

Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisinde Ranibizumab Monoterapi ile Lazerle Kombine Ranibizumab Tedavilerinin Karşılaştırılması

Comparison of Intravitreal Ranibizumab Monotherapy versus Ranibizumab Combined with Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Macular Edema

Handan CANAN¹, Rana ALTAN YAYCIOĞLU²

ÖZ

Amaç: Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) tedavisinde tek başına intravitreal ranibizumab (IVR) enjeksiyonu ile lazer ve IVR kombinasyon tedavisi sonrası santral maküla kalınlığı (SMK) değişimi ve görme keskinliği sonuçlarının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik maküla ödemi nedeniyle intravitreal ranibizumab uygulanan 80 olgunun (98 göz) kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar uygulanan tedaviye göre 2 gruba ayrılarak değerlendirildi: I. grup (53 göz) tek başına ranibizumab ile tedavi edilenler; II. grup (45 göz) ranibizumab ile kombine fokal/grid lazer tedavisi uygulananlar. Hastaların 1. ay ve 6. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve SMK değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama takip süresi 14.8±5.4 (6-22) aydı. Grup I ve Grup II'de tedavi öncesi ortalama EİDGK medyan değerleri (en küçük-en büyük) sırasıyla 0.7 (0.1-1.3) logMAR ve 1 (0.4-1.3) logMAR, tedavi sonrası 6. ayda sırasıyla 0.4 (0.1-1.3) logMAR ve 0.7 (0.2-1.3) logMAR ölçüldü. Grup I'de görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.0001). Grup I ve Grup II'de tedavi öncesi medyan SMK değerleri sırasıyla 487 (277-847) µm ve 493 (289-843) µm, tedavi sonrası 6. ayda sırasıyla 284 (178-496) µm ve 352 (220-921) µm olarak ölçüldü. Grup I'de SMK değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.0001).

Sonuç: Çalışmamızda DMÖ tedavisinde intravitreal ranibizumab monoterapisi, IVR ile kombine fokal/grid lazer tedavisine göre daha etkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu, lazer fotokoagülasyon.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate visual acuity and macular thickness alterations after intravitreal ranibizumab (IVR) monotherapy and IVR injection combined with laser therapy in treatment of diabetic macular edema(DME).

Materials and Methods: Clinical records were retrospectively reviewed of 80 patients (98 eyes) who underwent intravitreal ranibizumab therapy for DME. The patients were divided into 2 groups according to the treatment modality: Group I included 53 eyes treated with ranibizumab monotherapy and Group II included 45 eyes treated IVR with combination of focal/grid laser therapy. Patients were compared in terms of best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) at 1st and 6th months.

Results: Mean follow-up period was 14.8±5.4 (6-22) months. The median (minimum-maximum) BCVA before the treatment in Group I and Group II was 0.7 (0.1-1.3) logMAR and 1 (0.4-1.3) logMAR respectively. The visual acuity was 0.4 (0.1-1.3) logMAR and 0.7 (0.2-1.3) logMAR respectively at 6th month. The increase in BCVA was statistically significant in group I (p=0.0001). The median (minimum-maximum) CMT before the treatment in Group I and Group II was 487 (277-847) µm and 493 (289-843) µm respectively. The CMT was 284 (178-496) µm and 352 (220-921) µm respectively at 6th month. The decrease in CMT was statistically significant in group I (p=0.001).

Conclusion: According to our study intravitreal ranibizumab monotherapy is more effective than combination of IVR with focal/grid laser therapy in the treatment of DME.

Key Words: Diabetic macular edema, intravitreal ranibizumab injection, laser photocoagulation.

- 1- M.D. Asistant Professor, Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Adana/TURKEY
CANANA H., handanakkaya@yahoo.com
- 2- M.D. Professor, Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Adana/TURKEY
ALTAN YAYCIOĞLU R., raltanya@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 06.08.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 08.12.2014
Ret-Vit 2015;23:211-214

Yazışma Adresi/Correspondence Adress: M.D. Asistant Professor, Handan CANAN
Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Adana/TURKEY

