

# Diabetik Retinopati - Anti-VEGF Tedavi

*Diabetic Retinopathy - Anti-VEGF Therapy*



## **PROF. DR. FİGEN BATIOĞLU**

*Dr. Batıoğlu, Ankara doğumludur. Orta öğrenimini Ankara Anadolu Lisesi ve Ankara Fen Lisesi'nde tamamladıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. 2 yıl süreyle Milli Eğitim Bakanlığı Öğretmenler Hastanesi'nde mecburi hizmetini yapmış, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1992 yılında göz ihtisasını tamamlamıştır. 1992-1993 yıllarında Ankara Numune Hastanesi 2. Göz Kliniğinde, 1993-1994 yıllarında Ankara Üniversitesi Sağlık Kültür Daire Başkanlığı'nda Göz Hastalıkları uzmanı olarak çalışmıştır. 1994 yılında öğretim görevlisi kadrosuyla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde çalışmaya başlamış, 1996'da Yardımcı Doçent, 1999'da Doçent, 2006'da Profesör ünvanlarını almıştır. 2009'da Columbia Üniversitesi Edward Harkness Göz Kliniği'nde misafir öğretim üyesi olarak bulunmuştur. 2004-2006 yılları arasında TOD Ankara Şubesi yönetim kurulu üyeliği yapmıştır. Medikal Network Oftalmoloji Dergisi editörler kurulu üyesi, TOD Tıbbi Retina Birimi yönetim kurulu üyesi, AÜTF Behçet Hastalığı Multidisipliner Çalışma Grubu yönetim kurulu üyesidir. Aralık 2011 tarihinden bu yana Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nı yürütmektedir. Ayrıca "Ocular Inflammation Society" ve "Euretin" üyelikleri vardır. Retina-vitreus hastalıkları ve üveit konularıyla ilgilenmektedir. Uluslar arası çok merkezli çalışmalarda sorumlu ve yardımcı araştırmacı olarak yer almıştır. Ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde basılmış 150 civarı yayını bulunmaktadır.*

**Correspondence:** M.D. Professor, Figen BATIOĞLU  
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,  
Ankara / TURKEY  
**Phone:** +90 532 346 92 88  
**E-mail:** fbatioglu@gmail.com

## **ÖZ**

Proliferatif diabetik retinopati, diabette görme kaybının önemli bir nedenidir. Standart tedavisi panretinal lazer fotokoagülasyondur (PRF). Ancak PRF'nin komplikasyonları nedeniyle alternatif ve destekleyici tedaviler araştırılmaktadır. Diabetik maküla ödeminde başarıyla kullanılan anti-VEGF'ler PDR'de de uygulanmaktadır. Bu derlemede vitreus kanaması, PRF'ye karşın gerilemeyen neovaskularizasyonlar ve traksiyonel retina dekolmanı için pars plana vitrektomi öncesinde anti-VEGF'lerin kullanımı özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Proliferatif diabetik retinopati, neovaskularizasyon, vitreus kanaması, pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab.

## **ABSTRACT**

Proliferative diabetic retinopathy (PDR) is an important cause of visual loss in diabetes. The standart therapy is panretinal laser photocoagulation. Because of the complications of PRP, alternative and adjunctive therapeutic strategies have been explored. Anti-VEGF agents which have been used successfully in diabetic macular edema (DME), has emerged as a promising treatment in PDR. This review summarizes the results of anti-VEGF therapy for vitreous hemorrhage, neovascularizations unresponsive to PRP and before PPV for tractional retinal detachments.

**Key Words:** Proliferative diabetic retinopathy, neovascularization, vitreous hemorrhage, pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab.

