioner under första behandlingsåret för att uppnå resultat i paritet med studierna [3-5]. DME har oftast ett långdraget förlopp och kräver injektioner över lång tid. I vissa fall kan sjukdomen gå över i en mer kronisk fas. Även efter avslutad behandling krävs täta kontroller.

Begrepp och tumregler för bedömning [4]

- Förbättring: centrala ödemet minskat $\geq 10\%$ eller ETDRS ökat > 5 bokstäver.
- Stabilt: ETDRS +/- 5 bokstäver
- Ofullständigt svar: Centrala ödemet minskat $< 10\%$
- Torr: God regress av ödem. Minimala cystor kan finnas kvar.
- Försämring: centrala ödemet ökat $\geq 10\%$. ETDRS minskat > 5 bokstäver.

Behandlingsregim Anti-VEGF

Vid behandlingsstart ska hänsyn tas till synskärpan för val av läkemedel. Vid synskärpa 0.4 och lägre (Snellentavla) rekommenderas aflibercept utifrån en komparativ studie mellan bevacizumab, ranibizumab och aflibercept (Protokoll T) [4,5].

Det rekommenderas att börja behandling med upp till 5 injektioner med 4–6 veckors intervall [9-12] och därefter bedöma behandlingsresultatet. Första kontrollen kan göras tidigare, efter 3 injektioner, vilket möjliggör tidigare terapibyten vid otillfredsställande resultat på initial behandling. Hur länge täta injektioner ska ges på detta sätt påverkas av det kliniska svaret (anatomiskt och funktionellt).

För bestående resultat behövs i regel ytterligare injektioner. Behandlingen fortsätter vid behov så länge man observerar en synförbättring, *pro re nata* (PRN) [13, 14].

Vid behov av täta injektioner kan även behandling enligt Treat and Extend-regim övervägas.

Efter avslutad injektionsbehandling kontrolleras patienten utifrån individuellt behov till exempel varannan månad i sex månader och därefter glesare.

Behandlingsregim dexametason

Inled behandling efter noggrann patientinformation om risk för kataraktutveckling, risk för ögontrycksstegring och eventuell synstörning av staven.

Tryckkontroll planeras inom 3–4 veckor efter injektion [15]. För ett öga som tidigare är obehandlat för ögontryck: behandla tryckstegring om intraokulärt tryck (IOP) ökar med 10 mmHg eller vid IOP > 30 mmHg. IVT-behandling kan fortgå om trycket normaliseras och är kontrollerat med ett glaukompreparat.

Klinisk kontroll utförs efter 2 månader. Vid fortsatt kontroll och eventuell behandling rekommenderas att följa algoritmen Ozurdex Treatment Algorithm [16].