Phone: +90 322 327 27 27
E-mail: handanakkaya@yahoo.com

GİRİŞ

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) diyabetli hastalarda görme kaybının en önemli sebeplerindendir.¹ Tip 1 diyabetli hastaların %20.1'inde, tip 2 diyabetli hastaların ise insülin bağımlı olanlarında %25.4 ve insülin bağımlı olmayanlarında %13.9 oranında 10 yılda DMÖ gelişmektedir.² Diyabetik retinopati erken tedavi çalışma grubu (ETDRS) verilerine göre DMÖ tedavisinde altın standart fokal/grid lazer fotokoagülasyondur.^{3,4} Ancak kontrast duyarlılıkta azalma, ilerleyici görme kaybı gibi çeşitli komplikasyonlara yol açtığı bildirilmektedir.^{5,6} Son yıllarda yapılan çalışmalar maküla ödemi gelişiminde en önemli faktörün vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olduğunu göstermektedir. Bu nedenle VEGF antikorlarının DMÖ tedavisinde oldukça etkin olduğu belirtilmektedir.⁷⁻¹⁰

Ranibizumab VEGF'in tüm izoformlarını bağlayan, 48 kD ağırlığında, monoklonal bir antikorun Fab kısmından oluşmaktadır (Lucentis; Genentech, Inc., South San Francisco, CA).

Yapılan çok sayıda randomize klinik çalışmada, DMÖ tedavisinde ranibizumab ile tek başına tedavinin, intravitreal triamcinolone ve tek başına lazer tedavisine kıyasla, görmeyi daha yüksek düzeyde arttırdığı ve maküla kalınlığında anlamlı şekilde azalma sağladığı bildirilmektedir.⁸⁻¹² Ranibizumab, ileri proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda maküla ödemindeki etkisine ilaveten retinal neovaskülarizasyonların gerilemesine de neden olmaktadır.¹³

Biz çalışmamızda diyabetik retinopatiye bağlı gelişen maküla ödemi tedavisinde intravitreal ranibizumab monoterapi ile lazerle kombine intravitreal ranibizumab tedavisinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

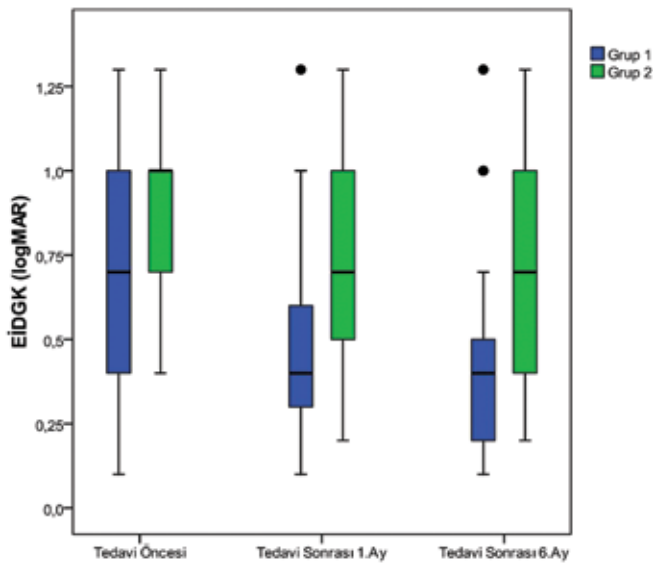
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda; Mayıs 2012-Mayıs 2014 tarihleri arasında klinik olarak anlamlı diyabetik maküla ödemi saptanan ve intravitreal ranibizumab (IVR) enjeksiyonu uygulanan diyabetik retinopatili hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Sadece IVR enjeksiyonu yapılan hastalar grup I, IVR ile birlikte fokal/grid lazer fotokoagülasyon (FK) uygulanan hastalar ise grup II olarak değerlendirildi. Bu çalışma Üniversitemiz Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (proje no: KA13/238).

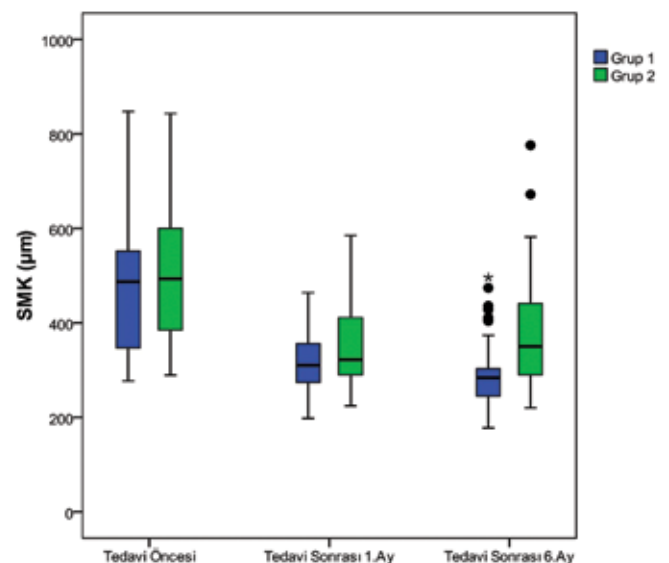
Tüm hastaların ilk başvurularındaki fundus floresein anjiyografi tetkikleri ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 6. aylardaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerleri, biyomikroskopik muayene, göz içi basınç ölçümü ve optik koherens tomografi (RTVue, Optovue Inc., Fremont, CA, USA) sonuçları hasta muayene dosyalarından taranarak analiz edildi.