## GİRİŞ

Diabetik retinopati gelişmiş ülkelerde 20-75 yaş grubunun önde gelen körlük nedenidir. Hastalıkta proliferatif diabetik retinopati (PDR) ve maküla ödemi görmeyi azaltan en önemli komplikasyonlardır. Proliferatif diabetik retinopatide gelişen neovaskülarizasyonlar, bunlara bağlı oluşan vitreus kanaması, traksiyonel retina dekolmanı (TRD) ve neovasküler glokom gibi komplikasyonları nedeniyle ciddi görme kayıpları oluşabilmektedir.<sup>1</sup> Panretinal fotokoagülasyon (PRF), neovaskülarizasyonu olan olgularda atandart tedavi yöntemi olup hastaların %60'ında tedaviden 3 ay sonra neovaskülarizasyonlarda gerilemeye neden olmaktadır.<sup>2</sup> Ancak, dirençli neovaskülarizasyon olgularında en az 2 veya daha fazla tedavi seansı gerekli olmakta, olguların yaklaşık %4.5'inde cerrahi tedavi gereksinimi ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup>

PRF genellikle iyi tolere edilmekle beraber periferik görme alanı defektleri, diskromatopsi, niktalopi, uveal effüzyon ve diabetik maküla ödeminde (DMÖ) artış gibi yan etkiler görülebilmektedir. Ayrıca olguların %5'inde yeterli tedaviye karşın ilerleyici görme kayıpları devam etmektedir.<sup>4</sup> Bu arada gelişen vitreus kanamaları da yeterli lazer yapılmasını engelleyebilmektedir.

İris neovaskülarizasyonu ve neovasküler glokom olan gözlerde hifema ve/veya kornea ödemi nedeniyle tedavi tamamlanamamaktadır. Bütün bu olumsuzlukları azaltmak için alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Son yıllarda öncelikle neovasküler tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisinde kullanılan anti-VEGF ajanlar DMÖ tedavisinde de endikasyon almışlar ve kullanılmaya başlanmışlardır.

## Diabetik Retinopatide VEGF

Angiojenez ve vasküler geçirgenlik artışında önemli rol oynayan vaskülo endotelial büyüme faktörü (VEGF) diabetik hastaların göz dokularında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.<sup>5</sup> VEGF düzeyi PDR şiddeti ile orantılı olarak bu olguların vitreuslarında daha yüksek bulunmuş ve PRP tedavisinden sonra belirgin ölçüde azaldığı gözlenmiştir.<sup>5</sup> Deneysel modellerde VEGF inhibisyonu ile iris ve retina neovaskülarizasyonlarında gerileme gösterilmiştir.<sup>6</sup> Bu çalışmalar PDR tedavisinde anti-VEGF ajanların kullanılmasına temel teşkil etmiştir.

Anti-VEGF ajanlar yeni damarlar üzerinde hızlı bir etki göstermektedir. Günümüzde diabetik retinopatide anti-VEGF ajanlar proliferatif olgularda PRF'ye ek olarak ve açılmayan vitreus kanamalarında kanamanın temizlenmesi, lazerin uygulanabilmesi ve vitrektomi ihtiyacının azalması amacıyla ya da traksiyonel retina dekolmanı olgularında uygulanacak pars plana vitrektomi (PPV) öncesinde, ameliyat sırasındaki kanamanın azaltılması amacıyla kullanılmaktadır.

## Diabetik Retinopatide Anti-VEGF Tedavi

Proliferatif diabetik retinopati tedavisinde kullanılmış veya kullanılmakta olan 3 anti-VEGF ajan mevcuttur;

- Pegaptanib
- Bevacizumab
- Ranibizumab

**Pegaptanib:** Pegaptanib, selektif etkili bir anti-VEGF ajan olup direk olarak VEGF-165'i inhibe eder. Etkinliği ve güvenliliği yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) tedavisinde "VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization (VISION) çalışmasında gösterilmiştir.<sup>7</sup> Diabetik retinopati tedavisinde pegaptanib ile bildirilen ilk çalışma DMÖ için pegaptanib uygulanan 172 olgulu hasta grubunda retinal neovaskülarizasyon olgularının retrospektif analizidir.<sup>8</sup> 36. haftada pegaptanib grubunda retina neovaskülarizasyonu olan 13 olgunun 8'inde gerileme izlenirken, enjeksiyon taklidi (sham) grubunda hiçbir olguda neovaskülarizasyon gerilememiştir. Pegaptanib kesildikten sonra gerileyen neovaskülarizasyonların 3'ünde tekrar nüks görülmüştür. Yirmi aktif PDR olgusunu içeren bir prospektif pilot çalışmada ise 6 haftada bir 0.3 mg pegaptanib, PRF ile karşılaştırılmıştır.<sup>9</sup> Retinal neovaskülarizasyon olguların %90'ında 3 haftada, tümünde 12. haftada tamamen gerilemiş, ve bu etki 36 hafta boyunca sürmüştür. Lazer grubunda ise 2 gözde tamamen, 2 olguda kısmen gerileme olmuş, 4 olguda ise 36. haftada bile sebat eden aktif neovaskülarizasyon izlenmiştir. Çalışma sonunda görme keskinliği pegaptanib grubunda 5.8 harf artmış, lazer grubunda ise 6 harf azalmıştır.<sup>9</sup>

