

## АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Чехонин Е.С.\*<sup>1</sup>, Павловский О.А.<sup>1,2</sup>

DOI: 10.25881/20728255\_2024\_19\_4\_S1\_119

<sup>1</sup> ФГБУ Национальный медико-хирургический Центр  
им. Н.И. Пирогова, Москва<sup>2</sup> Институт усовершенствования врачей, Национальный  
медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

**Резюме.** Диабетическая ретинопатия – одно из наиболее тяжёлых осложнений сахарного диабета, требующее участия врачей разных специальностей: эндокринологов, диабетологов, терапевтов, кардиологов, хирургов, анестезиологов и других.

Задача офтальмолога – выявить патологические изменения в глазу, связанные с сахарным диабетом, и назначить соответствующее лечение.

Есть три основных метода лечения диабетической ретинопатии:

- лазерная коагуляция сетчатки;
- интравитреальное введение ингибиторов VEGF и глюкокортикоидов;
- хирургическое лечение.

В данном обзоре литературы рассматривается применение ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов при лечении диабетической ретинопатии. В частности, обсуждаются наиболее актуальные лекарственные препараты, важнейшие исследования по терапии ДР и диабетического макулярного отёка, а также post hoc анализ этих исследований. Также обсуждается роль этих препаратов в терапии рефрактерного ДМО. Также затрагиваются будущие стратегии терапии и значение лекарственных препаратов для профилактики развития ДР и ДМО.

**Ключевые слова:** Анти-VEGF, диабетический макулярный отек, диабетическая ретинопатия.

**Введение**

Благодаря более глубокому пониманию сложной природы диабетической ретинопатии (ДР), стало известно, что основным фактором, способствующим развитию этого заболевания, является эндотелиальный сосудистый фактор роста (vascular endothelial growth factor-VEGF). Разработка препаратов, подавляющих активность VEGF, стала революционным шагом в лечении диабетического макулярного отёка (ДМО), который играет всё более важную роль в терапии ДР. Препараты анти-VEGF признаны безопасными и эффективными после многочисленных клинических исследований [1–3]. Однако у некоторых пациентов ответ на лечение может быть недостаточным [4; 5].

Бевацизумаб – это рекомбинантное моноклональное IgG1 антитело, которое связывается со всеми изоформами белка VEGF-A. Препарат препятствует разрастанию сосудов и применяется при лечении онкологических заболеваний для увеличения продолжительности жизни пациентов с метастазами. Для внутриглазного введения бевацизумаб не предназначен.

Ранибизумаб – это Fab-фрагменты антител, которые могут соединяться с определёнными изоформами VEGF-A. Отличие этого препарата от других подобных заключается в том, что в нём отсутствует фрагмент Fc, поэтому молекулярная масса препарата меньше.

Афлиберцепт – гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF частей внеклеточных доменов рецеп-

## АНТИ-VEGF THERAPY FOR DIABETIC RETINOPATHY

Chekhonin E.S.\*<sup>1</sup>, Pavlovskiy O.A.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow<sup>2</sup> Institute of Advanced Training of Physicians

**Abstract.** Diabetic retinopathy is one of the most severe complications of diabetes mellitus, requiring the participation of doctors of various specialties: endocrinologists, diabetologists, therapists, cardiologists, surgeons, anesthesiologists and others.

The task of an ophthalmologist is to identify pathological changes in the eye associated with diabetes mellitus and prescribe appropriate treatment.

There are three main methods for treating diabetic retinopathy:

- laser coagulation of the retina;
- intravitreal injections of anti-VEGF and glucocorticoids;
- vitreoretinal surgery.

This literature review examines the use of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of diabetic retinopathy. In particular, it discusses the most relevant drugs, the most important studies on the therapy of DR and diabetic macular edema, as well as a post hoc analysis of these studies. In addition, the role of these drugs in the therapy of refractory DME is discussed.

**Keywords:** Anti-VEGF, diabetic macular edema, diabetic retinopathy.

тора VEGF-1 (VEGF-1 receptor – VEGFR-1) и VEGFR-2. Они соединены с Fc-доменом человеческого IgG1, и молекула действует как рецептор-ловушка, связывая все изоформы VEGF-A, VEGF-B, а также плацентарный фактор роста. Афлиберцепт может также связывать галектин-1 – белок, который физиологически экспрессируется в сетчатке, но активнее в пролиферативной стадии ДР (ПДР) [6; 7]. Он обладает ангиогенным действием, и уровни этого белка повышаются в глазах при ПДР без корреляции с уровнями VEGF-A [8].

