

**RETINALA VENOCKLUSIONER  
BAKGRUND SAMT BEHANDLINGSSTRATEGI**

**Helle Kalm  
Charlotte Lindberg  
David Epstein**

**Uppdaterad februari 2016 av:**

**Charlotte Lindberg  
David Epstein**

## **INNEHÅLL – sidhänvisning**

<b>Definitioner</b>	<b>3</b>
<b>Epidemiologi</b>	<b>3</b>
<b>Patofysiologi</b>	<b>4</b>
<b>Etiologi</b>	<b>5</b>
<b>Klassifikation</b>	<b>6</b>
<b>Symptom och klinisk bild</b>	<b>7</b>
<b>Allmän medicinsk utredning</b>	<b>9</b>
<b>Oftalmologisk utredning och diagnostik</b>	<b>10</b>
<b>Behandling BRVO</b>	<b>11</b>
<b>Behandling CRVO</b>	<b>13</b>
<b>Terapival</b>	<b>15</b>
<b>Förslag till praktisk handläggning BRVO</b>	<b>16</b>
<b>Förslag till praktisk handläggning CRVO</b>	<b>18</b>
<b>Referenser</b>	<b>20</b>

## DEFINITIONER

Retinala ventromboser (RVO) indelas efter var i ventrådet ocklusionen uppstår.

Vid en **centralvenstrombos (CRVO)** sitter ocklusionen i centralvenen och större delen av retina är involverad (fyra kvadranter), dock kan graden av påverkan variera.

Vid en **grenvenstrombos (BRVO)** påverkas det område som den aktuella venen normalt dränerar, dvs maximalt ungefär en kvadrant, men om ocklusionen sitter längre perifert i ventrådet, kan ett mindre område påverkas. En särskild undergrupp att beakta pga läge, och därmed påverkan, är en makulavenstrombos, som trots liten utbredning kan påverka visus kraftigt.<sup>1</sup>

Anatomiska variationer föreligger i ventrådet. En **hemitrombos (HRVO)** påverkar antingen övre eller nedre halvan av retina, antingen genom en ocklusion av de båda övre eller nedre grenvenerna där de går samman, strax innan inflöde i centralvenen i synnerven (vanligast), eller inne i synnerven (mindre vanlig normalvariant, där vengrenarna från övre respektive nedre retina går samman till centralvenen först i synnerven).<sup>2</sup> Det råder idag inte konsensus om hemitrombos bör klassas som en undergrupp till CRVO eller BRVO.

## EPIDEMIOLOGI

Många faktorer kan påverka resultatet när förekomsten av en sjukdom undersöks. Förekomsten av RVO har mätts på olika sätt, från bedömning endast av ögonbottenfoton till utvärdering av fullständigt ögonstatus.<sup>3-4</sup> Metod, strategi, underliggande riskfaktor profil och etnisk tillhörighet i befolkningen kan påverka resultatet som därför kan variera från en helt optimalt utförd undersökning till en annan och detta bör tas i beaktande vid jämförelser och vid skattning av den sanna förekomsten.

För närvarande finns tre stora studier med evidens klass III<sup>6</sup> på prevalens och incidens av RVO: The Blue Mountain Eye study från Australien, The Beaver Dam Eye Study från USA och The Hisayama Study från Japan.<sup>4-5,7-10</sup> För sammanställning av resultat se tabell 1.

Prevalensen ökar med stigande ålder: 0.7% < 60 år, 1.2% 60-69 år, 2.1% 70-79 år och 4.6% > 80 år, och förekomsten av BRVO är ca 3 gånger högre än förekomsten av CRVO.<sup>4,11</sup> Signifikant skillnad i förekomst mellan män och kvinnor har inte påvisats i dessa studier. Incidensen av CRVO i Sverige har i ett arbete uppskattats vara 2 fall/ 10000 invånare per år.<sup>75</sup>

Studie	RVO	BRVO	CRVO
<b>Prevalens</b>			
Mitchell <sup>4</sup>	1,6%		
Klein <sup>5</sup>		0,6%	0,1%
Yasuda <sup>7</sup>	2,1%	2,0%	0,2%
<b>Incidens</b>			
Cugati* (10 år) <sup>8</sup>	1,6%		
Klein* (15 år) <sup>9</sup>	2,3%	1,8%	0,5%
Arakawa* (9år) <sup>10</sup>	3,0%	2,7%	0,3%
Epstein* (6år) <sup>75</sup>			0,12%

\* Sammanlagd data

**Tabell 1 Prevalens och incidens av RVO**

## PATOFYSIOLOGI

Förändring i kärlväggen, förlångsammatt/turbulent blodflöde och trombofili är tre faktorer som generellt kan öka risken för trombos (Virchows triad), där sannolikt de båda första faktorerna har störst betydelse när det gäller RVO.

Vid CRVO är det beskrivet att trombosen sitter vid lamina cribrosa.<sup>12</sup> Man har spekulerat i att orsaken till att trombosen äger rum på denna nivå är att såväl venen som artären passerar genom scleralkanalen här, och att de trånga förhållandena

ökar risken för en trombosbildning. Man har också en klart ökad risk för CRVO/HRVO vid glaukom, där lokalt förändrade flödesförhållanden kan spela en roll.<sup>13</sup>

BRVO inträffar nästan alltid vid en arteriovenös (AV) korsning, där artär och ven har gemensam adventitia, och därmed en aterosklerotisk artär lättare komprimerar venen. När artären ligger över venen vid AV korsningen ökar denna risk ytterligare. Normalt ligger artären ovanför venen i 60-75% av alla arteriovenösa korsningar, men vid stället för en BRVO ligger artären nästan alltid över venen.<sup>14-16</sup> Man har kunnat demonstrera turbulens i flödet vid AV-korsningar med fluoresceinangiografi.