**Bevacizumab:** Bevacizumab VEGF'nin tüm izoformlarına etkili rekombinant humanize antikordur. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, santral retinal ven tıkanıklığı ve diabetik retinopatiye ikincil gelişen maküla ödemindeki etkinliğini gösteren çok sayıda pilot çalışma mevcuttur.

Proliferatif diabetik retinopatide uygulanmasına yönelik ilk çalışmada, 44 olguda intravitreal bevacizumab (IVB) ile 1. haftada flöresein anjiyografi sızıntısında azalma ve tedavi sonunda olguların %73'ünde disk, %59'unda retina ve %82'sinde iris neovaskülarizasyonun tamamen kaybolduğu izlenmiştir.<sup>10</sup> Bir olguda 2. haftada tekrar nöks görülmüştür. Başka bir prospektif çalışmada Mirshahi ve ark.,<sup>11</sup> 40 bilateral PDR olgusunun bir gözüne PRP ve IVB, diğer gözlerine ise PRP+enjenksiyon taklidi uygulamışlar ve 6. haftada IVB grubunda %87.5, kontrol grubunda %25 oranında neovaskülarizasyonda gerileme saptamışlardır. Ancak aradaki fark 16. haftada kaybolmuştur. IVB yapılan grupta HbA1c düzeyi PDR nöksü için belirleyici olmuştur.

Tonello ve ark.,<sup>12</sup> 22 yüksek riskli PRF+IVB grubunda tek başına PRF uygulanan gruba göre toplam neovaskülarizasyon alanında anlamlı küçülme saptamışlardır. Cho ve ark.,<sup>13</sup> 41 PDR olgusunu kapsayan çalışmalarında yalnızca PRF tedavisi alan olgularda görme keskinliğinin anlamlı olarak kötüleştiğini ancak PRF+IVB uygulanan olgularda görmede belirgin değişiklik olmadığını ve bu grupta anlamlı olarak daha az vitreus kanaması görüldüğünü saptamışlardır. Tekrarlayan IVB enjenksiyonlarının PDR'de etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ortalama 2.9 ayda IVB enjenksiyonu ile dirençli retina neovaskülarizasyonlarında anlamlı gerileme gösterilmiştir.<sup>14</sup> Birer ay ara ile 3 kez IVB uygulamasının dirençli neovaskülarizasyonlarında uygun bir tedavi rejimi olduğu bildirilmiştir. Bevacizumabın vitreus kanaması olan PDR olgularında da etkin olduğu gösterilmiştir.

Huang ve ark.,<sup>15</sup> PDR'ye bağlı vitreus kanaması olan 40 olguya IVB ve sonrasında uygun olanlara PRF uygulamışlardır. Vitreus kanaması azalmayan olgularda enjenksiyon 4-6 hafta sonra tekrarlanmıştır. Oniki haftadan uzun süren kanamalarda pars plana vitrektomi (PPV) uygulanmıştır. Vitreus, çalışma grubunda 11.9, kontrol grubunda ise 18.1 haftada açılmıştır. Çalışma grubunda %10, kontrol grubunda ise %45 olguya PPV uygulanmıştır.