Подобно афлиберцепту, конберцепт представляет собой гибридный белок второго связывающего домена VEGFR-1 и третьего и четвертого связывающих доменов VEGFR-2, соединённых с Fc-доменом человеческого IgG1. Он может быть признан пятым эффективным анти-VEGF препаратом, но еще не опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования первого уровня. Ретроспективное исследование 51 пациента с ДМО, получавшего конберцепт в сочетании с макулярной лазерной коагуляцией или без нее, показало улучшение как функциональных, так и анатомических результатов спустя 12 мес. терапии [9].

Бролуцизумаб – одноцепочечный фрагмент гуманизированного антитела (single-chain variable fragment, ScFv), который с высокой аффинностью связывается с различными изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF110, VEGF121 и VEGF165), тем самым препятствуя связы-

\* e-mail: dr.chekhonin@gmail.com

ванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2. Бролуцизумаб является наименьшей функциональной единицей антитела: его молекулярная масса составляет 26 кДа, в то время как молекулярная масса афлиберцепта – 115 кДа, а ранибизумаба – 48 кДа [10]. Малая масса бролуцизумаба позволяет создавать большую молярную концентрацию в единице объема, вводимого при интравитреальной инъекции, с потенциальной возможностью более высокой пенетрации тканей и более длительного действия, что подтверждается доклиническими данными [11; 12]. Бролуцизумаб показал положительные результаты в III фазе исследований KITE и KESTREL, посвященных оценке эффективности и безопасности препарата в дозах 3 и 6 мг при ДМО [13].

Фарицимаб является первым биспецифическим моноклональным антителом для интравитреального применения и может нейтрализовать как VEGF, так и ангиопоэтин-2 (Ang-2). Благодаря пролонгированной активности он позволяет увеличить интервал между последовательными инъекциями до трех-четырех месяцев у пациентов с ДМО, что может быть значительным преимуществом для пациентов [14; 15].

Серийная монотерапия интравитреальными инъекциями анти-VEGF препаратов стала стандартом лечения. В отличие от клинических испытаний, данные реальной клинической практики продемонстрировали, что значительная часть пациентов недостаточно лечатся анти-VEGF препаратами и, соответственно, имеют более низкую максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) [16].

### Терапия анти-VEGF препаратами при диабетическом макулярном отеке

Проспективное рандомизированное сравнительное исследование эффективности бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта не показало различий в эффективности этих трех препаратов в глазах с ДМО и с остротой зрения 20/40 или выше в течение 1 года или 2 лет наблюдения. Однако в глазах с остротой зрения 20/50 или хуже афлиберцепт превосходил ранибизумаб и бевацизумаб через 1 год, тогда как через 2 года афлиберцепт терял преимущество перед ранибизумабом, но оставался более эффективным, чем бевацизумаб.

Первоначальные исследования эффективности терапии анти-VEGF препаратами в отношении нарушений зрения, вызванных ДМО, подчеркнули важность агрессивной терапии или терапии, нацеленной на обеспечение стабильности [17]. Недавние данные Протокола V DRCR.net показывают, что анти-VEGF терапию не следует агрессивно начинать в глазах с ДМО с минимальной потерей остроты зрения и что допустима выжидательная тактика, пока пациент не потеряет как минимум пять букв по классификации Исследовательской группы по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS), прежде чем начинать анти-VEGF терапию [18].

Испытания анти-VEGF препаратов для лечения ДМО показали дополнительную пользу, приводящую к улучшению оценки тяжести ДР по Шкале тяжести диабетической ретинопатии (Diabetic Retinopathy Severity Scale, DRSS). Шкала DRSS основана на клинически наблюдаемых признаках, таких как геморрагии, микроаневризмы и интравитреальные микрососудистые аномалии. Обратное развитие этих изменений подтверждает важность VEGF в патогенезе заболевания и предполагает возможность обратимости повреждения сосудов. Post hoc анализ данных Протокола I DRCR.net продемонстрировал, что первоначальный макулярный ответ на три инъекции конкретного анти-VEGF препарата предсказывал долгосрочный результат [19].