Förutom flödesdynamiska orsaker, kan även degenerativa och/eller inflammatoriska förändringar i kärlväggen tex vid ateroskleros, liksom förändrad sammansättning av blodet öka risken för trombos.<sup>17-20</sup>

När en RVO uppstår erhålls en omedelbar stas, med ökat tryck i kärlen distalt om ocklusionen. Spridda blödningar i varierande grad uppstår. Det ökade hydrostatiska trycket leder till transudation av vätska till extracellulärutrymmet. Ocklusionen leder också primärt till varierande grad av hypoxi pga av den försämrade cirkulationen. Hypoxin stimulerar frisättning av cytokiner, VEGF, och andra inflammatoriska mediatorer, som leder till nedbrytning av blod-retina-barriären och ytterligare extravasering av vätska och större molekyler. Beroende på hur dessa olika reaktioner balanserar varandra utvecklas varierande grad ödem och ischemi, som står för största delen av de komplikationer vi ser vid RVO (se nedan).<sup>21</sup>

## **ETIOLOGI**

Signifikanta riskfaktorer för RVO är ökande ålder, ateroskleros, glaukom, hypertoni, diabetes och hyperlipidemi. Möjliga riskfaktorer med lägre evidens är årstid samt kronisk njursjukdom.<sup>5,10</sup> Tabell 2.

Etnicitet är en riskfaktor för BRVO. Prevalensen varierade signifikant mellan 2.8/1000 i vit befolkning och 6.0/1000 hos patienter med spansktalande etnicitet. Patienter med CRVO uppvisade inga liknande skillnader.<sup>11,23</sup>

Tillgängliga studier idag beträffande samband mellan koagulation och RVO, talar för att patienter under 50år utan annan känd riskfaktor har klart ökad förekomst av lupus antikoagulans, kardiolipin-antikroppar och hyperhomocysteinemi.<sup>24-25</sup>

Studie	Riskfaktor	BRVO	CRVO
Dodson <sup>21</sup>	Hyperlipidemi	+	+
	Hyperkolestorolemi	+	+
	Triglycerider		+
The Eye Disease Case- Control Study 1993 BRVO, <sup>22</sup>	Hypertoni	++	
	Kardiovaskulär sjukdom	+	
The Eye Disease Case- Control Study 1993 CRVO, <sup>23</sup>	Diabetes Mellitus		+
	Kardiovaskulär sjukdom		+
	Glaukom		++
Ho <sup>5</sup>	Vintertid	+	+
Arakawa <sup>10</sup>	Kronisk njursjukdom	+	

**Tabell 2. Riskfaktorer för RVO**

## KLASSIFIKATION

Förutom att man delar in RVO efter läge i ventrådet, kan man även dela in dem efter grad av ischemi, i ischemisk respektive icke-ischemisk trombos. Denna uppdelning är mindre viktig idag, då den inte ligger till grund för behandling dock kan den ha ett prognostiskt värde. "Gold standard" är fluoresceinangiografi, där man utvärderar graden av ischemi mätt som storleken av bortfall av kapillärt kärlnät. Papillen används som referens och vid en ischemigrad som överstiger 10 papillytor vid CRVO definieras trombosen som ischemisk och vid mindre som icke-ischemisk.<sup>28-30</sup> Vid BRVO och HRVO definierar man trombosen som ischemisk om området av den sammanlagda ischemin är större än 5 papillytor.<sup>31-32</sup>

Problemet med metoden är att den kan vara svår att utvärdera, framför allt tidigt i förloppet, och att den är subjektiv, men det är fortfarande den enda metoden som går att använda vid BRVO och HRVO för att bedöma ischemigrad.

En annan metod som kan hjälpa vid klassifikationen av CRVO är graden av afferent pupilldefekt. Om denna är uttalad är trombosen troligen ischemisk. Rikligt med blödningar och visus<0,1 talar också för ischemisk CRVO.

ERG har också visat sig vara ett användbart verktyg för att klassificera CRVO. Den

bästa parametern i ERG undersökningen verkar vara överledningstiden vid 30 Hz flicker ERG.<sup>33-36</sup> ERG är inte användbart vid BRVO och HRVO, och kan inte heller skilja ut vilka delar av retina som har mest uttalad ischemi, då det är ett mass-svar från hela retina. Med de behandlingar vi har att tillgå idag, innebär ERG för närvarande inte någon hjälp att styra terapi, och är därför idag av mer begränsat kliniskt värde.

## **SYMPTOM OCH KLINISK BILD**

Vad gäller naturalförloppet vid RVO finns begränsningar i vår kunskap, då studier många gånger är utförda med inriktning på behandling, och därmed bara studerar ett specifikt urval av patienter.<sup>37-39</sup>

### **CRVO**

Synnedläggelse kan komma snabbt, men beskrivs ibland tilltagande under veckor till månader. I vissa fall söker patienten med smärtande rött öga och redan utvecklat neovaskulärt glaukom (NVG).

Den kliniska bilden är typisk för CRVO, även om variationerna är stora beroende på hur uttalad trombosen är och hur påverkad cirkulationen är i ögat. Dilaterade vener, blödningar - ofta men inte alltid flamformiga - i samtliga 4 kvadranter av retina förekommer alltid vid CRVO. Makulaödem uppträder vanligtvis. Mjuka exsudat och papillödem förekommer också ofta. I enstaka fall kan en glaskroppsblödning av varierande grad uppkomma samtidigt som trombosen uppträder.

De flesta studier talar för att synskärpan inte förbättras spontant efter en CRVO, och det är vanligt med ytterligare synförsämring utan behandling.<sup>37</sup> En bra initial synskärpa över 0,5 talar för en bättre prognos medan en ursprungsvissus som understiger 0,1 starkt talar för en mer utbredd ischemi och dålig visusprognos.<sup>40</sup>

I storleksordningen 20-36% av CRVO är ischemiska initialt,<sup>41-42</sup> men sjukdomens förlopp är dynamiskt och ischemi kan utvecklas efterhand, vilket är viktigt att ta i beaktande.<sup>43</sup>

Irisrubeos och neovaskulärt glaukom (NVG) är komplikationer som uppträder huvudsakligen i de ischemiska fallen. Det är beskrivet en frekvens av NVG från 23%-60% (12-15mån) vid ischemisk CRVO<sup>44-48</sup> och majoriteten av NVG utvecklas inom 3-6 månader (sk "90-dagars-glaukom"). Observera att detta gäller obehandlade patienter, och med dagens nya farmakologiska terapi mot makulaödem, ser vi att detta förlopp förändras.