Fibröz proliferasyonu olan PDR'li olgularda IVB uygulamalarının traksiyonel retina dekolmanına yol açabileceği bildirilmektedir.<sup>16</sup> Arevalo ve ark.,<sup>16</sup> traksiyonel retina dekolmanlarının %81.8'inin 5 veya daha fazla gün sonra ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

Retina dekolmanı gelişiminde, iyi kontrol edilemeyen diabet, yüksek HbA1c düzeyleri, insülin kullanımı ve PRF'ye dirençli PDR varlığının risk etkenleri olduğunu vurgulamışlardır. PDR olgularında VEGF'in yanısıra bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) de artmaktadır. VEGF'in anti-VEGF ilaçlar ile azaltılması dengeyi CTGF lehine bozmakta, bunun da fibrozisi ve traksiyonel retina dekolmanını arttırabileceği düşünülmektedir.<sup>17</sup>

Vitrektomi sonrası kalıcı veya tekrarlayıcı vitreus kanamaları %12-63 oranında görülmektedir. Ameliyat sırası veya sonrasındaki komplikasyonları azaltmak ve ameliyat süresini kısaltmak amacıyla anti-VEGF'lerin ameliyat öncesi kullanımı gündeme gelmiştir. Bevacizumab PPV uygulanacak gözle preoperatif dönemde ek tedavi olarak uygulanmıştır. Bu konudaki en geniş seri Ahmadieh ve ark.,<sup>18</sup> ait olup 68 olgu IVB ve enjenksiyon taklidi gruplarına randomize edilmişlerdir. IVB grubunda vitreus kanamasında ameliyat öncesi belirgin oranda açılma görülmüş ve bazı olgularda ameliyata gerek kalmamıştır.

İntraoperatif kanama ve endodiatemi kullanım oranlarının IVB grubunda belirgin olarak az olduğu saptanmıştır. Yang ve ark.,<sup>19</sup> aktif PDR ve en az 3 bölgede vitreoretinal yapışıklığı olan 16 olguya ameliyattan 1 hafta önce 1.25 mg IVB uygulamış ve ameliyat sırasındaki ve sonrasındaki intraoperatif kanama, vitreus açılma zamanı, nöks kanama gibi parametreleri daha önce aynı cerrahinin uygulandığı benzer 24 hastanın verileri ile karşılaştırmıştır. Çalışma grubunda ameliyat sırasında daha az kanama görülmüş ve vitreus ortalama 7.2 günde açılmıştır. Kontrol grubunda ise bu süre 15.2 gün olarak saptanmıştır. Çalışmada enjenksiyon ile cerrahi arasındaki sürede retinal traksiyonda artma saptanmamış, postoperatif dönemde de dekolman ortaya çıkmamıştır. Her ne kadar mevcut çalışmalar, PDR'de bevacizumab kullanımı ile olumlu sonuçlar bildirirse de uzun süreli etkinliğin belirlenebilmesi için daha geniş serilerde kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Ranibizumab:** Ranibizumabın diabetik retinopati üzerine etkisi, DMÖ'de uzun süreli etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırıldığı RISE ve RIDE çalışmalarında, erken ve geç lazerle kombinasyonunun lazer ve triamsinolon+lazer kombinasyonu ile karşılaştırıldığı DRCR-net çalışmalarında değerlendirilmiştir.<sup>20-22</sup>

RISE ve RIDE çalışmalarında 2 yıl sonunda DR'de en az 2 basamak kötüleşme enjeksiyon taklidi grubunda %33.8, ranibizumab gruplarında ise %11.2 ve %11.5 oranlarında saptanmıştır. Var olan retinopati evresinde düzelme ise ranibizumab gruplarında belirgin olarak daha fazla oranda görülmüştür. PDR'ye ilerleme oranı enjeksiyon taklidi grubunda %15 iken, ranibizumab gruplarında %1.6 ve %5.6 olarak bulunmuştur.<sup>20</sup>

DRCR-net çalışmasının 1. yıl sonunda DR'deki iyileşme oranları ranibizumab grubunda lazer ve triamsinolon gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>21</sup> DRCR-net çalışmasında 3. yıl sonunda da kümülatif olarak DR'deki kötüleşme riski değerlendirilmiş, nonPDR'den PDR'ye geçiş, DR düzeyinde 2 ve üzeri derece kötüleşme, PRF gerekmesi, vitreus kanaması gelişmesi ve PDR nedeniyle PPV gerekmesi DR'de kötüleşme kriterleri olarak değerlendirilmiştir. DR'de kötüleşme başlangıçta PDR olmayan/olan gözlerde yalancı enjeksiyon+erken fokal/grid lazer grubunda %23/%40, 0.5 mg intravitreal ranibizumab+erken lazer grubunda %18/%21, geç lazer grubunda %7/%18, 4 mg intravitreal triamsinolon asetonid+erken lazer grubunda ise %37/%12 olarak bildirilmiştir.<sup>22</sup> Ranibizumabın PDR'deki etkinliği bazı pilot çalışmalarda da değerlendirilmiştir.

