



Özgün Araştırma / Original Article

Diyabetik Makula Ödeminde Bevacizumab Tedavisi: Gerçek Bir Yaşam Çalışması

Yasin Şakir Göker¹, Kemal Tekin², Hasan Kızıltoprak³, Cemile Üçgül Atılgan⁴,
Pınar Kosekahya⁵

¹ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye. ORCID: 0000-0001-6908-4888

² Van Erciş Devlet Hastanesi, Van, Türkiye. ORCID: 0000-0002-7461-6129

³ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye. ORCID: 0000-0001-7100-9107

⁴ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye. ORCID: 0000-0002-8875-1567

⁵ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye. ORCID: 0000-0002-7493-5779

Geliş: 12.12.2018; Revizyon: 05.02.2019; Kabul Tarihi: 04.03.2019

Öz

Amaç: Bu çalışmada diyabetik makula ödemi (DMÖ) tedavisinde intravitreal bevacizumab (IVB) kullanımının 2 yıllık sonuçlarını bir gerçek yaşam çalışması olarak sunulmuştur.

Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya DMÖ nedeniyle 3 yükleme dozunun ardından pro-re-nata rejimi dahilinde IVB enjeksiyonu yapılan hastaların iki yıllık sonuçları dahil edildi. Hastaların Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), göz içi basınçları ve ön ve arka segment bulguları incelendi. Tüm olguların 1. ve 2. yıldaki toplam enjeksiyon ve ziyaret sayıları, üç yükleme dozunun tamamlanma süresi, merkezi makula kalınlığı (MMK) ve EİDGK'deki 3'er ay ara olan değişiklikler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma kapsamında 19 hastanın (8 erkek, 11 kadın) 28 gözü incelendi. Ortalama yaş $60,57 \pm 9,58$ (41-79) yıl olarak bulundu. Ortalama başlangıç EİDGK $0,37 \pm 0,25$ olarak bulundu ve üç yükleme dozunu takiben $0,51 \pm 0,30$ 'a ilerledi ($p=0,003$). Üç yükleme dozunun tamamlanma süresinin $89,71 \pm 17,24$ (61-105) gün olduğu görüldü. 6. ayda ve 12. aydaki EİDGK sırasıyla $0,58 \pm 0,30$ ve $0,50 \pm 0,29$ (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,006$) olarak izlendi. İlk yılda ortalama enjeksiyon sayısının $6,1 \pm 1,91$ (3-9); toplam ziyaret sayısının ise $8,26 \pm 1,99$ (5-12) olduğu görüldü. 18. aydaki ve 24. aydaki EİDGK sırasıyla $0,46 \pm 0,31$ ve $0,50 \pm 0,29$ (sırasıyla $p=0,046$ ve $p=0,038$) olarak izlendi. Ortalama başlangıç MMK $398,48 \pm 43,59$ (341-494) mikron olarak bulundu ve birinci ve ikinci yılın sonunda sırasıyla $361,73 \pm 54,40$ (268-476) ve $322,93 \pm 50,69$ (220-414) mikrona ilerledi. (sırasıyla $p=0,003$ ve $p<0,001$). İkinci yılda ortalama enjeksiyon sayısının $4,73 \pm 2,33$ (0-8); toplam ziyaret sayısının ise $6,38 \pm 1,50$ (4-8) olduğu görüldü.

Sonuçlar: Bu çalışmada DMÖ olan olgularda IVB enjeksiyonu yapılma sürelerinin gerçek yaşam verilerinde klinik çalışmalardan farklılık gösterebileceğini gösterdik.

Anahtar kelimeler: Bevacizumab, diyabetik makula ödemi, diyabetik retinopati.

DOI: 10.5798/dicletip.539984

Yazışma Adresi / Correspondence: Yasin Şakir Göker, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 06240, Türkiye
e-mail: yasingoker5367@hotmail.com

Bevacizumab Therapy For Diabetic Macular Edema: A Real Life Study

Abstract

Objective: In this study, two-year results of the intravitreal bevacizumab in the treatment of diabetic macular edema (DME) were presented as a real-life experience.

Methods: This retrospective study included two year results of the patients who underwent IVB injections within the pro-re-nata protocol following 3 loading doses owing to DME. The best corrected visual acuities (BCVAs) according to the Snellen chart, intraocular pressures, and anterior and posterior segment findings were recorded. All participants were evaluated according to their total number of injections and visits at 1. and 2. years, completion time of three loading doses, changes in central macular thicknesses (CMT) and BCVAs over the course of 3 months.