В рамках Протокола T DRCR.net наблюдалось большее улучшение по DRSS в группах ранибизумаба и афлиберцепта по сравнению с группой бевацизумаба через 12 мес. [20]. Эта разница не сохранилась через 2 года наблюдения, однако улучшения были связаны с большим количеством интравитреальных инъекций. Балл DRSS у пациентов с ПДР был заметно улучшен в группе афлиберцепта по сравнению с ранибизумабом и бевацизумабом. Это можно объяснить действием афлиберцепта на ингибирование галектина-1.

Интравитреальные инъекции ранибизумаба, назначаемые ежемесячно для лечения ДМО, увеличивают долю двух- или трехступенчатого улучшения DRSS, соответственно уменьшая долю глаз с двухили трехступенчатым ухудшением DRSS, а также долю глаз с прогрессированием до ПДР [21; 22]. Совсем недавно предварительные результаты исследования фазы III PANORAMA продемонстрировали значительную регрессию тяжести ДР при интравитреальном введении афлиберцепта по сравнению с плацебо-инъекциями [23]. Также двухлетние результаты исследований RISE/RIDE показали, что кумулятивная вероятность прогрессирования ДР составляла 11,2–11,5% в группе лечения ранибизумабом по сравнению с 33,8% в группе плацебо. Медиана DRSS осталась неизменной в группе плацебо, но улучшилась на две ступени в обеих группах лечения ранибизумабом. Аналогичным образом в 148-недельном анализе исследований VISTA/VIVID у 17,4–20,1% пациентов, подвергшихся лазерной коагуляции, имелось улучшение по DRSS по сравнению с 29,9–47,8% пациентов, получавших афлиберцепт [24]. Post hoc анализ данных исследований VISTA/VIVID с применением афлиберцепта при ДМО показал, что у пациентов с макулярной аперфузией наблюдалось улучшение состояния перфузии, а также функциональные и анатомические улучшения после лечения [25; 26].

Кроме того, недавний анализ подгрупп в исследованиях RISE/RIDE продемонстрировал значительную пользу в снижении тяжести ДР при использовании ранибизумаба при начальной и средней непролиферативной стадии ДР [27].

KITE и KESTREL – двухлетние рандомизированные двойные слепые многоцентровые исследования III фазы,

посвященные оценке эффективности и безопасности бролуцизумаба по сравнению с афлиберцептом у взрослых пациентов с нарушениями зрения вследствие ДМО. В этих исследованиях бролуцизумаб 6 мг достиг первичной конечной точки non-inferiority по изменению МКОЗ на 52-й неделе (1 год) по сравнению с афлиберцептом 2 мг при меньшем количестве инъекций. Кроме того, за тот же период наблюдалось значимое снижение ТЦЗС от исходных значений. При ДМО жидкость является ключевым маркером активности заболевания, и больше пациентов, получавших бролуцизумаб 6 мг по сравнению с афлиберцептом 2 мг, достигли разрешения интратинальной/субретинальной жидкости на 32-й и 52-й неделях. Более 50% пациентов из группы бролуцизумаба 6 мг получали инъекции с интервалом 1 раз в 12 нед сразу после загрузочных инъекций до 52-й недели. Загрузочная фаза у пациентов, получавших бролуцизумаб, состояла из пяти инъекций с интервалом в 6 нед (исходно, а также на 6-й, 12-й, 18-й, 24-й неделях). Указанные исследования – первые, где изучалось применение анти-VEGF препарата с 6-недельными интервалами между инъекциями в загрузочную фазу, что может означать потенциально меньшее число инъекций бролуцизумаба на старте терапии. Бролуцизумаб характеризовался благоприятным профилем безопасности, и не было получено данных, что лежащая в основе ДМО сосудистая патология оказывает отрицательное влияние на частоту внутриглазного воспаления при применении данного препарата.

В 2019 г. суммирование данных позволило предложить, что для глаз с начальным ДМО в отношении как толщины сетчатки, так и потери остроты зрения лечение афлиберцептом, бевацизумабом или ранибизумабом будет одинаково эффективным. При умеренной или тяжелой потере остроты зрения афлиберцепт более эффективен [28]. Терапия бевацизумабом остается более экономичной, чем лечение ранибизумабом или афлиберцептом [29].

У 73,8% пациентов в исследовании YOSEMITE и у 71,1% в исследовании RHINE, которые получали фарицимаб, наблюдалось сопоставимое увеличение МКОЗ по сравнению с пациентами, получавшими афлиберцепт. При этом частота инъекций уменьшилась.