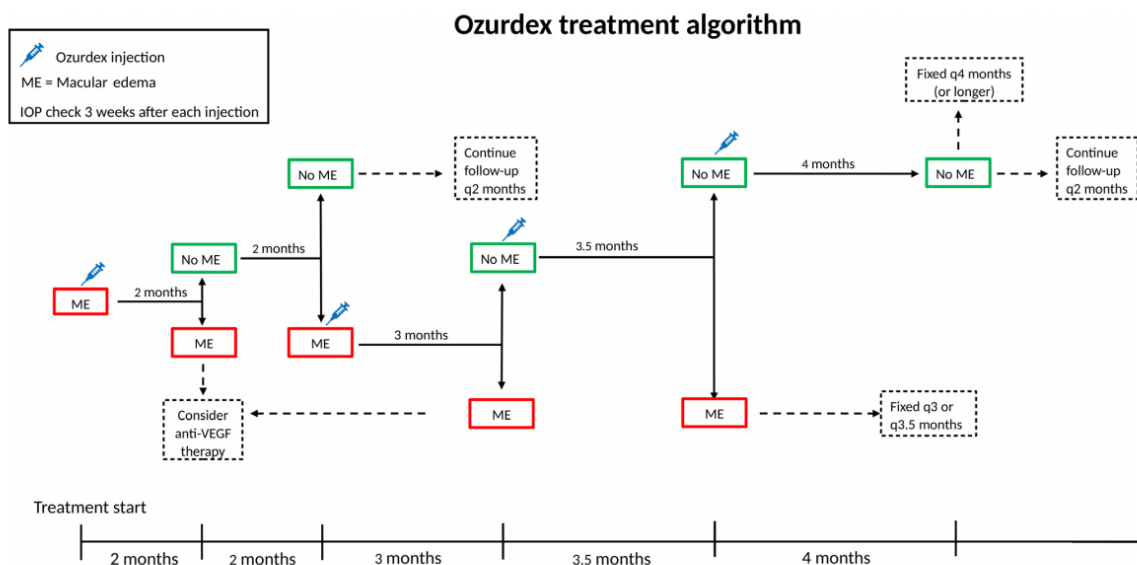


Fig. 1. First follow-up after the injection; month 2. Good responder; next visit month 4; No responder; stop treatment. Recurrence of edema at month 4; reinjection. Next visit; month 3; No recurrence month 4; observation with fixed intervals. Edema at month 4 but no edema at month 3, reinjection on a dry retina. Next visit; 3.5 months. If incipient edema at month 3.5, the patient is scheduled for treatment with fixed intervals between 3 and 3.5 months. No edema at month 3.5; next interval can be extended to 4 months.

DME med samtidig proliferativ diabetesretinopati (PDR)

Då anti-VEGF har stark antiproliferativ effekt kan panretinal laserbehandling för PDR förskjutas i tid under inledande IVT-behandling för DME [1].

Komplikationer/biverkningar till IVT

Komplikationer till anti-VEGF-behandling är huvudsakligen injektionsrelaterade såsom irritation, rodnad, ytligt sår på hornhinnan, blödning i bindehinnan, intraokulär blödning, intraokulär inflammation, förhöjt intraokulär tryck, näthinneruptur, näthinneavlossning, iatrogen traumatisk katarakt samt intraokulär infektion (endoftalmit). Endoftalmit är den allvarligaste komplikationen. Incidensen av endoftalmit är 1:2000–3000 glaskroppsinjektioner [17]. För individen innebär varje injektion kumulativt ökad risk för endoftalmit.

Injektion av dexametason innebär dessutom stor risk för katarakt om patienten inte redan genomgått kataraktoperation (cirka 30 % efter 1 år hos dem som fått 2 injektioner [15]). Även risken för okulär hypertension är relativt stor efter injektion av dexametason. Cirka 15 % får en tryckstegring på mer än 10 mmHg vid 60 dagar och en liten andel kan få betydligt större tryckstegring än så. Oftast kan tryckstegringen hanteras med topikal behandling. Dessutom är den i de flesta fall övergående, med återgång kring ursprungsvärdet inom 6 månader från injektion [15].

Laserbehandling

Som en konsekvens av kliniska prövningar rekommenderas inte laserbehandling längre som primär behandling för synnedsättande CIDME [1]. Vid kvarstående ödem trots injektionsbehandling kan laserbehandling övervägas som komplement.

Kirurgisk behandling

Utvecklingen av intravitreal behandling med anti-VEGF och dexametason har medfört att kirurgisk behandling av DME har fått en sekundär roll. Anterior-posterior traktion vid samtidig DME kan vara indikation för pars plana vitrektomi (PPV). Kirurgi vid svullnad vid tangential traktion på grund av till exempel epiretinalt membran (ERM) ska övervägas först om respons på anti-VEGF eller dexametason är otillräcklig. Trots det ovanstående kan PPV övervägas vid fall som inte svarat på IVT i frånvaro av bakre glaskroppsavlossning.

Åtgärdskod för IVT

CKD05 + läkemedelskod + lateralitet.

Remiss till syncentral/synerhet

Om patienten uppfyller kriterier för remiss till syncentral och så önskar ska remiss till syncentral utfärdas för synrehabiliterande insatser och utprovning av hjälpmedel.

Kontroll av andra ögat

Rutin för kontroll av andra ögat ska finnas.

Kontroll och behandling av andra samtidigt ögonsjukdomar

Kontroller för till exempel glaukom bör ske separat. Det är en patientsäkerhetsrisk om planeringen för den ena diagnosen tappas bort vid multipla diagnoser.

Sjukskrivning

Förebyggande sjukskrivning kan vara aktuell för behandlingstillfällena vid återkommande behandling.

