

# 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, bevacyzumabem 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<sub>1c</sub>), 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 $\beta$ , TNF $\alpha$ , 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  $\geq 10$  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  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,0001$ ) [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  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,0001$ ). 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  $\geq 15$  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  $\mu\text{m}$ , podczas gdy u pacjentów z grupy kontrolnej z laseroterapią poprawa wynosiła odpowiednio jedynie 2,5 litery i 58  $\mu\text{m}$ . 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  $\geq 15$  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  $\mu\text{m}$  [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  $101 \pm 121$ ,  $147 \pm 134$  i  $169 \pm 138 \mu\text{m}$ , a zmniejszenie grubości siatkówki poniżej 250  $\mu\text{m}$  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 pseudofakią 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 niedokrwienych 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<sub>1c</sub> 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 szkliskowo-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.