Filho ve ark.,<sup>23</sup> yüksek riskli PDR olgularında 2 hafta ara ile iki seans PRF'ye ilave olarak uygulanan 0.5 mg intravitreal ranibizumabın etkinliğini değerlendirdiği 40 olguluk çalışmada, olguların yarısına ilk PRF seansından sonra ranibizumab uygulanmış, 48 hafta sonunda ranibizumab uygulanan grupta floresein sızıntı alanının çok daha az olduğu ve bu grupta makülada ödem ortaya çıkmadığı saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise ranibizumabın PRF tamamlanamayan vitreus kanaması olan olgulardaki etkinliği araştırılmış, 261 PDR+vitreus kanaması olgusu intravitreal ranibizumab ya da intravitreal salin gruplarına randomize edilerek 16 hafta izlenmişlerdir.<sup>24</sup> Ranibizumab grubunda %44, salin grubunda ise %31 oranında PRF tamamlanabilmiş ve vitrektomiye gerek kalmamıştır.

## SONUÇ

Proliferatif DR'de standart tedavi halen panretinal fotokoagülasyondur. Özellikle diabetik maküla ödemi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış anti-VEGF ajanlarla yapılan ve sınırlı sayıda olgu içeren çalışmalarda neovaskülarizasyonların ge-

rilediği, vitreus kanamalarının daha erken açıldığı gösterilmiştir. Ancak bazı olgularda traksiyonel retina dekolmanları gelişebilmektedir. Cerrahi öncesi uygulamaların ameliyat sırasında komplikasyonları azalttığı bildirilmektedir. Ancak bu ilaçların DR'de uzun dönem etkinlikleri bilinmemekte, bu nedenle çok merkezli, uzun takip süreli, geniş olgu sayılarını içeren, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kempen JH, O' Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122:552-63.
2. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. Ophthalmology 1981;88:583-600.
3. FlynnHWJr., ChewEY, Simons BD, et al. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. Ophthalmology 1992;99:1351-7.
4. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. N Engl J Med 2005;353:839-41.
5. 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; 331:1480-87.
6. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia associated iris neovascularization in a nonhuman primate. Arch Ophthalmol 1996;114:66-71.
7. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis AP, CunninghamET Jr, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006;113:1508.e1-25.
8. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. Ophthalmology 2006;113:23-8.
9. Gonzalez VH, Giuliari GP, Banda RM, et al. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol 2009;93:1474-8.
10. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 2006;113:1695 e1-e15.
11. Mirshahi A, Roohipoor R, Lashay A, et al. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial. Eur J Ophthalmol 2008;18:263-9.

12. Tonello M, Costa RA, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol* 2008;86:385-9.
13. Cho WB, Oh SB, Moon JW, et al. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2009;29: 516-22.
14. Schmidinger G, Maar N, Bolz M, et al. Repeated intravitreal bevacizumab (Avastin(R)) treatment of persistent new vessels in proliferative diabetic retinopathy after complete panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol* 2011;89:76-81.
15. Huang YH, Yeh PT, Chen MS, et al. Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina* 2009;29:1134-40.
16. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:213-6.
17. Van Geest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96:587-90.
18. Ahmadieh H, Shoeibi N, Entezari M, et al. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2009;116:1142-50.
19. Yang CM, Yeh PT, Yang CH, et al. Bevacizumab pretreatment and long-acting gas infusion on vitreous clear-up after diabetic vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2008;146:211-7.
20. Ip MS, Domalpally A, Hopkins J, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1145-52.
21. ElmanMJ, Aiello LP, Beck RW, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
22. Bressler S, Qin H, Melia M, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. DRCR Network. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1033-40.
23. Filho JA, Messias A, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e567-72.
24. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:283-93.