Proliferationer på papillen och i retina är ovanliga och det tar längre tid för dessa att utvecklas.<sup>49</sup> Kollateraler på papillen som utvecklas för att kringgå stoppet i centralvenen kan ibland förväxlas med proliferationer, men är grövre och oftast mer slingriga i sin form. Vid fluoresceinangiografi läcker de inte i motsats till proliferationer.

## **BRVO**

Symptomen varierar med lokalisation och utbredning av trombos. En liten trombos i en makulagren kan ge en betydande synnedsättning, medan en större BRVO i de nasala kvadranterna inte alltid märks av patienten utan upptäcks en passant vid ögonundersökning.

Synskärpan vid BRVO är ofta måttligt nedsatt vid debut (>0,5) och förbättras ofta.<sup>50</sup> Fundusbilden är typisk för BRVO. Blödningar, ödem och i vissa fall mjuka och hårda exsudat uppträder inom det område som den trombotiserade venen dränerar. Inte helt ovanligt söker patienten för synnedsättning flera månader efter det att trombosen har inträffat. Om blödningarna försvunnit finner man mikrovaskulära förändringar såsom intraretinala kollateraler, som i vissa fall kan vara svåra att skilja från andra vaskulopatier som diabetes. Dock ger den begränsade utbredningen och det faktum att förändringarna är unilaterala oftast diagnosen.

Sent i naturalförloppet av sjukdomen ser man ibland inskidade kärl, epiretinalt membran och/eller atrofiskt degenerativa förändringar i makula. Retinala proliferationer kan utvecklas efter flera år<sup>32,51</sup>, vilket gäller de ischemiska fallen.<sup>32,38,50</sup> Rubeos/NVG är mycket ovanligt vid BRVO.

## **Kardiovaskulär relaterad mortalitet**

Sammanlagda data från The Beaver Dam Eye Study och The Blue Mountain Eye Study visade att RVO inte var associerad med ökad risk för kardiovaskulär eller



cerebrovaskulär mortalitet när samtliga åldersgrupper betraktades. Dock såg man en dubblerad risk för kardiovaskulär mortalitet hos patienter i åldern 43-69 år.<sup>52</sup>

## **ALLMÄN MEDICINSK UTREDNING**

Efter som många riskfaktorer går att påverka är det viktigt att identifiera dessa.

Remiss skrivs lämpligen till vårdcentral för utredning, där de viktigaste riskfaktorerna är hypertoni, diabetes och hyperlipidemi, oavsett ålder på patienten. I undantagsfall kan en bredare koagulationsutredning övervägas hos väldigt unga patienter utan andra riskfaktorer med remiss till koagulationslab/ hematologmottagning alternativt vårdcentral beroende på lokal praxis, med provtagning utifrån riktad misstanke där förslagsvis prover enligt nedan inkluderas. Tabell 3

I övrigt givetvis riktad utredning utifrån anamnes och klinisk bild, vid misstanke om ovanligare tillstånd (vaskulit etc).

Intern medicinsk utredning för patienter med någon form av RVO:

- Blodtryck
- Blodsocker
- Blodfetter

I undantagsfall kan en bredare koagulationsutredning övervägas hos väldigt unga patienter:

- Homocystein
- Kardioplipin-antikroppar
- Lupus antikoagulans

### **Tabell 3. Internmedicinsk utredning**

#### **Trombosprofilax**

Behandling med ASA eller Waran är inte aktuellt på indikation RVO, och inte önskvärd om patienten i övrigt är frisk eftersom stora blödningar som lätt uppstår med denna behandling ger sämre synprognos. ASA eller Waranbehandling på annan indikation skall däremot fortsätta oförändrad.<sup>53</sup>

## **OFTALMOLOGISK UTREDNING OCH DIAGNOSTIK**

Den kliniska bilden (ögonbottenbedömning) ger diagnos, men vidare diagnostik syftar till att försöka finna eventuellt bakomliggande åtgärdbara faktorer och så väl som möjligt kartlägga grad av påverkan för optimal uppföljning och eventuell behandling. Ögonstatus bör inkludera intraokulärt tryck (båda ögon) och gonioskopi odilaterat (CRVO) för att inte missa neovaskulära förändringar i kammarvinkeln.<sup>54</sup> Patienter som nyligen (4-6 veckor) erhållit anti-VEGF behandling eller har god synskärpa ( $\geq 0,4$ ) kan vanligen dilateras utan gonioskopi. Visus har speciell betydelse prognostiskt vid CRVO (se ovan).

Ofta har man stort värde av fotodokumentation vid fortsatt uppföljning (färg och rödfritt).

### **OCT (Optisk Coherenstomografi)**

OCT är ett viktigt komplement till klinisk bedömning för att kvantifiera makulaödem vid behandling samt uppföljning.

### **Fluoresceinangiografi**

Fluoresceinangiografi (FA) är standardmetoden för att kartlägga retinal cirkulation, och kan i många fall vara ett komplement till klinisk bedömning.

Ett problem vid bedömning av FA är retinala blödningarna som kan blockera fluorescensen. Undersökningen bör därför inte göras förrän eventuella blödningar gått tillbaka så pass att de inte hindrar en adekvat bedömning.

Man bör alltid tänka över sin indikation för FA. Det kan övervägas vid specifika frågeställningar (osäker diagnos/kärlnybildning/shuntkärl) eller som underlag för bedömning av läckage/ ischemi om laser skall övervägas. Man skall inte standardmässigt utföra FA på alla patienter.