Внимание витреоретинального сообщества привлёк фарицимаб, благодаря инновационной активности биспецифических антител и результатам клинических испытаний третьей фазы. Новые мишени, не связанные с VEGF, могут помочь укрепить сосуды, продлить эффективность лечения и улучшить его результаты у пациентов. Поэтому новая терапевтическая стратегия для лечения пациентов с ДМО заключается в ингибировании двух сигнальных путей путём блокирования Ang-2 и VEGF-A.

### **Анти-VEGF терапия при рефрактерном диабетическом макулярном отеке**

Будущие стратегии анти-VEGF терапии направлены на снижение потребности в частых инъекциях в

стекловидное тело, которое позволит снизить лечебную нагрузку и кумулятивный риск нежелательных явлений, таких как эндофтальмит и отслоение сетчатки. Они также могут способствовать лечению пациентов, у которых ранее проведенная терапия оказалась недостаточно эффективной.

Несмотря на эффективность существующих анти-VEGF препаратов в снижении прогрессирования ДР и ДМО, Протокол T DRCR.net продемонстрировал, что частота стойкого ДМО через 24 нед составила 65,6% для бевацизумаба, 31,6% для афлиберцепта и 41,5% для ранибизумаба [30]. Анализ данных показывает, что в клинической практике примерно у 50% пациентов с ДМО будет стойкий отек после 1 года лечения анти-VEGF препаратами [31]. Проходят клинические испытания новые фармакологические агенты потенциально повышенной эффективности для лечения ДР и ДМО [32–34].

Неполноценный ответ на терапию представляет собой клиническую проблему, поэтому было предложено несколько стратегий ведения таких пациентов, включая переход на глюкокортикоидные препараты, увеличение дозы анти-VEGF препаратов, комбинированную терапию и переключение между ними [35].

В исследовании REEF пациентов, у которых был неполный ответ на бевацизумаб, перевели на ранибизумаб 0,5 мг [36]. Дозу ранибизумаба увеличивали до 2,0 мг, если сохранялся остаточный отек или отмечалось менее чем 10% уменьшение ТЦЗС после 3 мес. терапии. После переключения у 76% участников наблюдалось улучшение анатомических и функциональных показателей при введении ранибизумаба 0,5 мг. У остальных пациентов, которым впоследствии была увеличена доза (n = 6), в 50% случаев наблюдалось дальнейшее анатомическое улучшение.

Другие ретроспективные исследования показали улучшение зрения и уменьшение ТЦЗС при смене терапии с бевацизумаба на ранибизумаб у пациентов с неполным ответом [37–39].

### **Заключение**

Подводя итог обзору вышеуказанных исследований, невозможно отрицать значимую роль анти-VEGF препаратов в терапии ДР и ДМО. В зарубежных источниках многократно отмечалось, что анти-VEGF терапия сохраняет актуальность в лечении ДМО. Более того, она также актуальна и в вопросе терапии рефрактерного ДМО. Анти-VEGF терапия нередко дополняет ПЛК или становится его альтернативой для достижения регресса тяжести ДР. Перспективные разработки новых анти-VEGF препаратов обеспечивают благоприятный профиль их безопасности и прогнозируют снижение частоты интравитреальных инъекций, что уменьшает риск осложнений и сопровождается большей экономической выгодой. Можно с уверенностью сказать, что анти-VEGF препараты играют важную роль в лечении ДР и ДМО. Зарубежные исследования неоднократно подтверждали