Results: Twenty-eight eyes of 19 patients (8 male, 11 female) were analyzed. The mean age was $60,57 \pm 9,58$ (41-79) years. The mean baseline BCVA was $0,37 \pm 0,25$ and increased to $0,51 \pm 0,30$ following three loading doses ($p=0,003$). It was observed that the completion time of the three loading doses was $89,71 \pm 17,24$ (61-105) days. At the 6th month and 12th month, the BCVAs were $0,58 \pm 0,30$ and $0,50 \pm 0,29$ respectively ($p=0,001$ and $p=0,006$, respectively). The mean number of injections in the first year was $6,1 \pm 1,91$ (3-9); and the total number of the visits was $8,26 \pm 1,99$ (5-12). The BCVAs at the 18th and 24th months were $0,46 \pm 0,31$ and $0,50 \pm 0,29$ respectively ($p=0,046$ and $p=0,038$, respectively). The mean baseline CMT was $398,48 \pm 43,59$ (341-494) microns and improved to $361,73 \pm 54,40$ (268-476) and $322,93 \pm 50,69$ (220-414) microns at the end of the first and the second year respectively ($p=0,003$ and $p<0,001$ respectively). The mean number of injections in the second year was $4,73 \pm 2,33$ (0-8); and the total number of visits was $6,38 \pm 1,50$ (4-8).

Conclusion: In this study, we showed that the duration of IVB injection in patients with DME may differ from clinical trials in real life data.

Keywords: Bevacizumab, diabetic macular edema, diabetic retinopathy.

GİRİŞ

Gelişmekte olan ülkelerdeki görme kaybının en sık nedeni diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve proliferatif diyabetik retinopatiye (DRP) bağlı gelişen komplikasyonlardır¹. DMÖ DRP'nin herhangi bir aşamasında gelişebilir ve multifaktöryel bir etyopatogenez sonucunda oluşmaktadır². Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) bu patolojik süreçte önemli bir rol üstlenmektedir³. VEGF üretiminin artması kan-retina bariyerinin bozulması ve vasküler geçirgenlikte artış ile sonuçlanmaktadır^{4,5}. Bu nedenle DMÖ tedavisinde VEGF inhibitörleri hastalığın tedavisindeki en önemli yeri teşkil etmektedir.

DMÖ tedavisinde VEGF inhibitörleri arasında ilk kullanılan ajan daha önceleri metastatik kolorektal tümörlerin tedavisinde kullanılan Bevacizumab'tır (Avastin, Genentech, Inc.)^{6,7}.

Prospektif bir çalışma olan BOLT çalışmasının 12 aylık sonuçları bevacizumab'ın makula iskemisi olmayan merkezi tutulumlu DMÖ tedavisinde lazer tedavisine göre daha etkin olduğunu göstermiştir⁸. Ayrıca PACORES çalışmasının sonuçlarına göre merkezi tutulumlu DMÖ tedavisinin yanı sıra proliferatif DRP' nin cerrahi tedavisinde de operasyon öncesinde adjuvan tedavi olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir⁹.

Bevacizumab'ın intravitreal kullanımda uygunluğu ve güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiştir¹⁰⁻¹². Ayrıca DMÖ tedavisinde etkinliğini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır¹³⁻¹⁵. DRCR.net'in yapmış olduğu protokol T çalışmasının 2 yıllık sonuçlarına göre harf kazanımlarında bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept arasında ciddi farklılıklar bulunmamaktadır (sırasıyla 10, 12,3 ve 12,8 harf)¹⁶. Biz bu çalışmamızda DMÖ

tedavisinde intravitreal bevacizumab (IVB) kullanımının 2 yıllık sonuçlarını bir geçek yaşam çalışması olarak sunmaya çalıştık.

YÖNTEMLER

Bu tek merkezli retrospektif çalışma kapsamında 3. basamak bir hastanenin retina bölümünde takip edilen hastalar değerlendirildi. Bu çalışmada Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uyuldu ve etik kurul onayı alındı. Tüm hastalardan intravitreal enjeksiyon öncesi bilgilendirilmiş onam alındı. DMÖ tedavisi 3 yükleme dozunun ardından pro re nata (PRN) rejimi dahilinde gerçekleştirildi. Hastaların Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), göz içi basınçları ve ön segment ve arka segment bulguları hasta dosyalarından incelendi. Fundus florosein anjiyografi (FFA) ve spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) (Spectralis; Heidelberg Engineering) görüntülemeleri değerlendirildi.