Olguların Snellen eşelinde ölçülen görme keskinlikleri daha sonra logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) değerlerine çevrildi. Optik koherens tomografide (OKT) santral maküla kalınlığı (SMK) ≥ 250 μm üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilirken, vitreomakuler çekinti, epiretinal membran, maküla iskemisi ve makülada plak eksudası olan hastalar ile daha önce fokal ve/veya panretinal lazer FK uygulanmış olan olgular çalışmaya dışı bırakıldı.

Tedavi öncesi bilgilendirilmiş onam formu imzalatılan hastalara ameliyathane şartlarında topikal anestezi altında göz kapakları %10, kirpikler ve konjonktiva %5'lik povidon iyotla temizlendikten sonra steril örtü örtülüp kapak spekulumu takıldı. Alt temporal kadrandan limbustan 3.5-4 mm uzaktan 0.5 mg/0.05 ml



Grafik 1: EİDGK (logMAR) zaman içinde değişimi. EİDGK; En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, logMAR; logarithm of the Minimum Angle of Resolution.



Grafik 2: SMK değerlerinin zaman içinde değişimi. SMK; Santral Maküla Kalınlığı.

ranibizumab intravitreal olarak uygulandı. Enjeksiyon sonrası hastalara bir hafta süre ile günde 4 defa topikal antibiyotik tedavisi verildi. Görme keskinliğinde 2 sıra veya daha fazla azalma, OKT'de santral maküla kalınlığı ≥ 250 μm fazla olması durumunda tekrar enjeksiyon uygulandı. Fokal/grid lazer FK, 532 nm dalga boyunda diod kaynaklı yeşil lazer (İridex, OcuLight GL) kullanılarak 75 μm spot büyüklüğü ve atım süresi 50-100 ms olacak şekilde uygulandı.

İstatistiksel Değerlendirme: Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortalama ve en küçük-en büyük) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin (grup, cinsiyet, nüks varlığı, psödo-faki vs) karşılaştırılmasında Ki-Kare test ya da Fisher'in kesin testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, normal dağılım gösteren parametreler (hasta yaşı) için Student T test, normal dağılım göstermeyen parametreler (EİDGK, SMK, enjeksiyon sayısı) için Mann Whitney U testi kullanıldı. EİDGK (logMAR) ve SMK ölçümlerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 6. ay ölçümü gibi tekrarlayan ölçümlerinin grup değişkeni ile karşılaştırılmasında Repeated Measures Analizi kullanıldı. Bağımlı grupların ikili ikili (örneğin başlangıç ile 1.ay ölçümü) karşılaştırmalarında ise değişkenler parametrik dağılım göstermediği için Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 80 olgunun 98 gözü (Grup I'de 53, Grup II'de 45 göz) dahil edildi. Hastaların 41'i kadın, 39'u erkek idi. Olguların ortalama yaşı 60.2 ± 8.9 (39-80 yaş) idi. Yaş ortalaması grup I'de 57.7 ± 8.7 , grup II'de 63.3 ± 8.2 olup, grup II'de yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.002$). Ortalama takip süresi 14.8 ± 5.4 (6-22) aydı. Olguların takipleri boyunca uygulanan IVR enjeksiyon sayısı ortalama değerleri (en küçük-en büyük) grup I'de 2 (1-7), grup II'de 2 (1-6) olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.476$). Grup I'de 34 (%64.2) hastada proliferatif diyabetik retinopati (PDR), 19 (%35.8) hastada non proliferatif diyabetik retinopati (NPDR), grup II'de 27 (%60) hastada PDR, 18 (%40) hastada NPDR mevcuttu. Gruplar arasında PDR yönünden fark yoktu ($p=0.682$). Grup I'de 14 hasta (%26.4) psödo-fak, 39 hasta (%73.6) fakik, grup II'de ise hastaların 29'u (%64.4) psödo-fak, 16'sı (%35.6) fakikdi. Psödo-fak hastalarda alt grup analizi yapıldığında nüks maküla ödemi (MÖ) oranı II. grupta daha fazlaydı ($p=0.0001$), (Tablo 1). Tedavi öncesi EİDGK ortalama değerleri (en küçük-en büyük) grup I'de 0.7 (0.1-1.3) logMAR ve grup II'de 1 (0.4-1.3) logMAR idi. Tedavi sonrası ölçülen EİDGK değerleri tablo 2 'de verilmiştir. Her 2 grupta EİDGK tedavi öncesine göre artarken, grup I'de birinci ve 6. aydaki görme keskinliği değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Hastaların 60'ında (%61.2) altıncı aydaki görme keskinliği değeri başlangıç değerine göre artış gösterdi, 38 hastada (%38.8) ise aynı kaldı.