## **BEHANDLING**

De nya behandlingsmöjligheterna som idag finns att tillgå vid RVO har inneburit ett systemskifte. Laserbehandling är ej längre ett förstahandsalternativ vid makulaödem och de nya intravitreala behandlingarna har ökat patienternas chans till synförbättring. Vi måste komma ihåg att vi ändrar sjukdomens patobiologi vid injektionsbehandling och det är möjligt att uppkomsten av neovaskulära förändringar fördröjs. En förlängd uppföljning av dessa patienter blir därför nödvändig. Även om laserbehandlingens plats i behandlingsarsenalen är betydligt reducerad, är det ändå viktigt att betona att vid retinala proliferationer och irisrubeos är det fortfarande den enda vedertagna behandlingen.

## **BRVO**

### **Ranibizumab**

Ranibizumab (Lucentis) är en VEGF-blockerare som ges som en intravitreal injektion. BRAVO-studien var en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad fas III-studie med 397 patienter som utvärderade säkerheten och effekten av ranibizumab vid makulaödem sekundärt till BRVO.<sup>55</sup> Patienterna randomiserades i tre grupper: intravitreal injektion av 0,3mg eller 0,5 mg ranibizumab eller placeboinjektion. Patienterna kunde vid behov få gridlaserbehandling efter 3 månader. Månatliga intravitreal injektioner gavs under de första 6 månaderna, mellan månad 6 och 12 var behandlingen behovsstyrd och även patienter ursprungligen i placebogrupper fick då vid behov ranibizumabinjektioner. Vid 6 månader hade 61% som fick 0,5mg ranibizumab en synförbättring på mer än 15 bokstäver jämfört med 29% av patienterna som fick placeboinjektioner. Den genomsnittliga synvinsten var 18,3 bokstäver (0,5 mg), jämfört med 7,3 bokstäver i placebogrupper. Med behovsstyrd behandling under studiens andra halvår upprätthölls synvinsten med i genomsnitt ytterligare 2,7 injektioner. Patienter ursprungligen i placebogrupper visade också en synvinst dock mindre än de som hade fått injektionsbehandling redan vid studiestart.

### **Dexametason**

Ozurdex är ett biologiskt nedbrytbart implantat som utsöndrar dexametason i glaskroppen under flera månaders tid. I GENEVA studien som var en randomiserad, prospektiv, placebokontrollerad, fas III studie fick patienterna vid studiestart

Ozurdexinjektion eller placeboinjektion.<sup>56</sup> Andelen patienter som uppnådde minst en 15 bokstävers förbättring från studiestart var signifikant större i Ozurdexgruppen än i placebogrupperna från dag 30 till dag 90. Den största effekten sågs vid dag 60 då 29,6% av patienterna i Ozurdexgruppen hade uppnått minst ett 15 bokstävers förbättring från baseline jämfört med 12,5% i placebogrupperna. Bästa synskärpa sågs efter 60 dagar med en förbättring på 10,1 bokstäver mot 4,9 i placebogrupperna. Synvinsten avtog sedan efter hand och efter 6 månader var den 6,0 bokstäver mot 3,2 i placebogrupperna. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant vid alla tidpunkter. Efter 6 månader fick patienterna en Ozurdex reinjektion oavsett tidigare behandling. Synförbättringen blev liknande den vid första injektionen. Patienter med ursprunglig placebo-behandling förbättrades signifikant med en synvinst på 8,5 bokstäver dock mindre än den ursprungliga behandlingsgruppen (10,2 bokstäver). Den vanligaste biverkningen var förhöjt intraokulärt tryck. 15% hade en tryckökning på mer än 10mmHg och 2-3% hade ett tryck på mer än 35mmHg efter 60 dagar som dock väsentligen återvände till ursprungsvärdet efter 180 dagar. Efter 12 månader (2 injektioner av dexametason), hade 1,2% av patienterna fortsatt förhöjt intraokulärt tryck. Av de patienterna som fått två Ozurdexinjektioner hade 29,8% utvecklat katarakt efter 12mån.

## **Laser**

Under många år har gridlaser varit hörnstenen i behandlingen av makulaödem sekundärt till BRVO . Branch Vein Occlusion Study (BVOS) var en prospektiv kontrollerad studie med 139 patienter där aktiv gridlaser gav en större visusvinst än hos kontrollgruppen.<sup>57</sup> Nästan dubbelt så många patienter i lasergruppen hade förbättrat synen två rader efter 3 år (65% resp 37%). Urvalskriterierna i studien (visus  $\leq 0,5$  , makulaödem med duration minst 3 månader och resorption av blödningar) har tjänat som riktlinjer för behandling fram till idag.

BVOS andra del som inkluderade 319 ögon undersökte vikten av profylaktisk laser behandling vid retinal ischemi. Uppkomsten av neovaskularisationer (NV) minskade signifikant vid profylaktisk laserbehandling i jämförelse med kontrollgruppen. Man såg dock att ungefär 60% av patienter med uttalad ischemi aldrig utvecklar NV därför rekommenderade ej författarna profylaktisk behandling. Vid uppkomst av NV rekommenderas sektoriell scatterbehandling, med fokalbehandling av retinala

proliferationer om åtkomligt, då detta minskar risken för glaskroppsblödning med hälften.<sup>57</sup>

### **Aflibercept**

Aflibercept är ett rekombinant fusionsprotein. Det fungerar som en löslig, ”falsk”-receptor som binder VEGF-A och PlGF och som därmed hämmar bindningen av VEGF till dess receptorer. VIBRANT studien som undersökte aflibercept (Eylea) vid makulaödem sekundärt till BRVO, visade att vid 6 månader hade 53% av patienterna som fick Eylea en synförbättring på mer än 15 bokstäver jämfört med 27% av patienterna kontrollgruppen, som fick laserbehandling. Den genomsnittliga synvinsten var 17,0 bokstäver, jämfört med 6,9 bokstäver i lasergruppen.<sup>58</sup> Efter de första 6 månaderna kunde lasergruppen behandlas med Eylea vilket gav en synvinst på 12,2 bokstäver. Förbättringen i Eyleagruppen var dock fortsatt signifikant bättre efter 12 månader med en förbättring på 17,1 bokstäver.<sup>59</sup>

### **Bevacizumab**

Det föreligger inga prospektiva kontrollerade studier med bevacizumab (Avastin) behandling. Fallserier har dock visat god effekt.<sup>60-61</sup> Preparatet är ej godkänt på indikation RVO.