Uygunluk Kriterleri

Çalışma kapsamına alınma kriterleri merkezi tutulumlu diyabetik makula ödemi olan olgularda en az 2 yıllık takibin olması ve tedavide VEGF inhibitörü olarak sadece bevacizumab kullanımı olarak belirlendi. DMÖ tanısı hastanın klinik bulguları, FFA incelemeleri ve SD-OKT'de merkezi makula kalınlığının (MMK) 300 µm' nin üstünde olması olarak belirlendi. EİDGK 0,1'in altında olan, FFA incelemelerinde proliferatif diyabetik retinopati lehine yorumlanabilecek vasküler sızıntısı olan, 2 yıllık takip döneminde göz içi cerrahi geçirmiş olan, glokomu olan, makula bölgesine lazer fotokoagülasyon yapılan ve intravitreal veya subtenon steroid yapılan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Aynı zamanda oküler inflamasyonu, druzenoid değişiklikleri, vitreoretinal ara yüzey hastalığı, pars plana vitrektomi hikâyesi ve EİDGK'yi

etkileyecek şekilde ön segment kesafeti olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Intravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu

IVB enjeksiyonu lokal anestezi altında fakik hastalarda limbustan 4 mm uzaklıkta; psödoşik hastalarda ise limbustan 3,5 mm uzaklıkta 30 G enjektör ile vitreusa dik olarak girilerek ve 1.25/0.05 ml dozda (Altuzan 100mg/4ml, Roche) steril koşullar altında gerçekleştirildi. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten sonra vitre reflüsü engellemek amacıyla pamuk uçlu aplikatör ile kısa süreli basınç uygulandı. Tüm olgulara enjeksiyon sonrası 1 hafta süreyle topikal moksifloksasin %0,5 4 damla/gün reçete edildi.

Değerlendirilen Veriler

Tüm olguların diyabet tipi, diyabet süreleri ve HbA1c düzeyleri incelendi. Bunların dışında birinci ve ikinci yıldaki toplam enjeksiyon ve ziyaret sayıları, üç yükleme dozunun tamamlanma süresi, MMK ve EİDGK' deki üçer ay ara ile olan değişiklikler ve IVB enjeksiyonuna bağlı gelişen sistemik ve oküler yan etkiler hasta dosyalarından değerlendirildi. Üç yükleme dozunun tamamlanma süresi 1. enjeksiyonun yapıldığı zaman ile 3. enjeksiyonun yapıldığı zaman arasındaki gün sayısı olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (sürüm 18,0, SPSS, Inc.) yazılımı kullanılarak yapıldı. Veri dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortalama ± standart hata (en küçük -en büyük) olarak değerlendirildi. Tekrarlayan ölçümler için ANOVA testi ve Bonferroni düzeltmeli t testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamında 19 hastanın 28 gözü incelendi. Olguların 8'i erkek (%42,1); 11'i (%57,9) ise kadındı. Ortalama yaş $60,57 \pm 9,58$ (41 - 79) yıl olarak bulundu. Olguların tümü tip 2 diyabetti ve ortalama diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri sırasıyla $9,63 \pm 2,81$ (5 - 15) yıl ve % $8,11 \pm 2,81$ (7,3 - 10,2) olarak bulundu. Olguların 17 tanesi fakik; 2 tanesi ise psödo fakikti.

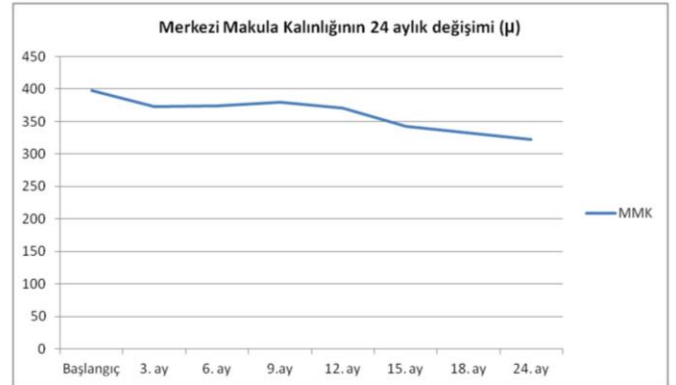
Ortalama başlangıç EİDGK $0,37 \pm 0,25$ (0,1 - 0,7) olarak bulundu ve üç yükleme dozunu takiben $0,51 \pm 0,30$ (0,1 - 1,0)' a ilerledi ($p=0,003$). Üç yükleme dozunun tamamlanma süresi $89,71 \pm 17,24$ (61 - 105) gün olduğu görüldü. 6. ayda ve 12. aydaki EİDGK sırasıyla $0,58 \pm 0,30$ (0,1 - 1,0) ve $0,50 \pm 0,29$ (0,1 - 1,0) (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,006$) olarak izlendi. Ortalama başlangıç MMK $398,48 \pm 43,59$ (341 - 494) μ bulundu ve birinci ve ikinci yıl sonunda sırasıyla $361,73 \pm 54,40$ (268 - 476) μ ve $322,93 \pm 50,69$ (220 - 414) μ olarak bulundu (sırasıyla $p=0,003$ ve $p<0,001$).

