

Terapia anti-VEGF w cukrzycowym obrzęku plamki

Anti-VEGF treatment in diabetic macular edema

Katarzyna Mozolewska-Piotrowska

Katedra i Klinika Okulistyki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński



STRESZCZENIE

Obrzęk plamki jest najczęstszą przyczyną znacznego pogorszenia widzenia u pacjentów z cukrzycą. Jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za gromadzenie się płynu w obszarze plamkowym i powstawanie obrzęku jest wewnątrzgałkowy wzrost stężenia śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Wyniki licznych badań potwierdzają lepsze efekty terapii anti-VEGF ranibizumabem, bevacizumabem lub afliberceptem (zarówno w monoterapii, jak i terapii łączonej) w porównaniu z dotychczas stosowaną laseroterapią w zakresie poprawy ostrości wzroku u pacjentów z pogorszeniem widzenia w przebiegu cukrzycowego obrzęku plamki. Praca przedstawia możliwości leczenia inhibitorami anti-VEGF w zależności od czasu trwania i postaci obrzęku, wyjściowej ostrości wzroku oraz wcześniej stosowanych metod leczenia, w celu osiągnięcia najlepszego efektu terapii u danego pacjenta.

Słowa kluczowe: cukrzyca, cukrzycowy obrzęk plamki, terapia anti-VEGF, inhibitory VEGF, laseroterapia, ranibizumab, aflibercept, terapia skojarzona

ABSTRACT

Macular edema is the leading cause of considerable visual impairment in diabetic patients. Elevated levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the vitreous humour play a key role in accumulation of fluid and in formation of diabetic macular edema. According to the results of multiple studies, anti-VEGF therapy with ranibizumab, bevacizumab or aflibercept proved to be more effective in improving vision in patients with decreased visual acuity due to diabetic macular edema (both in mono- and combined therapy) than laser photocoagulation. The paper presents different treatment options of anti-VEGF therapy depending on various forms of macular edema, visual acuity and previously undergone treatments to achieve the best functional results in an individual patient.

Key words: diabetes, diabetic macular edema, anti-VEGF therapy, VEGF inhibitors, laser photocoagulation, ranibizumab, aflibercept, combined therapy

NAJWAŻNIEJSZE

Inhibitory VEGF, stosowane zarówno w monoterapii, jak i terapii łączonej z fotokoagulacją laserową, skutecznie zapobiegają znacznej utracie widzenia u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki.

HIGHLIGHTS

VEGF inhibitors in monotherapy as well as combined with laser photocoagulation are efficient in preventing considerable visual loss in patients with diabetic macular edema.

WSTĘP

Obrzęk plamki (CME, *cystoid macular edema*) jest jednym z głównych czynników ryzyka znacznego pogorszenia widzenia u pacjentów z retinopatią cukrzycową. Częstość obrzęku plamki u pacjentów z cukrzycą typu 2 waha się od 2% w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania do prawie 30% w cukrzycy trwającej ponad 20 lat. Słabe wyrównanie cukrzycy i nieuregulowane nadciśnienie tętnicze zdecydowanie zwiększają częstość tego powikłania i przyspieszają jego wystąpienie. Inne czynniki zwiększające ryzyko cukrzycowego obrzęku plamki (DME, *diabetic macular edema*) to m.in. czas trwania cukrzycy, wysoki poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), hiperlipidemia, zwiększony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) [1–3].

Bezpośrednią przyczyną obrzęku plamki jest rozszczelnienie bariery krew-siatkówka prowadzące do przedostawania się płynu do siatkówki z powstawaniem śródsiatkówkowych torbielowatych przestrzeni płynowych. Utrata szczelności może dotyczyć zarówno mikrotętniaków (obrzęk ogniskowy), jak i naczyń włosowatych (obrzęk rozlany), powodując pogrubienie siatkówki w obszarze plamkowym, co prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku, zwłaszcza w przypadkach z zajęciem dołka środkowego. Nieleczony obrzęk plamki skutkuje obniżeniem ostrości wzroku o ponad 15 liter w ciągu 3 lat u ok. 30% pacjentów [4].