### **CRVO**

#### **Ranibizumab**

CRUISE studien var en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad fas III-studie med 392 patienter som utvärderade säkerheten och effekten av ranibizumab (Lucentis) vid makulaödem sekundärt till CRVO.<sup>62</sup> Patienterna randomiserades i tre grupper: intravitreal injektion av 0,3 eller 0,5 mg ranibizumab eller placebo. Patienterna fick månatliga intravitreal injektioner under de första 6 månaderna, mellan månad 6 och 12 var behandlingen behovsstyrd och även patienter ursprungligen i placebogrupper fick då vid behov ranibizumabinjektioner. Vid 6 månader hade 48% som fick 0,5mg ranibizumab en synförbättring på mer än 15 bokstäver jämfört med 21% av patienterna som fick placeboinjektioner. Den genomsnittliga synvinsten var 14,9 bokstäver(0,5 mg), jämfört med 0,8 bokstäver i placebogrupper. Med behovsstyrd behandling under studiens andra halvår upprätthölls synvinsten med i genomsnitt ytterligare 3,3 injektioner (0,5mg). Patienter ursprungligen i placebogrupper visade

också en synvinst, dock mindre än de som hade fått injektionsbehandling redan vid studiestart.

### **Aflibercept**

COPERNICUS och GALILEO studierna var två randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade fas III-studier med 358 patienter som utvärderade säkerheten och effekten av aflibercept (Eylea) vid makulaödem sekundärt till CRVO.<sup>73-74</sup> Patienterna randomiserades i två grupper: intravitreal injektion av 2 mg aflibercept eller simulerade injektioner. Patienterna fick månatliga intravitreal injektioner under de första 6 månaderna, mellan månad 6 och 12 var behandlingen behovsstyrd och även patienter ursprungligen i placebogrupperna fick då vid behov afliberceptinjektioner förutom patienterna i GALILEO studien som fortsatt fick simulerade injektioner till vecka 52. Vid 6 månader hade 56% (COPERNICUS) / 60% (GALILEO) av patienterna som fick Eylea en synförbättring på mer än 15 bokstäver jämfört med 12/22% av patienterna som fick simulerade injektioner. Den genomsnittliga synvinsten var 17,3/18,0 bokstäver i behandlingsgrupperna, jämfört med -4,0/3,3 bokstäver i kontrollgrupperna. Med behovsstyrd behandling under studiens andra halvår upprätthölls synvinsten med i genomsnitt ytterligare 2,7 injektioner. Patienter ursprungligen i placebogrupperna visade också en synvinst, dock mindre än de som hade fått injektionsbehandling redan vid studiestart (COPERNICUS).

### **Dexametason**

GENEVA studien undersökte även behandlingen av makulaödem vid CRVO.<sup>56</sup> Vid studiestart gavs en dexametasoninjektion (Ozurdex) eller placebobehandling. Andelen patienter som uppnådde minst en 15 bokstävers förbättring från studiestart var signifikant större i Ozurdexgruppen än i placebogrupperna från dag 30 till dag 90. Den största effekten sågs vid dag 60 då 31% av patienterna i Ozurdexgruppen hade uppnått minst en 15 bokstävers förbättring från baseline jämfört med 6% i placebogrupperna. Bästa synskärpa sågs efter 60 dagar med en förbättring på 9,7 bokstäver mot -1,3 i placebogrupperna. Synvinsten avtog sedan efterhand och efter 6 månader var den 0,3 bokstäver mot -3,1 i placebogrupperna, vilket inte var signifikant. Efter 6 månader fick patienterna en reinjektion Ozurdex, oavsett tidigare behandling. Synförbättringen blev liknande den vid första injektionen. Patienter med ursprunglig placebobehandling förbättrades signifikant med en synvinst på 4,2 bokstäver dock

mindre än den ursprungliga behandlingsgruppen (8,4 bokstäver). Angående biverkningar se avsnitt angående BRVO.

### **Bevacizumab**

En kontrollerad prospektiv studie med 60 patienter som jämförde bevacizumab (Avastin) injektioner med placeboinjektioner var sjätte vecka visade en signifikant synvinst efter 6 månader på 14,1 bokstäver i bevacizumabgruppen mot en förlust på 2,0 bokstäver i placebogruppen. Vidare visade studien att patienter med en sjukdomsduration på mindre än 3 månader förbättrades mer än om durationen hade varit längre än 3 månader.<sup>63</sup> Även flertalet fallserier har visat goda resultat.<sup>60-61,64</sup>

### **Laser**

Central Retinal Vein Occlusion Study (CVOS) var en prospektiv kontrollerad studie som undersökte effekten av gridbehandling för makulaödem samt scatterprofylax vid ischemisk CRVO. Studiedelen som undersökte behandling av makulaödem innehöll 155 ögon och visade ingen skillnad mellan gridlasergruppen och kontrollgruppen avseende synförbättring. Det man såg var en liknande synförsämring i båda grupperna. Slutsatsen blev därför att gridlaser ej rekommenderas vid CRVO.<sup>65</sup> Den andra delen som undersökte profylaktisk scatterbehandling vid ischemi innehöll 181 ögon, och visade inte någon signifikant skillnad mellan studiegrupperna avseende uppkomst av irisrubeos. Rekommendationen blev därför att ej ge profylaktisk scatterbehandling vid ischemi, utan att behandla först vid uppkomst av neovaskulära komplikationer.<sup>30</sup>

### **Terapival**

Det är även viktigt att understryka att det är svårt att jämföra de olika studierna med avseende på behandlingseffekt. Sjukdomsdurationen innan behandlingsstart var olika i studierna. Endast 17% av patienterna i GENEVA studien hade haft makulaödem mindre än 3 månader.<sup>54</sup> I BRAVO och CRUISE hade mer än hälften av patienterna haft makulaödem med kort duration (<3månader).<sup>53,57</sup> Även i COPERNICUS hade de flesta patienterna en sjukdomsduration på mindre än 2 månader. Detta kan påverka resultaten då sannolikt chansen för spontan förbättring

är större vid kort sjukdomsduration och risken för irreversibla skador till följd av ödem är lägre. Vidare var inklusionskriterierna olika i studierna med avseende på visus och ischemisk status. Flera jämförande studier, och även kombinationsstudier, pågår och beräknas att presenteras under 2014.