актуальность анти-VEGF терапии при ДМО. Более того, она также эффективна при рефрактерном ДМО. Анти-VEGF терапия часто дополняет или заменяет ПЛК для уменьшения тяжести ДР. Перспективные разработки новых препаратов обеспечивают их безопасность и могут привести к снижению частоты интравитреальных инъекций. Это уменьшает риск осложнений и экономически более выгодно.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Роль блокады ангиогенеза у пациентов с диабетической ретинопатией / Е. С. Чехонин, Р. Р. Файзрахманов, М. М. Шишкин, М. Р. Каланов // Офтальмохирургия. – 2022. – № 4. – С. 85-91. – DOI 10.25276/0235-4160-2022-4-85-91. – EDN CUIZPC. [Chekhonin E.S., Fayzrakhmanov R.R., Shishkin M.M., Kalanov M.R. Role of inhibition of angiogenesis in patients with diabetic retinopathy. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;4: 85–91. doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-85-91 (In Russ.)]
2. Анти-VEGF препараты в лечении диабетической ретинопатии / Е. С. Чехонин, Р. Р. Файзрахманов, А. В. Суханова, Э. Д. Босов // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137, № 4. – С. 136-142. – DOI 10.17116/oftalma2021137041136. – EDN YJDKIK. [Chekhonin ES, Fayzrakhmanov RR, Sukhanova AV, Bosov ED. Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(4):136-142. (In Russ.)]
3. Чехонин, Е. С. Анти-VEGF при диабетической ретинопатии: новые перспективы / Е. С. Чехонин // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17, № S4. – С. 54-56. – DOI 10.25881/20728255\_2022\_17\_4\_S1\_54. – EDN ITRPQM. [Chekhonin E.S. Anti-VEGF for diabetic retinopathy: new perspectives. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2022;17(4,supplement):54-56. (In Russ.)]
4. Современное представление о неоваскулярной глаукоме (обзор) / Р. Р. Файзрахманов, М. Е. Калинин, О. А. Павловский [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 99-108. – DOI 10.17816/OV490823. – EDN EOIPWP. [Fayzrakhmanov R.R., Kalinin M.E., Pavlovskiy O.A., Chekhonin E.S., Sekhina O.L. Modern concept of neovascular glaucoma (review) // *Ophthalmology Reports*. – 2023. – Vol. 16. – N. 3. – P. 99-108. (In Russ.)]
5. Изменение толщины центральной зоны сетчатки после витрэктомии по поводу регматогенной отслойки сетчатки с использованием силиконовой тампонады / Р. Р. Файзрахманов, А. В. Суханова, О. А. Павловский [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 89-91. – DOI 10.25881/BPNMSC.2020.32.27.015. – EDN IVIYJZ. [The change in the thickness of the central zone of the retina after vitrectomy due to rhegmatogenous detachment of the retina using silicone tamponade / R. R. Fayzrakhmanov, A. V. Sukhanova, O. A. Pavlovskii [i dr.] // *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. – 2020. – T. 15, № 2. – S. 89-91. – DOI 10.25881/BPNMSC. 2020.32.27.015. – EDN IVIYJZ. (In Russ.)]
6. Uehara F, Ohba N, Ozawa M. Isolation and characterization of galectins in the mammalian retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10):2164-2172.
7. Kanda A, Noda K, Saito W, et al. Aflibercept Traps Galectin-1, an Angiogenic Factor Associated with Diabetic Retinopathy. *Sci Rep*. 2015;5:17946. <https://doi.org/10.1038/srep17946>
8. Croci DO, Cerliani JP, Dalotto-Moreno T, Méndez-Huergo SP, Mascaroni ID, Dergan-Dylon S, Toscano MA, Caramelo JJ, García-Vallejo JJ, Ouyang J, Mesri EA, Junttila MR, Bais C, Shipp MA, Salatino M, Rabinovich GA. Glycosylation-dependent lectin-receptor interactions preserve angiogenesis in anti-VEGF refractory tumors. *Cell*. 2014;156(4):744-758. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.043>
9. Yule Xu, Ao Rong, Yanlong Bi, Wei Xu. Intravitreal Conbercept Injection with and without Grid Laser Photocoagulation in the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema in Real-Life Clinical Practice. *J Ophthalmol*. 2016; 2016:2143082. <https://doi.org/10.1155/2016/2143082>
10. Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G. Brolucizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2021;244(2):93-101. <https://doi.org/10.1159/000513048>
11. Corradetti G, Corvi F, Nguyen TV, Sadda SR. Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration during the COVID-19 Pandemic. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(8):757-759. <https://doi.org/10.1016/j.opththa.2019.12.031>
12. Dugel PU. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(1):89-99. <https://doi.org/10.1016/j.opththa.2020.06.028>
13. Brown D, Wolf S, Garweg JG, et al. Brolucizumab for the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: 52-week results from the KESTREL & KITE studies, May 1—7, 2021, ARVO, Poster.
14. Heier, J.S.; Khanani, A.M.; Quezada Ruiz, C.; Basu, K.; Ferrone, P.J.; Brittain, C.; Figueroa, M.S.; Lin, H.; Holz, F.G.; Patel, V.; et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): Two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2022, 399, 729–740.
15. Wykoff, C.C.; Abreu, F.; Adamis, A.P.; Basu, K.; Eichenbaum, D.A.; Haskova, Z.; Lin, H.; Loewenstein, A.; Mohan, S.; Pearce, I.A.; et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): Two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet* 2022, 399, 741–755.
16. Blinder KJ, Dugel PU, Chen S, Jumper JM, Walt JG, Hollander DA, Scott LC. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO Study Report 1). *Clin Ophthalmol*. 2017;11:393-401. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S128509>
17. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123(6):1351-1359. <https://doi.org/10.1016/j.opththa.2016.02.022>
18. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk AN, Browning DJ, Chalam KV, Grover S, Jampol LM, Jhaveri CD, Melia M, Stockdale CR, Martin DF, Sun JK; DRCR Retina Network. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(19): 1880-1894. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5790>
19. Dugel PU, Campbell JH, Kiss S, et al. Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: an independent analysis of protocol I study data. *Retina*. 2019;39(1):88-97. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002110>
20. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin AA, Jampol LM, Kaufman PL, Melia M, Singh H, Wells JA; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):558-568. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0821>
21. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P, Ehrlich JS. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1145-1152. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.1043>
22. Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology*. 2015;122(2):367-374. <https://doi.org/10.1016/j.opththa.2014.08.048>
23. Wykoff CC. Intravitreal aflibercept for moderately severe to severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR): the Phase III PANORAMA Study. *American Society of Retina Specialists Annual Meeting; 2018, Vancouver, Canada*.
24. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-2385. <https://doi.org/10.1016/j.opththa.2016.07.032>