Vårdnivå

Screening för diabetesretinopati sker i samverkan mellan primärvårdsnivå och specialiserad ögonsjukvård enligt nationellt rekommenderade intervall. Om screening ger misstanke om DME ska patienten beredas möjlighet till utvidgad undersökning på ögonklinik inom cirka 1 månad.

DME ska utredas, behandlas och följas upp inom den specialiserade ögonsjukvården.

Uppföljning

Fortsatta kontroller av patienter som behandlats för retinopati ska ske inom specialiserad ögonsjukvård.

Kvalitetsuppföljning

Behandling för synnedsättande CIDME med glaskroppsinjektioner ska registreras i det nationella kvalitetsregistret Svenska Makularegretret, SMR. Kvalitetsregisterdata möjliggör fortlöpande utvärdering på nationell nivå av injektionsbehandling för DME såväl av medicinska resultat samt komplikationer och biverkningar. Registret ger även värdefull översikt på individnivå vid handläggning av den enskilde patienten vid uppföljningsbesöken under de ofta långa behandlingsperioderna.

Misstänkta systemiska biverkningar ska rapporteras till Läkemedelsverket.

Kvalitetsindikatorer, som hämtas från Svenska Makularegistret

Förbättrad eller stabil synskärpa

Andel patienter med förbättrad eller stabil synskärpa 1 år efter behandlingsstart. Med förbättring avses minst en rads förbättring på syntavla (ETDRS).

Målvärde > 75 %.

Andel synskärpa ≥ 0.5

Synskärpa ≥ 0.5 på behandlade ögat (körkortsyn för personbil) efter 12 månaders behandling.

Målvärde > 58 %.

Andel låg synskärpa, med behov av synrehabilitering

Synskärpa ≤ 0.3 efter 12 månaders behandling.

Målvärde < 20 %.

Nationella Diabetesregistret (NDR)

Patientansvarig diabetesläkare har möjlighet att rapportera att patienten fått behandling för synhotande diabetesretinopati senaste året (ja/nej) till nationella diabetesregistret (NDR).

Innehållsansvarig

Elisabet Granstam, docent och överläkare, Ögonkliniken, Region Västmanland.

Referenser

1. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA), *Ophthalmologica* 2017;237:185-222
2. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk AN, Browning DJ, Chalam KV, Grover S, Jampol LM, Jhaveri CD, Melia M, Stockdale CR, Martin DF, Sun JK; DRCR Retina Network Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 321(18):1880-1894
3. Diabetic retinopathy clinical research network, Elman MJ, Qin H, Aiello LP et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-2318.
4. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015 372:1193–1203.
5. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Bruckner AJ, Ferris FL, Hampton GF, Jhaveri C, Maila M, Beck RW, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016;123:1351-1359.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report Number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XV: The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16
8. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis* 2015;2:17.
9. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, SY J, Chen Rundle A, Hopkins J, Rubio RG, Ehrlich J, The RISE and RIDE Research group. Ranibizumab for diabetic macular edema. Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.

10. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmol* 2014;121:2247-2254.
11. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, Wolf S, Gupta V, Nghah NF, Liew G, et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2022;238:157–172.
12. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z, Lin H, Loewenstein A, Mohan S, Pearce IA, Sakamoto T, Schlottmann PG, Silverman D, Sun JK, Wells JA, Willis JR, Tadayoni R, YOSEMITE and RHINE investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomized, double-masked, phase 3 trials. *Lancet* 2022; 399:741-755.
13. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, Gerstner O, Bouazza AD, Shen H, Osborne A, Mitchell P, RESTORE extension study group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension. *Ophthalmology* 2014 121:1045-1053.
14. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LE, Stone TW, for the DRCR Network. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs. Deferred Laser Treatment: 5-year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* 2015;122:375-381.
15. Boyer DS, Yoon YH, Befort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui HJ, Hashad Y, Whitcup SM, Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmol* 2014;121:1904-1914.
16. Epstein D, Mirabelli P, Lövestam Adrian M. Treatment algorithm with dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol* 2020;98:e528-e529
17. SMR 2019 Årsrapport <https://rcsyd.se/makulareg/wp-content/uploads/sites/2/2020/09/%C3%85rsrapport2019SMR.pdf>