

New era in Anti-VEGF treatment

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณवल กาญจนารักษ์
ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

การใช้ยากลุ่ม Anti-VEGF นับเป็นนวัตกรรมใหม่ในการรักษาโรคทางตาหลายโรคที่มีปัญหาในการรักษาในอดีต เช่น โรคเบาหวานขึ้นจอประสาทตา โรคจอประสาทตาเสื่อม รวมทั้งยังมีการพัฒนายากลุ่มนี้อย่างต่อเนื่อง จักษุแพทย์จึงควรติดตามผลการศึกษเกี่ยวกับยากลุ่มนี้ เพื่อนำมาเลือกให้กับผู้ป่วยให้เกิดประสิทธิภาพและความคุ้มค่าสูงสุด

ปัจจุบันเราสามารถค้นพบว่า โรคทางจักษุวิทยาหลายโรคมีสาเหตุมาจากการมีเส้นเลือดงอกใหม่ (ocular neovascularization) ที่ผิดปกติ เช่น โรคเบาหวานขึ้นจอประสาทตา (diabetic retinopathy; DR) โรคจอประสาทตาเสื่อมชนิดเปียก (exudative age-related macular degeneration; AMD) หรือโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด (retinopathy of prematurity; ROP) รูปแบบของการเกิดเส้นเลือดงอกใหม่มีอยู่ 2 รูปแบบคือ

1. Vasculogenesis เป็นการสร้างเส้นเลือดในระยะตัวอ่อนที่อยู่ในครรภ์มารดา (embryo) เส้นเลือดถูกสร้างมาจากเซลล์ต้นกำเนิดในการสร้างหลอดเลือด (angioblast)

2. Angiogenesis เป็นการสร้างเส้นเลือดฝอยซึ่งแตกแขนงงอกมาจากเส้นเลือดปกติที่ถูกพัฒนาเต็มที่แล้ว สามารถพบได้ในภาวะปกติ เช่น การหาตัวของเยื่อบุโพรงมดลูกในรอบประจำเดือนของสตรี (menstrual cycle) ภาวะตั้งครรภ์ หรือการซ่อมแซมแผล (wound healing) ในขณะที่เดียวกันก็สามารถพบในการเจริญที่ผิดปกติ เช่น โรคมะเร็งแพร่กระจาย (metastasis) โรคจอประสาทตาเสื่อม

การเจริญอย่างผิดปกติของเส้นเลือดงอกใหม่เกิดขึ้นเนื่องจากการสูญเสียกลไกควบคุมการสร้างเส้นเลือดฝอยในขบวนการ angiogenesis กล่าวคือปกติจะมีขบวนการควบคุมไม่ให้มีการสร้างเส้นเลือดฝอยมากเกินไป เมื่อใดที่ขบวนการนี้เสียไป จะมีการสร้างเส้นเลือดฝอยมากขึ้นอย่างผิดปกติ เซลล์ endothelium ของหลอดเลือดจะมีการแบ่งตัวอย่างผิดปกติคล้ายกับเซลล์มะเร็ง เส้นเลือดที่งอกผิดปกตินี้มีความเปราะบางและแตกง่าย มีการรั่วของสารน้ำออกนอกเส้นเลือดเกิดขึ้นได้มากกว่าปกติ เช่น ถ้ามีเส้นเลือดงอกใหม่เกิดขึ้นในชั้นจอประสาทตา (retina) และ choroids จะทำให้ blood-retinal barrier เสียไป ส่งผลให้มีเลือดและสารน้ำรั่วออกมาจากเส้นเลือดเกิดภาวะจอประสาทตาบวมได้¹

ส่วนสาเหตุในการเกิดเส้นเลือดงอกใหม่นั้นจากการนำสารวุ้นลูกตาในผู้ป่วยโรคจอประสาทตาเสื่อมไปตรวจในระดับโมเลกุล สามารถตรวจพบสารที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดเส้นเลือดงอกใหม่ที่สำคัญ ได้แก่ vascular endothelial growth factor (VEGF)² สารอื่นๆ ที่ตรวจพบเช่น platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor (IGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), integrins และ protein kinase C (PKC) เป็นต้น