25. Sugimoto M, Ichio A, Mochida D, et al. Multiple effects of intravitreal aflibercept on microvascular regression in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmol Retina*. 2019;3:1067-1075. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.06.005>
26. Wykoff CC, Shah C, Dhoot D, et al. Longitudinal retinal perfusion status in eyes with diabetic macular edema receiving intravitreal aflibercept or laser in VISTA study. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1171-1180. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.03.040>
27. MJ E. To treat or not to treat: are we sacrificing treatment outcomes by allowing diabetic retinopathy (DR) to enter the proliferative stage? American Society of Retina Specialists Annual Meeting; 2018, Vancouver, Canada.
28. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):636-643. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000424>
29. Pershing S, Enns EA, Matesic B, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):18-29. <https://doi.org/10.7326/M13-0768>
30. Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, et al. Persistent macular-thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for center-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(3):257-269. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.6565>
31. Dugel PU, Layton A, Varma RB. Diabetic macular edema diagnosis and treatment in the real world: an analysis of medicare claims data (2008 to 2010). *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(3):258-267. <https://doi.org/10.3928/23258160-20160229-09>
32. Bolinger MT, Antonetti DA. Moving Past Anti-VEGF: Novel Therapies for Treating Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1498. <https://doi.org/10.3390/ijms17091498>
33. Spencer DB, Protosaltis NJ, Chao DL. New pharmacotherapies for diabetic retinopathy. *Ann Eye Sci*. 2018;3(43):1-13. <https://doi.org/10.21037/aes.2018.08.02>
34. Stewart MW. Future treatments of diabetic retinopathy: pharmacotherapeutic products under development. *Eur Med J Diabetes*. 2017;5(1):93-103.
35. Bahrami B, Zhu M, Hong T, Chang A. Diabetic macular oedema: pathophysiology, management challenges and treatment resistance. *Diabetologia*. 2016;59(8):1594-1608. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3974-8>
36. Dhoot DS, Pieramici DJ, Nasir M, Castellarin AA, Couvillion S, See RF, Steinle N, Bennett M, Rabena M, Avery RL. Residual edema evaluation with ranibizumab 0.5 mg and 2.0 mg formulations for diabetic macular edema (REEF study). *Eye (Lond)*. 2015;29(4):534-541. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.338>
37. Ciulla TA, Hussain RM, Ciulla LM, Sink B, Harris A. Ranibizumab for diabetic macular edema refractory to multiple prior treatments. *Retina*. 2016;36(7):1292-1297. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000876>
38. Hanhart J, Chowers I. Evaluation of the Response to Ranibizumab Therapy following Bevacizumab Treatment Failure in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Case Rep Ophthalmol*. 2015;6(1):44-50. <https://doi.org/10.1159/000375230>
39. Ashraf M, Souka AA, ElKayal H. Short-Term Effects of Early Switching to Ranibizumab or Aflibercept in Diabetic Macular Edema Cases with Non-Response to Bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(3):230-236. <https://doi.org/10.3928/23258160-20170301-06>