Patogeneza cukrzycowego obrzęku plamki jest bardzo złożona i nie do końca poznana. Uważa się, że głównymi czynnikami wpływającymi na zaburzenie przepuszczalności naczyń są hiperglikemia, niedotlenienie i indukowane nimi procesy zapalne. U pacjentów z retinopatią cukrzycową stwierdzono wzrost stężenia cytokin prozapalnych, w tym: interleukiny 6 i 8, interleukiny 1 β , TNF α , angiotensyny II oraz śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i łożyskowego czynnika wzrostu (PGF, *placental growth factor*). To właśnie VEGF, produkowany przez komórki śródbłonka naczyń siatkówki, perycyty i komórki nabłonka barwnikowego, uważany jest za główny czynnik regulujący przepuszczalność naczyń siatkówki, dodatkowo indukujący kaskadę mediatorów zapalenia [5].

Celem pracy jest przedstawienie możliwości zastosowania terapii anti-VEGF w różnych postaciach cukrzycowego obrzęku plamki z uwzględnieniem terapii łączonej.

TERAPIA ANTY-VEGF

U pacjentów z retinopatią cukrzycową i obrzękiem plamki stwierdzono znacznie wyższe stężenie VEGF w cieleszklistym i płynie komorowym niż w grupie kontrolnej, co stało się podstawą do zastosowania terapii anti-VEGF w leczeniu pacjentów z pogorszeniem widzenia na tle obrzęku plamki w przebiegu cukrzycy [6, 7]. Obecnie do-

stępne są 2 inhibitory VEGF zarejestrowane do podań doszklistkowych w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki: ranibizumab (zarejestrowany w tym wskazaniu w 2011 r.) i aflibercept (zarejestrowany w 2014 r.) oraz jeden niezarejestrowany do podań doszklistkowych (podawany *off-label*) – bewacyzumab.

Skuteczność terapii anti-VEGF u pacjentów z pogorszeniem widzenia na tle cukrzycowego obrzęku plamki potwierdzają liczne badania kliniczne: RESOLVE, RESTORE, READ-2, RISE, RIDE, DRRCR.net (ranibizumab); DA VINCI, VISTA, VIVID i DRRCR.net (aflibercept); BOLT i DRRCR.net (bewacyzumab *off-label*).

Ranibizumab podawany w iniekcjach doszklistkowych wpływa na poprawę ostrości wzroku i zmniejszenie grubości siatkówki u pacjentów z rozlanym obrzękiem plamki. Badanie RESOLVE wykazało większą skuteczność ranibizumabu w zakresie poprawy ostrości wzroku u pacjentów z pogorszeniem widzenia w przebiegu DME od stosowanej poprzednio laseroterapii według zaleceń ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Pacjenci leczeni ranibizumabem w dawce 0,5 mg powtarzanej w miarę potrzeby po 3 pierwszych iniekcjach wstępnych uzyskali w 12. miesiącu terapii poprawę ostrości wzroku o 10,3 litery na tablicach ETDRS, podczas gdy w grupie kontrolnej bez terapii doszło w tym czasie do pogorszenia o 1,4 litery ($p < 0,0001$). Przy średniej liczbie 10,2 iniekcji poprawę ≥ 10 liter na tablicach ETDRS zaobserwowano u 60,8% pacjentów z grupy leczonej ranibizumabem i tylko 18,4% z grupy kontrolnej. Grubość siatkówki centralnej (CRT, *central retinal thickness*) zmniejszyła się w obu grupach odpowiednio o 184 i 48 μm ($p < 0,0001$) [8].

Badanie RESTORE potwierdziło lepsze efekty leczenia ranibizumabem w dawce 0,5 mg oraz w terapii łączonej z laseroterapią w porównaniu z samą laseroterapią według protokołu ETDRS. Po 12 miesiącach poprawa ostrości wzroku w grupie leczonej ranibizumabem w monoterapii i z laseroterapią była istotnie wyższa niż w grupie leczonej tylko laseroterapią i wynosiła odpowiednio 6,1, 5,9 i 0,8 litery ($p < 0,0001$), przy zmniejszeniu grubości siatkówki odpowiednio o 118, 128 i 61,3 μm ($p < 0,0001$). Udział pacjentów, którzy zyskali więcej niż 15 liter, wynosił odpowiednio: 22,6%, 22,9% i 8,2% i był znacząco większy w grupach leczonych ranibizumabem [9].