Tedavi öncesi OKT ile saptanan SMK ortalama değerleri (en küçük-en büyük) grup I'de 487 (277-847) μm , grup II'de 493 (289-843) μm idi. Tedavi sonrası SMK değerleri tablo 3'de verilmiştir. Zaman içinde her 2 grupta SMK değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Birinci ve 6. aydaki ortalama SMK değerlerindeki azalma I. grupta istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.04$, $p=0.0001$). Grup I'de 10 hastada (%18.9), grup II'de ise 34 hastada (%75.6) nüks maküla ödemi mevcuttu, grup II'deki yüksek nüks oranı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$).

Tablo 1: İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan olguların özellikleri.

	Grup 1 (n=53)	Grup 2 (n=45)	p
Yaş Ortalaması (Yıl)	57.7 \pm 8.7	63.3 \pm 8.2	0.002
Enjeksiyon Sayısı			
Ortanca (en küçük-en büyük)	2(1-7)	2 (1-6)	0.476
PDR	34(%64.2)	27(%60)	0.682
Psödo-fak Göz Sayısı	14(%26.4)	29(%64.4)	0.0001

PDR; Proliferatif Diyabetik Retinopati.

Tablo 2: Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası EİDGK (logMAR) değerlerindeki değişim.

	Grup 1 (n=53) Ortanca (en küçük-en büyük)	Grup 2 (n=45) Ortanca (en küçük-en büyük)	p
Tedavi öncesi EİDGK	0.7 (0.1-1.3)	1 (0.4-1.3)	0.83
Tedavi sonrası EİDGK (1. ay)	0.4 (0.1-1.3)	0.7 (0.2-1.3)	0.0001
Tedavi sonrası EİDGK (6. ay)	0.4 (0.1-1.3)	0.7 (0.2-1.3)	0.0001

EİDGK; En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, logmar; logarithm of the Minimum Angle of Resolution.

Tablo 3: Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası SMK değerlerindeki değişim.

	Grup 1 (n=53) Ortanca (en küçük-en büyük)	Grup 2 (n=45) Ortanca (en küçük-en büyük)	p
Tedavi öncesi SMK	487(277-847) μm	493(289-843) μm	0.293
Tedavi sonrası SMK (1. ay)	310(198-464) μm	322(224-585) μm	0.04
Tedavi sonrası SMK (6.ay)	284(178-496) μm	352(220-921) μm	0.0001

SMK; Santral Maküla Kalınlığı.

Hiçbir hastada oküler yada siste-mik komplikasyona rastlanılmadı.

TARTIŞMA

Diyabetik maküla ödeminde önemli tedavi yaklaşımlarından biri lazer fotokoagulasyondur. Diyabetik retinopati erken tedavi çalışma grubu (ETDRS) lazer fotokoagulasyonu ile maküla ödeminin neden olduğu görme kaybı riskinde %50 azalma olduğunu bildirmektedir.³ Bu nedenle ETDRS grubu retinadaki fokal vasküler sızıntılar için fokal lazer FK önermektedir. Diffüz DMÖ olan gözler ise genellikle bu tedaviye dirençlidir. Lazer tedavisi ile lazer skarlarında genişleme, subretinal veya epiretinal fibrozis ve koroidal neovasküler membran gelişimi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.¹⁴ Hastalarda görülen görme alanı ve/veya görme kaybı gibi istenmeyen yan etkiler nedeniyle daha iyi bir tedavi arayışı sürmekte bunun neticesinde günümüzde Anti-VEGF tedaviler DMÖ tedavisinde önem kazanmaktadır.