Vid val av terapi skall vissa hänsyn tas. Dexametason skall ej ges till patienter med avancerat glaukom eller okontrollerad okulär hypertension. Bedömning av linsstatus skall göras med tanke på eventuell kataraktutveckling. Vid nyligen genomgången cerebrovaskulär incident skall försiktighet med anti-VEGF-preparaten iakttas.

## **BEHANDLINGSALGORITMER VID BEHANDLING AV MAKULAÖDEM**

Efter den initiala behandlingen (anti-VEGF tre injektioner; Ozurdex en injektion) kan behandling planeras antingen behovsstyrt (PRN: Pro ReNata) med reinjektion vid ödemrecidiv eller enligt "Treat-and-extend", där behandling ges vid varje besökstillfälle med utglesande intervall, där syfte är att finna optimalt behandlingsintervall utan ödemrecidiv. Det kan vara viktigt att undvika återkommande ödem för bästa visusresultat.

## **FÖRSLAG TILL PRAKTISK HANDLÄGGNING - BRVO**

### **Makulaödem**

Då naturalförloppet ofta är gott kan man överväga att avvakta något med eventuell behandling speciellt i fall med lättare synpåverkan.

Vid första besöket görs en fullständig dilaterad ögonundersökning med visus samt tryckmätning. OCT görs för att kvantifiera makulaödemets storlek. Återbesök görs sedan efter 1-2 månader, beroende på klinisk bild, med samma undersökningar som vid första besöket.

FA kan övervägas när den kliniska bilden så tillåter och en specifik frågeställning föreligger.

Kriterier för behandling är:

- BRVO med synnedsättning till följd av makulaödem

Hänsyn skall tas till synskärpa och sjukdomsduration vid start av behandling.

Om behandlingskriterier ej föreligger görs uppföljning var tredje månad.

Evidensbaserade behandlingar för BRVO:



### **Aflibercept (Eylea®), Ranibizumab (Lucentis®)**

Behandling ges med tre månatliga anti-VEGF injektioner.

Uppföljning görs en månad efter tredje injektionen.

Rebehandling görs vid synförbättring med kvarstående OCT verifierat ödem

Uppföljning görs sedan varje månad med fortsatta injektioner tills en stabil synskärpa nås vid två efterföljande kontroller eller tills det att makulaödemet försvinner.

Återbesök görs sedan varannan månad eller oftare om kliniskt nödvändigt med möjlighet för reinjektion vid ödemrecidiv med visusnedsättning.

Vid ödemrecidiv rekommenderas att övergå till en treat-and-extend regim, där man ger behandling vid varje besök och om det är torrt i makula förlänger behandlingsintervallet med 2 veckor. Tanken är att fortsätta glesa ut, men med behandling vid varje tillfälle. Om ödemrecidiv kortas uppföljningsintervall, tex om åter 8v med ödem ges behandling och nästa återbesök om 6v.

### **Bevacizumab**

Evidensen för denna behandling vid BRVO är begränsad då inga prospektiva randomiserade studier föreligger. Detta är ett off-label preparat. Om behandling görs kan samma algoritm som för Lucentis användas (se ovan). Se även Läkemedelsverkets rekommendationer angående behandling med bevacizumab. <sup>66</sup>

### **Dexametason (Ozurdex®)**

Tryckkontroll av sköterska görs 2-3 veckor efter injektion.

Klinisk kontroll med OCT undersökning görs efter 2 och 4 månader.

Rebehandling kan övervägas efter 4 månader beroende på synförbättring samt ödemstatus i makula.

Vid utebliven synförbättring med kvarstående ödem med ett läkemedel skall behandling med annat preparat eller gridlaser övervägas.

### **Gridlaser**

Gridlaser är idag inte ett förstahandsalternativ vid behandling av makulaödem vid BRVO men kan övervägas när injektionsbehandling ej bedöms aktuell eller har visat

bristande effekt. Man kan också överväga kombinationsbehandling läkemedel/laser där vi idag dock ännu inte har samma evidens utifrån aktuella publicerade studier.

### **Neovaskularisation/ ischemi**

Vid neovaskularisationer på papill eller näthinna görs en sektorformad scatter i det ischemiska området. Profylaktisk scatter vid ischemi rekommenderas ej enligt BVOS (se ovan).<sup>57</sup> Hos patienter med dålig compliance och avancerad ischemi kan profylaktisk retinal scatter övervägas.

## **FÖRSLAG TILL PRAKTISK HANDLÄGGNING - CRVO**

### **Makulaödem**

Tidig behandling är viktig vid CRVO då naturalförloppet ej är gott. Vid första besöket görs en odilaterad gonioskopi samt en fullständig ögonundersökning med visus samt tryckmätning. OCT görs för att kvantifiera makulaödemets storlek.

FA kan övervägas (se utredning). Vid följande kontroller görs gonioskopi på patienter som inte får aktiv anti-VEGF-behandling.

Kriterier vid behandling:

- CRVO med synnedsettning till följd av makulaödem.

Hänsyn skall tas till synskärpa och sjukdomsduration vid start av behandling.

Om behandlingskriterier ej föreligger görs uppföljning månad 1,2,3,5,7,9,12

### **Evidensbaserade behandlingar för CRVO:**

#### **Aflibercept (Eylea®), Ranibizumab (Lucentis®)**

Behandling startas med tre månatliga injektioner.

Därefter rekommenderas uppföljning enligt en treat-and-extend regim, där man ger behandling vid varje besök och om det är torrt i makula förlänger intervallet till nästa injektion med 2 veckor. Tanken är att fortsätta glesa ut, men med behandling vid varje tillfälle. Om ödemrecidiv kortas uppföljningsintervall, tex om åter 8v med ödem ges behandling och nästa återbesök om 6v. När patienten har varit stabil och torr på 12 veckors intervall flera gånger kan försök att avsluta behandling göras.