Badania RISE i RIDE wykazały, że skuteczność leczenia DME ranibizumabem w dawce 0,3 mg jest porównywalna z dawką 0,5 mg przy nieznacznie niższej częstości incydentów sercowo-naczyniowych wynoszącej odpowiednio 16,8% i 19,7% (w 36-miesięcznej obserwacji). Okazało się również, że opóźnienie zastosowania terapii doszklistkowej ranibizumabem w grupie kontrolnej o 12 miesięcy powodowało znacznie gorsze efekty funkcjonalne (istotnie mniejszy procent osób z poprawą ≥ 15 liter) i anatomiczne (istotnie większa grubość siatkówki centralnej) w 36.

miesiącu obserwacji. W grupach leczonych od pierwszego miesiąca iniekcjami 0,3 i 0,5 mg ranibizumabu ostrość wzroku poprawiła się odpowiednio o 10,6 i 11,1 litery, a w grupie kontrolnej rozpoczynającej leczenie od dawki 0,5 mg po upływie 12 miesięcy poprawa wyniosła tylko 2,8 litery na tablicach ETDRS. Badanie potwierdziło, że wcześnie wprowadzenie terapii anti-VEGF w DME przynosi lepsze efekty funkcjonalne niż późno rozpoczęte leczenie [10]. Analiza stopnia zaawansowania zmian niedokrwienych u pacjentów biorących udział w badaniach RISE i RIDE wykazała, że terapia ranibizumabem podawanym co miesiąc może wpływać na spowolnienie procesu zamykania naczyń włosowatych u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki, hamując tym samym postęp retinopatii cukrzycowej [11].

Aflibercept jest drugim inhibitorem anti-VEGF zarejestrowanym w leczeniu DME. Skuteczność terapii afliberceptem potwierdziło badanie drugiej fazy – DA VINCI, porównujące wyniki leczenia różnymi dawkami leku (0,5 mg i 2 mg) oraz różnymi schematami podawania (co 4 tygodnie, co 8 tygodni lub *pro re nata* po 3 iniekcjach nasycających) w stosunku do grupy kontrolnej leczonej laseroterapią. W każdej z analizowanych grup pacjenci leczeni iniekcjami doszkliskowymi afliberceptu uzyskali po 6 i 12 miesiącach obserwacji lepsze efekty morfologiczne i czynnościowe niż pacjenci leczeni laseroterapią.

Po 6 miesiącach terapii pacjenci leczeni afliberceptem zyskali od 8,5 do 11,4 litery na tablicach ETDRS, a grubość siatkówki w tej grupie zmniejszyła się o 165–227 μm , podczas gdy u pacjentów z grupy kontrolnej z laseroterapią poprawa wynosiła odpowiednio jedynie 2,5 litery i 58 μm . Różnice te utrzymywały się także w badaniu po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii, w którym w grupie leczonej afliberceptem stwierdzono poprawę ostrości wzroku o 9,7–13,1 litery na tablicach ETDRS, a w grupie kontrolnej z laseroterapią pogorszenie o 1,3 litery [12].

Korzystne działanie afliberceptu potwierdzono również w badaniach trzeciej fazy: VISTA i VIVID, w których porównywano ostrość wzroku oraz grubość siatkówki u pacjentów leczonych laseroterapią według ETDRS i pacjentów leczonych iniekcjami doszkliskowymi podawanymi co 4 lub co 8 tygodni po 5 iniekcjach nasycających podawanych w odstępach 4-tygodniowych. Wyniki dotyczące wszystkich badanych parametrów (ostrość wzroku, procent osób z poprawą ≥ 15 liter, zmiana grubości centralnej siatkówki) były po roku leczenia statystycznie istotnie lepsze w grupach leczonych afliberceptem niż leczonych laseroterapią, ale nie stwierdzono istotnych korzyści przy podawaniu leku co 4 tygodnie w porównaniu z dawkowaniem co 8 tygodni. Co istotne, odsetek osób, u których doszło do pogorszenia widzenia o 15 lub więcej liter w ciągu rocznej obserwacji, był w grupach leczonych afliberceptem statystycznie istotnie niższy niż w grupie z laseroterapią