İlk yılda ortalama enjeksiyon sayısının $6,1 \pm 1,91$ (3 - 9); toplam vizit sayısının ise $8,26 \pm 1,99$ (5 - 12) olduğu görüldü. 18. aydaki ve 24. aydaki EİDGK sırasıyla $0,46 \pm 0,31$ (0,1 - 0,9) ve $0,50 \pm 0,29$ (0,1 - 1,0) (sırasıyla $p=0,046$ ve $p=0,038$) olarak izlendi. İkinci yılda ortalama enjeksiyon sayısının $4,73 \pm 2,33$ (0 - 8); toplam vizit sayısının ise $6,38 \pm 1,50$ (4 - 8) olduğu görüldü. 24 ayın sonunda 4 (%14) olguda EİDGK'de değişme olmazken; 3 olguda 1 sıra (%14); 1 olguda 2 sıra (%3) ve gene 1 (%3) olguda 3 sıra görme kaybı meydana geldi. EİDGK'nin ve MMK'nın iki yıl içindeki değişimleri grafik 1 ve 2'de gösterilmiştir.



Grafik 1.

Grafik 1: En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin iki yıl içindeki değişimleri 3'er aylık periyotlar ile izlenmektedir



Grafik 2.

Grafik 2: Merkezi makula kalınlığının iki yıl içindeki değişimleri 3'er aylık periyotlar ile izlenmektedir.

TARTIŞMA

Son yıllarda geliştirilen VEGF inhibitörü ajanlar merkezi tutulumlu DMÖ tedavisinde en önemli tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Bunların başında aflibercept, ranibizumab ve bevacizumab gelmektedir. Gerçek verilere dayanan bir çalışma olan PACORES çalışmasının 5 yıllık sonuçları merkezi tutulumlu DMÖ tedavisinde bevacizumab'ın EİDGK'de %70 oranında stabilizasyon veya iyileşme sağladığını göstermektedir⁹. Aynı zamanda bevacizumab proliferatif DRP tedavisinde ve DRP' nin komplikasyonlarının

tedavisinde de kullanılmaktadır⁹. Aflibercept ve ranibizumab'ın DMÖ tedavisinde FDA onayı bulunmakta iken; bevacizumab "off-label" bir ajan olarak kullanılmaktadır. Bu 3 ajan arasından DMÖ tedavisinde "cost-efektivite" açısından en makul olanı bevacizumab olarak gösterilmiştir¹⁷. Amerika Birleşik Devletlerinde Ross ve ark.'nın 624 katılımcı ile yapılmış oldukları çalışmada 1 yıllık maliyetler göz önüne alındığında bevacizumab'a göre aflibercept'in 6,3 kat; ranibizumab'ın ise 4,5 kat daha maliyetli olduğunu bildirmişlerdir¹⁷. DMÖ tedavisinde VEGF inhibitörü uygulamasının DRCR.net'in yapmış olduğu protokol I çalışması göz önüne alındığında 5 yıl sonunda azalarak devam ettiği gösterilmiştir¹⁸. Bu mali fark DMÖ gibi kronik seyreden patolojilerde sigorta sistemleri üzerinde sürekli bir mali yük oluşturmaktadır.

Biz bu çalışmamızda DMÖ olan olgularda bevacizumab'ın iki yıllık gerçek yaşam sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Çalışmada dikkat çekici olarak yükleme dozu yapılma süresinin (89 gün) olması gerektiğinden (60-61 gün) oldukça uzun olduğunu ve bir klinik çalışmadan ziyade gerçek yaşam verilerinin daha farklı sonuçları olduğunu gözlemledik. Onyediyedi gözde bu süre 80 günün altında iken kalan onbir gözde 80 günün üzerinde olarak bulundu. Kliniğimiz aylık intravitreal enjeksiyon sayı ortalaması göz önüne alındığında, Sağlık Bakanlığı'nın 2017 verilerine göre Türkiye'de en fazla enjeksiyon yapılan ikinci merkez; retina biriminde muayene edilen sayı göz önüne alındığında ise birinci merkez olarak bildirilmiştir. Bu veriler ışığında yükleme dozu süresinin uzun olmasının bir nedeni olarak hastalarımızın uyum yeteneği ile açıklamaktayız.