I ett fåtal fall kan PRN uppföljning övervägas efter de tre inledande injektionerna om den kliniska ögonbottensbilden har normaliserats (avsaknad av blödningar).

### **Bevacizumab**

Detta är ett off-label preparat. Behandling görs enligt samma algoritm som för aflibercept/ ranibizumab (se ovan). Se även Läkemedelsverkets rekommendationer angående behandling med bevacizumab. <sup>66</sup>

### **Dexametason (Ozurdex®)**

Tryckkontroll av sköterska görs 2-3 veckor efter injektion.

Klinisk kontroll med OCT undersökning görs efter 2 och 4 månader.

Rebehandling kan övervägas efter 4 månader beroende på synförbättring samt ödemstatus i makula.

### **Neovaskularisation**

Om två klockslags kärlnybildning föreligger i kammarvinkeln eller på iris skall en fullständig retinal scatter utföras. Då det kan ta en tid innan laserbehandlingen får önskad effekt <sup>67</sup> kan anti-VEGF behandling övervägas som komplement förslagsvis strax innan laser behandling för att minska det retinala ödemet och förbättra förutsättningar för teknisk god laserbehandling. Anti-VEGF injektioner får ner de höga intraokulära VEGF-nivåerna snabbt och reducerar de rubeotiska blodkärlen fram till dess att laserbehandlingen får önskad effekt, samt kan även ha en trycksänkande effekt. <sup>68-70</sup> Vid bristande effekt av panretinal scatterbehandling eller hos patienter med oklara medier där laserbehandling ej är möjlig skall retinal kryopexi samt cyclodiodlaserbehandling övervägas för trycksänkning samt för att behandla ischemi. <sup>71</sup> Cyclodiodlasern förstör ciliarkroppen och minskar produktionen av kammarvätska. <sup>72</sup> Hos patienter med dålig compliance och avancerad ischemi kan profylaktisk retinal scatter övervägas detta är dock ej evidensbaserat.

Referenser:

1. Joffe L, Goldberg RE, Magargal LE, Annesley WH. Macular branch vein occlusion. *Ophthalmology*. 1980;87(2):91-8.
2. Hayreh SS, Zimmerman B. Hemicentral Retinal Vein Occlusion, Natural History of Visual Outcome. *Retina X*:1-9, 2011
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:133-41;discussion 141-3.
4. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996 Oct;114(10):1243-7.
5. Ho JD, Tsai CY, Liou SW, Tsai RJ, Lin HC. Seasonal variations in the occurrence of retinal vein occlusion: a five-year nationwide population-based study from Taiwan. *Am J Ophthalmol*. 2008 Apr;145(4):722-728.
6. Wang JJ, Attia J. Study designs in epidemiology and levels of evidence. *Am J Ophthalmol*. 2010 Mar;149(3):367-70.
7. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, Iida M, Ishibashi T. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jun;51(6):3205-9.
8. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2006 May;124(5):726-32.
9. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008 Apr;126(4):513-8.
10. Arakawa S, Yasuda M, Nagata M, Ninomiya T, Hirakawa Y, Doi Y, Kiyohara Y, Ishibashi T. Nine-year incidence and risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 29;52(8):5905-9.
11. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY; International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies

- from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):313-9.
12. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central Retinal Vein Occlusion: a Prospective Histopathologic Study of 29 Eyes in 28 Cases. *Trans.Am.Ophthalmol.Soc*. 1981;79:371-422.
  13. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1993 Sep 15;116(3):286-96
  14. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous Crossing Patterns in Branch Retinal Vein Occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology*. 1993;100(3):423-8.
  15. Duker JS, Brown GC. Anterior Location of the Crossing Artery in Branch Retinal Vein Obstruction. *Arch Ophthalmol* 1989;107(7):998-1000.
  16. Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, Farber M. Branch Retinal Vein Occlusion and Quadratic Variation in Arteriovenous Crossings. *Am J Ophthalmol* 6-15-1992;113(6):664-8.
  17. Haymore JG; Mejico LJ: Retinal Vascular Occlusion Syndromes: *Int Ophthalmol Clin* 2009;49:63-79
  18. Hayreh SS; Zimmerman M, Podhajsky P: Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117:429-441
  19. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H; Bredie SJ: Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A metaanalysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005;93:1021-1026
  20. Williamson TH: Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol* 1977; 81:698-704
  21. Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jan;147(1):11-21.
  22. Dodson PM, Galton DJ, Hamilton AM, Blach RK. Retinal vein occlusion and the prevalence of lipoprotein abnormalities. *Br J Ophthalmol*. 1982 Mar;66(3):161-4.
  23. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1996 May;114(5):545-54.

24. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost.* 2005 Jun;93(6):1021-6 Review.
25. 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 Dec;38(12):904-10. Review.
26. Glacet Bernard A, Bayani N, Chretien P, Cochard C, Lelong F, Coscas G. Antiphospholipid Antibodies in Retinal Vascular Occlusions. A Prospective Study of 75 Patients. *Archives of Ophthalmology* 1994;112(6):790-5.
27. Vessey MP, Hannaford P, Mant J, Painter R, Frith P, Chappel D. Oral Contraception and Eye Disease: Findings in Two Large Cohort Studies. *British Journal of Ophthalmology* 1998;82(5):538-42.
28. Laatikainen L, Kohner EM. Fluorescein Angiography and Its Prognostic Significance in Central Retinal Vein Occlusion. *British Journal of Ophthalmology* 1976;60:411-8.
29. Hayreh SS. Classification of Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:458-74.
30. The central vein occlusion study group N report. A Randomized Clinical Trial of Early Panretinal Photocoagulation for Ischemic Central Vein Occlusion. *Ophthalmology* 1995;102:1434-44.
31. Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 271–282.
32. Shilling JS, Kohner EM. New Vessel Formation in Retinal Branch Vein Occlusion. *Br J Ophthalmol* 1976;60(12):810-5.
33. Johnson MA, Marcus S, Elman MJ, McPhee TJ. Neovascularization in Central Retinal Vein Occlusion: Electroretinographic Findings. *Archives of Ophthalmology* 1988;106:348-52.
34. Johnson MA, McPhee TJ. Electroretinographic Findings in Iorio Neovascularization Due to Acute Central Retinal Vein Occlusion. *Archives of Ophthalmology* 1993;111:806-14.