i wynosił odpowiednio 1% vs 9,1% w badaniu VISTA i 1% vs 10,6% w badaniu VIVID. Zauważono również, że wyniki u pacjentów leczonych wcześniej innym inhibitorem anti-VEGF (bewacyzumab; przed włączeniem do programu stosowano 3-miesięczną przerwę w terapii) były porównywalne z uzyskanymi u osób dopiero rozpoczynających leczenie, co może przemawiać za skutecznym działaniem afliberceptu także w przypadkach przewlekłego DME [13]. Trzecim inhibitorem stosowanym w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki jest bewacyzumab, który nie posiada rejestracji do terapii doszkliskowej w tym wskazaniu i jest podawany *off-label*. Wcześniejsze doniesienia o skuteczności leczenia bewacyzumabem (poprawa o ponad 10 liter na tablicach ETDRS nawet u 55% pacjentów) potwierdziło m.in. badanie BOLT, porównujące efekty laseroterapii i terapii doszkliskowej 1,25 mg bewacyzumabu stosowanego w odstępach 6-tygodniowych u pacjentów z przetrwałym obrzękiem plamki po (co najmniej 1) terapii laserowej. Po 12 miesiącach stwierdzono istotnie większą poprawę widzenia w grupie leczonej bewacyzumabem, w której pacjenci zyskali średnio 5,6 litery, w stosunku do grupy z laseroterapią, w której pacjenci stracili średnio 4,6 litery ($p = 0,0006$). Średnia grubość siatkówki w plamce zmniejszyła się w tym czasie odpowiednio o 139 i 67 μm [14, 15]. W 2015 r. ukazały się wyniki badania DRRCR.net (po 12 miesiącach leczenia), porównujące skuteczność terapii anti-VEGF bewacyzumabem (1,25 mg), ranibizumabem (0,3 mg) i afliberceptem (2 mg) u pacjentów z pogorszeniem ostrości wzroku w przebiegu DME. Po 6 miesiącach terapii doszkliskowej możliwe było dołączenie laseroterapii. Średnia liczba iniekcji wykonanych w ciągu 12 miesięcy wynosiła 10 dla bewacyzumabu, 10 dla ranibizumabu i 9 dla afliberceptu, przy konieczności dołączenia laseroterapii odpowiednio u 56%, 46% i 37% pacjentów. Średnia poprawa ostrości wzroku dla całej grupy badanej to odpowiednio 9,7, 11,2 i 13,3 litery. Jednak analiza wyników z podziałem na dobrą wyjściową ostrość wzroku (równą lub większą od 20/40) i gorszą wyjściową ostrość wzroku (równą lub mniejszą niż 20/50) wykazała, że w grupie z wyjściową ostrością wzroku 0,5 lub lepszą poprawa była porównywalna dla wszystkich leków (odpowiednio 7,3, 8,3 i 8,0 litery), przy mniejszym odsetku pacjentów wymagających laseroterapii uzupełniającej w grupie afliberceptu (odpowiednio: 47%, 43% i 36%). Natomiast w grupie z wyjściową ostrością wzroku równą lub gorszą niż 0,4 aflibercept okazał się skuteczniejszy od bewacyzumabu i ranibizumabu. Poprawa widzenia o 15 lub więcej liter wystąpiła w tej grupie u pacjentów leczonych bewacyzumabem, ranibizumabem i afliberceptem odpowiednio u 41%, 50% i 67% badanych; średnie zmniejszenie grubości siatkówki w plamce wyniosło odpowiednio 101 ± 121 , 147 ± 134 i $169 \pm 138 \mu\text{m}$, a zmniejszenie grubości siatkówki poniżej 250 μm uzyskano odpowiednio u 36%, 58% i 66% leczo-

nych. Jednocześnie średnia ostrość wzroku poprawiła się odpowiednio o 11,2, 14,2 i 18,9 litery (aflibercept vs bewacyzumab, $p < 0,001$; aflibercept vs ranibizumab, $p = 0,003$; ranibizumab vs bewacyzumab, $p = 0,21$) [16].

TERAPIE ŁĄCZONE – TERAPIA ANTY-VEGF PLUS LASEROTERAPIA

Laseroterapia według zasad ETDRS jako leczenie pierwszego rzutu jest nadal stosowana w obrzęku plamki bez zajęcia centrum dołka środkowego oraz wówczas, gdy obrzęk zajmujący dołek środkowy nie powoduje pogorszenia ostrości wzroku. W przypadku DME z towarzyszącym pogorszeniem ostrości wzroku może być brana pod uwagę w terapii łączonej z anti-VEGF lub przy braku dobrych wyników terapii doszklistkowej.