Olgularımızın DMÖ tedavisi pro re nata (PRN) zemininde uygulanmış ve makula ödemi erken teşhis edilerek geri dönüşümsüz retina hasarı engellenmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda birinci yıl sonunda ortalama enjeksiyon sayısı 6,1; toplam ziyaret sayısının ise 8,26 olduğu

görüldü. İkinci yılda ise ortalama enjeksiyon sayısının 4,73 ± 2,33 (0-8); toplam ziyaret sayısının ise 6,38 ± 1,50 (4-8) olduğu görüldü. Bu veriler BOLT ve RESTORE klinik çalışmalarında 7 olarak bildirilen birinci yıl enjeksiyon sayı ortalamasına yakın olarak izlenmiştir^{8,19}. Bunun dışında prospektif çok merkezli gerçek bir yaşam çalışması olan LUMINOUS çalışmasında intravitreal ranibizumab; DMÖ, retina ven dal ve kök tıkanıklıkları ve yaşa bağlı makula dejenerasyonunda değerlendirilmiştir²⁰. Bu çalışmada 1 yıllık takibi olan 1828 diyabetik hasta irdelenmiş ve ortalama bir yıllık enjeksiyon sayısı 3,38; görme keskinliği kazanımı ise 4,4 harf olarak bildirilmiştir. Bu gerçek yaşam verisi ile karşılaştığımızda bizim çalışmamızda birinci yılda daha çok enjeksiyon yapıldığı görülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak çalışmanın retrospektif bir yapıda olması, örneklem büyüklüğünün küçük olması ve diyabet gibi bir hastalığın kronikliği göz önüne alındığında takip süresinin kısa olması sayılabilir. Çalışmamızı değerli kılan şey ise gerçek yaşam verilerini sunmuş olmasıdır. DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumab kullanımının; Protokol T çalışmasının ikinci yıl sonuçları ve PACORES çalışmasının 5 yıllık sonuçları da göz önüne alındığında popülerliğini ve etkinliğini koruduğunu göstermektedir^{16,21}.

Sonuç olarak bu çalışmada DMÖ olan olgularda IVB yükleme dozu yapılma süreleri; gerçek yaşam verilerinde randomize kontrollü klinik çalışmalara göre farklılıklar göstermektedir. İlk yılda ve ikinci yılda uygulanan enjeksiyon sayıları ve bu iki yılda gerçekleştirilen ziyaret sayılarının gerçek yaşam verilerinde klinik çalışmalara göre daha farklı olduğu gösterilmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group: Global prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35: 556–64.
2. Bali J, Bali RT: Pathological ocular angiogenesis in diabetes: a perspective of emerging paradigms and current evidence. *J Clin Ophthalmol Res*. 2013; 1: 3–10.
3. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306–9.
4. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 2155–62.
5. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*. 1989; 246: 1309–12.
6. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349: 427–34.
7. Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol*. 2005; 32: 43–7.
8. 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: 1078–1086.e2.
9. Arevalo JF, Liu TYA; Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Intravitreal Bevacizumab in Diabetic Retinopathy. Recommendations from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES): The 2016 Knobloch Lecture. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018; 7: 36-9.
10. Ziemssen F, Lüke M, Messias A, et al. Safety monitoring in bevacizumab (Avastin) treatment: retinal function assessed by psychophysical (visual fields, colour vision) and electrophysiological (ERG/EOG) tests in two subgroups of patients. *Int Ophthalmol*. 2008; 28: 101-9.
11. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26: 270–4.
12. Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2006;26:257–261.
13. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006; 26: 999–1005.
14. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Marcado H, et al. 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: 743–50.
15. Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, Nohucu AF. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144: 124–6.
16. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al: Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1193–203.
17. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, et al. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134: 888–96.
18. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015; 122: 375–81.
19. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE Study Group: The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118: 615–625.
20. Brand C, Mitchell P, Parikh S, Lacey S: Real world outcomes at 1 year with ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema patients with low baseline visual acuity: results from the third interim analysis of LUMINOUS study. Presented at the 16th EURETINA Congress, Copenhagen, 2016.
21. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al; Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES): Intravitreal bevacizumab for diabetic macular oedema: 5-year results of the Pan-American Collaborative Retina Study group. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100: 1605–10.