35. Larsson J, Andreasson S, Bauer B. Cone B-Wave Implicit Time As an Early Predictor of Rubeosis in Central Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology* 1998;125(2):247-9.
36. Larsson J, Bauer B, Cavallin-Sjöberg U, Andréasson S. Fluorescein Angiography Versus ERG for Predicting the Prognosis in Central Retinal Vein Occlusion. *Acta Ophthalmologica (Copenhagen)* 1998;76:456-60.
37. McIntoch RL, Rogers SL, Lyndell L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY. Natural History of Central Retinal Vein Occlusion: An evidence –Based Systematic Review. *Ophthalmology* 2010;117:1113-1123
38. Rogers SL, McIntoch RL, Rogers SL, Lyndell L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, Nguyen HP, Wang JJ, Wong TY. Natural History of Branch Retinal Vein Occlusion: An evidence –Based Systematic Review. *Ophthalmology* 2010;117:1094-1101.
39. Decroos FC, Fekrat S- The Natural History of Retinal Vein Occlusion: What Do We Really Know? *American Journal of Ophthtalmology* 2011; 151:740-741.e2
40. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-491.
41. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular Neovascularization With Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:488-506.
42. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The Natural Course of Central Retinal Vein Occlusion [See Comments]. *American Journal of Ophthalmology* 1990;110(2):118-23.
43. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology*. 1996 Apr;103(4):551-60.
44. May DR, Klein ML, Peyman GA, Raichand M. Xenon arc panretinal photocoagulation for central retinal vein occlusion: a randomized prospective study. *Br J Ophthalmol* 1979;63:725-34

45. Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, Parrish RK2. Neovascular Glaucoma Following Central Retinal Vein Obstruction. *Ophthalmology*. 1981;88(11):1095-101.
46. Magargal LE, Donoso LA, Sanborn GE. Retinal Ischemia and Risk of Neovascularization Following Central Retinal Vein Obstruction. *Ophthalmology*. 1982;89(11):1241-5.
47. Sinclair SH, Gragoudas ES. Prognosis for Rubeosis Iridis Following Central Retinal Vein Occlusion. *Br J Ophthalmol* 1979;63(11):735-43.
48. Zegarra H, Gutman F, Conforto J. The natural course of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1979;86:1931-42.
49. The central vein occlusion study group N report. A Randomized Clinical Trial of Early Panretinal Photocoagulation for Ischemic Central Vein Occlusion. *Ophthalmology* 1995;102:1434-44.
50. Argon Laser Scatter Photocoagulation for Prevention of Neovascularization and Vitreous Hemorrhage in Branch Vein Occlusion. A Randomized Clinical Trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986;104(1):34-41.
51. Michels RG, Gass JD. The Natural Course of Retinal Branch Vein Obstruction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78(2):
52. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Rochtchina E, Klein R, Klein BE, Wong TY, Mitchell P. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):520-4.
53. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of anti-platelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1603-11. Epub 2011 Jun 24. Occlusion.
54. Browning DJ, Scott AQ, Peterson CB, Warnock J, Zhang Z. The risk of missing angle neovascularization by omitting screening gonioscopy in acute centralretinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998 May;105(5):776-84.
55. Campochiaro PA, Heiner JS, Feiner L et al; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010 Jun;117(6):1102-1112.



56. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion Twelve-Month Study Results. *Ophthalmology*. 2011 Jul 15.
57. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(1):34-41.
58. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, Kazmi H, Berliner AJ, Erickson K, Chu KW, Soo Y, Cheng Y, Haller JA. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*. 2015 Mar;122(3):538-44.
59. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, Kazmi H, Berliner AJ, Erickson K, Chu KW, Soo Y, Cheng Y, Campochiaro PA. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2015 Oct 30.
60. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, Polak K, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2009 Apr;93(4):452-6.
61. Figueroa MS, Contreras I, Noval S, Arruabarrena C. Results of bevacizumab as the primary treatment for retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol* 2010 Aug;94(8):1052-6.
62. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):2041-9.
63. Epstein D, Algvere P, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Bevacizumab for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: A prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology* 2012

64. Algvere PV, Epstein D, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Intravitreal bevacizumab in central retinal vein occlusion: 18-month results of a prospective clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(6):789-795.
65. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology*. 1995Oct;102(10):1425-33.
66. <http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Lakemedelsverket-position-avseende-Lucentis-och-Avastin/>
67. 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(12):1644-50
68. Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H, et al. Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal disease in 41 consecutive cases. *Ophthalmology* 2008 115:1571-80
69. Lim TH, Bae SH, Cho YJ, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor after intracameral bevacizumab injection in eyes with neovascular glaucoma. *Korean J Ophthalmol*. 2009 ;23(3):188-92
70. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab(Avastin) treatment. *Retina*. 2006;26:352-354
71. Tsai JC, Bloom PA, Franks WA, Khaw PT. Combined transscleral diode laser cyclophotocoagulation and transscleral retinal photocoagulation for refractory neovascular glaucoma. *Retina*. 1996;16:164-166
72. Bloom PA, Tsai JC, Sharma K, et al. "Cyclodiode." Transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of advanced refractory glaucoma. *Ophthalmology*. 1997;104:1508-1519
73. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*. 2013 ;155(3):429-437
74. Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, Ogura Y et al. GALILEO Study Group. 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):202-8

75. Epstein D, Kvanta A, Lindqvist PG. Seasonality and incidence of central retinal vein occlusion in Sweden: a 6-year study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2015 Apr;22(2):94-7.