Badania DRRCR.net i READ-2 wykazały, że połączenie terapii anti-VEGF (ranibizumab) z laseroterapią pozwala na szybkie zmniejszenie zmian obrzękowych w plamce i wpływa na skuteczniejsze utrzymanie się efektu leczenia w 24-miesięcznej obserwacji, przy istotnie mniejszej liczbie iniekcji niż w przypadku monoterapii anti-VEGF [17–19].

Pojedyncze doniesienia odnoszą się również do możliwości łączenia terapii anti-VEGF z panfotokoagulacją laserową u pacjentów z rozlanym obrzękiem plamki w przebiegu retinopatii cukrzycowej z towarzyszącym niedokrwieniem obwodowym w celu zredukowania powierzchni stref przepływowych, będących bezpośrednim źródłem podwyższonego stężenia VEGF [20].

TERAPIE ŁĄCZONE – TERAPIA ANTY-VEGF PLUS GLIKOKORTYKOSTEROIDOTERAPIA

Badania nad wpływem podawanych doszklistkowo inhibitorów VEGF (bewacyzumab) i glikokortykosteroidów (doszklistkowa iniekcja triamcynolonu – IVT, *intravitreal triamcinolone*) na stężenie cytokin i VEGF w oczach z cukrzycowym obrzękiem plamki wykazały, że leki te obniżają stężenie cytokin w odmiennym mechanizmie. Jednakże próby terapii skojarzonej: anti-VEGF z IVT nie dały jednoznacznie pozytywnego wyniku w zakresie poprawy efektów leczenia cukrzycowego obrzęku plamki w stosunku do monoterapii. Zaobserwowano jedynie znacznie szybszą poprawę badanych parametrów po zastosowaniu terapii łączonej z IVT niż przy monoterapii anti-VEGF [21–23].

Odpowiedź na leczenie terapią doszklistkową anti-VEGF i glikokortykosteroidy może również zależeć od czasu trwania DME. W tworzącym się świeżym obrzęku plamki (*non-chronic DME*) przeważają cechy ostrego stanu zapalnego i zaburzenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, które dobrze reagują na laseroterapię typu *grid*

oraz terapię doszklistkową anti-VEGF lub glikokortykosteroidem o przedłużonym działaniu (IVT). Natomiast w przewlekłym obrzęku plamki (*chronic DME*), w którym dominują cechy przewlekłego stanu zapalnego i uszkodzenia w obrębie siatkówki neurosensorycznej, lepsze efekty obserwuje się podczas stosowania terapii doszklistkowej GKS uwalnianymi stopniowo w niewielkich dawkach przez długi czas [10, 24].

Podsumowując, terapia glikokortykosteroidami może być korzystna w DME opornym na leczenie laseroterapią i doszklistkowymi iniekcjami anti-VEGF, a także w oczach z pseudofakcją i wówczas gdy konieczne jest bardzo szybkie zmniejszenie grubości siatkówki w centrum dołka (np. przed panfotokoagulacją lub usunięciem zaćmy) [25].

ZASADY PROWADZENIA TERAPII ANTY-VEGF W DME

Schemat terapii anti-VEGF na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 10 czerwca 2015 r. nie uwzględnia jeszcze nowych doniesień na temat afliberceptu, a jego główne założenia to:

- 3–4 iniekcje wstępne – do momentu ustąpienia obrzęku lub stabilizacji widzenia (z laseroterapią lub bez niej – do decyzji lekarza prowadzącego)
- dalsze leczenie w zależności od uzyskanego efektu terapeutycznego, przy czym przy ponownej progresji obrzęku następującej w ciągu 2–24 miesięcy od stabilizacji podaje się 2 iniekcje doszklistkowe, a jeśli obrzęk utrzymuje się nadal, jeszcze 1 dodatkową, dopiero potem kontynuowane jest leczenie według schematu *pro re nata* (PRN).

W przypadku leczenia afliberceptem terapia rozpoczyna się zwykle od 1 wstrzyknięcia na miesiąc w 5 kolejnych dawkach, a następnie podaje się 1 wstrzyknięcie co 2 miesiące. Dopiero po pierwszych 12 miesiącach leczenia zaleca się prowadzenie terapii na zasadzie PRN.