Yapılan birçok randomize klinik çalışmada tek başına ranibizumab enjeksiyonu yapılan gruplarda görme keskinliği kazancının sham ve/veya lazer gruplarına göre belirgin olarak daha iyi olduğu bildirilmektedir.^{8-12,15} Nguyen ve ark.,⁹ ranibizumab tedavisi, lazer fotokoagülasyon ve her ikisinin kombinasyonunu karşılaştırılarak 126 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında (READ-2) ranibizumab ile tedavi grubunda görme kazancının fokal/grid lazer tedavisinden daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Yine Nguyen ve ark.,⁹ aynı hasta grubunda uzun dönem sonuçların verildiği READ-2 çalışmasında, ranibizumab monoterapinin görme keskinliği artışı ve santral maküla kalınlığı azalması konusunda başarılı olduğu ancak lazer kombinasyonu ile enjeksiyon sıklığının azaltılabileceği bildirilmiştir.¹⁰ Ranibizumab ve triamsinolonun lazer ile kombinasyonunun, tek başına lazer ile karşılaştırıldığı diyabetik retinopati klinik araştırma ağı (Diabetic retinopathy clinical research network, DRCR.net) 1 yılın sonunda ranibizumabın aynı anda veya daha sonra lazer ile kombine edilmesinin tek başına lazer tedavisine göre daha fazla görme artışı sağladığını bildirmiştir.¹¹ RESTORE çalışmasında ise ranibizumab monoterapi, lazer monoterapi ve kombine ranibizumab+lazer tedavileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada toplam 345 hastanın 12 aylık sonuçları değerlendirilmiş görme keskinliği açısından en başarılı tedavi kolunun ranibizumab monoterapisi olduğu, 2. etkili grubun ise ranibizumab+lazer kombinasyon tedavisi olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Bizim çalışmamızda ranibizumab monoterapisi uygulanan olgularda (Grup I) görme keskinliği ve SMK değerlerinde düzelmenin lazerle kombine edilenlere (Grup II) göre daha iyi olduğu tespit edildi. Grup I'de hastaların yaş ortalamasının ve nüks DMÖ oranının daha düşük olması bu hastalarda fonksiyonel ve anatomik sonuçların daha iyi olması ile ilişkili bulundu. Diğer taraftan grup II'de görme oranlarının daha düşük olmasının konvansiyonel lazer uygulamalarının görme üzerindeki yan etkileri ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Lazer yapılan grupta nüks DMÖ oranının daha fazla

görülmesinin bu grupta psödo-faki oranının fazla olması ile ya da lazer yan etkileriyle ilişkili olabileceği kanaatindeyiz. Takip süresinin kısalığı ve retrospektif bir çalışma olması çalışmamızın zayıf yönleridir. Çalışmamızda IVR enjeksiyonunun ilk bir ayda SMK ve görme keskinliği üzerinde olumlu etkisini gösterdiği ve daha sonraki takiplerde tekrarlayan enjeksiyonlar ile görme keskinliği ve maküla kalınlığında stabilitenin devam ettiği saptanmıştır. Sonuç olarak diyabetik maküla ödemi olan hastaların tek başına IVR enjeksiyonu ile tedavilerinin etkin ve güvenli olduğunu düşünmekteyiz. Görsel rehabilitasyon ve hastalık stabilizasyonunda hangi tedavinin daha etkin olduğu konusunda, yeni lazer teknolojileri de kullanılarak yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998;105:998-1003.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.XV.The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema.Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.
5. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year follow up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245-51.
6. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with improved and worsening of visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:946-53.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al.: A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-7.
8. Massin P, Bandello F, Garweg J, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study). *Diabetes Care* 2010;33:2399-405.
9. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary End Point(Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116:2175-8.
10. 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* 2010;117:2146-51.
11. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
12. 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;118:609-14.
13. Kernt M, Cserhati S, Seidensticker F, et al. Improvement of diabetic retinopathy with intravitreal Ranibizumab. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;100:11-13.
14. Özdek Ş. Diyabetik maküla ödeminde lazer tedavisinin yeri. *Ret-Vit* 2012;20:66-70.
15. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;1-13.
16. 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;118:615-25.