Kwalifikacja pacjentów do terapii doszklistkowej anti-VEGF w DME powinna się zawsze odbywać na podstawie badania dna oka z angiografią fluoresceinową (z uwzględnieniem stanu ukrwienia siatkówki obwodowej) i OCT w celu wykluczenia zmian niedokrwiennych z poszerzeniem strefy FAZ (*foveal avascular zone*) oraz nieprawidłowości na granicy szklistkowo-siatkówkowej. Szczególną uwagę należy zwrócić na obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (udar lub zawał serca w ostatnich 6 miesiącach). Prowadząc terapię anti-VEGF, trzeba pamiętać, że uzyskanie poprawy morfologicznej w OCT nie musi oznaczać powrotu funkcji i poprawy widzenia. Obrzęk plamki w przebiegu cukrzycy nie oznacza bowiem wyłącznie obecności patologicznych przestrzeni płynowych, lecz jest

tylko jednym z objawów wielokierunkowego uszkodzenia cukrzycowego w obrębie siatkówki. Przywrócenie struktury dołka do stanu prawidłowego nie jest w tym przypadku jednoznaczne z powrotem funkcji, niezależnie od użytej metody leczenia. Brakuje też wiarygodnych danych na temat skuteczności terapii anti-VEGF w cukrzycy słabo uregulowanej, zwłaszcza gdy HbA_{1c} przekracza 10%.

PODSUMOWANIE

Terapia anti-VEGF stanowi obecnie najskuteczniejszą metodę leczenia pogorszenia widzenia spowodowanego cukrzycowym obrzękiem plamki. Ze względu na złożoną patogenezę DME, różne postacie kliniczne obrzęku (ogniskowy, rozlany), stopień zaawansowania zmian naczyniowych (niedokrwienie), a także współistnienie zmian na granicy szklistkowo-siatkówkowej i czas trwania zmian w obrębie dołka środkowego (zmiany przewlekłe, świeże)

metoda leczenia, w tym terapia anti-VEGF, musi być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta i uwzględniać możliwość prowadzenia terapii łączonej z innymi metodami, w tym przede wszystkim z laseroterapią. Przy wyborze określonego inhibitora anti-VEGF należy brać pod uwagę nie tylko zaawansowanie zmian obrzękowych i ostrość wzroku, ale również czas trwania obrzęku i dotychczasowe leczenie pacjenta, w tym stan uregulowania cukrzycy.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Katarzyna Mozolewska-Piotrowska

Katedra i Klinika Okulistyki, Pomorski Uniwersytet Medyczny
70-111 Szczecin, ul. Powstańców Wielkopolskich 72
tel.: 601-872-016
e-mail: kmp@pum.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009; 116(3): 497-503.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *British Medical Journal* 1998; 317: 703-713.
3. Arend O, Remky A, Elsner AE, et al. Quantification of cystoid changes in diabetic maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(3): 608-613.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Archives of Ophthalmology* 1985; 103(12): 1796-1806.
5. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular oedema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 961-969.
6. 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: 1480-1487.
7. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 806-816.
8. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month randomized, controlled, double masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399-2405.
9. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615-625.
10. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al.; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120: 2013-2022.
11. Campochiaro PA, Wyckoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1783-1789.
12. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase II primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(9): 1819-1826.
13. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 2247-2254.
14. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiriz-Mercado H, et al.; The Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow up. *Ophthalmology* 2007; 114: 743-750.

15. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT Study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010; 117: 1107-1118.
16. Wells JA, Glassman AR, Jampol LM, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193-1203.
17. Bandello F, De Benedetto U, Knutsson KA, et al. Ranibizumab in the treatment of patients with visual impairment due to diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 1303-1308.
18. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2 year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 609-614.
19. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2007; 114: 1860-1867.
20. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina* 2011; 31: 1009-1027.
21. Sohn HJ, Han DH, Kim TI, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 686-694.
22. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 1142-1150.
23. Synek S, Vojnikovic B. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Coll Antropol* 2010; 34(2): 99-103.
24. Cunha-Vaz J, Ashton P, Lezzi R, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1892-1903.
25. Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or a new trend? *Curr Diab Rep* 2012; 12: 364-375.