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

VEGF เป็นสารที่ถูกค้นพบว่าเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้างหลอดเลือด โดยการกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวของเซลล์ endothelium ยึดอายุของเซลล์และเกิดการรั่วซึมของสารน้ำออกนอกเซลล์ ในภาวะปกติจะมีสมดุลในการสร้าง VEGF แต่ถ้าเมื่อใดที่เนื้อเยื่อได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอ จะมีการสร้าง VEGF มากขึ้น เพื่อกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดให้มีเลือดไหลเวียนมากขึ้น ส่งผลให้เนื้อเยื่อได้รับออกซิเจนที่เพียงพอต่อความต้องการ ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดคือที่จอประสาทตา เมื่อใดที่เนื้อเยื่อจอประสาทตาได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอ เช่น ในโรคเบาหวานขึ้นจอประสาทตา Muller cell จะหลั่งสาร VEGF กระตุ้นให้มีการสร้างเส้นเลือดมากขึ้น VEGF สามารถแบ่งย่อยเป็น subtype ต่างๆ คือ VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D และ VEGF-E VEGF-A เป็นสารที่สำคัญที่สุด เพราะเป็นสารที่ทำให้เกิดเส้นเลือดงอกผิดปกติในตา สามารถแบ่งออกได้เป็นหลาย isoform ตามโมเลกุลของกรดอะมิโนดังนี้ isoform 121, 145, 165, 185, 189 และ 206 โดย isoform ที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพในตามากที่สุดคือ 165

พยาธิกำเนิด (pathogenesis)

โรคที่มีการไหลเวียนของเลือดไปที่ตาน้อยลง เช่น โรคเบาหวาน, โรคหลอดเลือดจอประสาทตาอุดตัน (retina vascular occlusion), โรคลูกตาขาดเลือด (ocular ischemia) ล้วนแล้วแต่ส่งผลกระทบต่อให้เกิดมีเส้นเลือดงอกใหม่ได้ทั้งสิ้น ภาวะการขาดออกซิเจน (hypoxia) เป็นกลไกที่กระตุ้นการหลั่งสารต่างๆ ในขบวนการ angiogenesis

Antiangiogenic therapy

ปัจจุบันได้มีการคิดค้นยาที่ออกฤทธิ์เพื่อยับยั้งขบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง VEGF ได้มีการศึกษากันอย่างแพร่หลาย โดยเริ่มต้นการศึกษาในกลุ่มโรคจอประสาทตาเสื่อม (AMD) ก่อน และได้มีจักษุแพทย์หลายท่านนำมาประยุกต์ใช้ในโรคที่มีต้นเหตุจาก VEGF อื่นๆ เช่น โรคเบาหวานขึ้นจอประสาทตา และโรคเส้นเลือดจอประสาทตาอุดตัน เป็นต้น

Anti-VEGF drug ในปัจจุบันที่มีใช้คือ

1. Pegaptanib
2. Ranibizumab
3. Bevacizumab

Pegaptanib (Macugen[®], Pfizer/OSI Pharmaceuticals) เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม Anti-VEGF ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2004 ให้สามารถใช้รักษาผู้ป่วยโรคจอประสาทตาเสื่อมชนิดเปียก (wet AMD) Macugen[®] มีส่วนประกอบเป็น DNA หรือ RNA โมเลกุล ซึ่งเรียกว่า aptamer เป็นส่วนที่จับกับโปรตีน Macugen[®] จะจับกับ VEGF เฉพาะ isoform 165 เท่านั้น ซึ่งเป็น isoform ที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพในลูกตา โดยป้องกันไม่ให้ VEGF ไปจับตัวกับ receptor บนผิว endothelium ของเส้นเลือด การรักษาโดยการฉีดยาเข้าในวุ้นลูกตา (intravitreal injection) ทุกๆ 4-6 สัปดาห์ ผลการวิจัยเกี่ยวกับยานี้ที่สำคัญมีดังนี้

VISION Study³ มีชื่อเต็มว่า The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization trials เป็นการศึกษาผลการรักษาของการฉีดยา Pegabtanib ปริมาณ 0.3 มิลลิกรัม เข้าหน้าวุ้นตาในผู้ป่วยจอประสาทตาเสื่อมชนิดเปียกทุก subtype ทุกๆ 6 สัปดาห์ พบว่า ร้อยละ 70 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยา สามารถคงการมองเห็น หรือสายตาลดลงน้อยกว่า 3 แถว เมื่อเทียบกับในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดยา ซึ่งมีเพียงแค่ร้อยละ 55 อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับการฉีดยา พบผู้ป่วยที่เห็นชัดขึ้นอย่างน้อย 15 ตัวอักษรของ ETDRS chart มีจำนวนถึงร้อยละ 6 เมื่อเทียบกับเพียงร้อยละ 2 ของกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดยา พบผลข้างเคียงของการรักษาบ้างเล็กน้อย เช่น พบภาวะตาติดเชื้อ (endophthalmitis) ร้อยละ 1.3 พบจอประสาทตาลอก (retinal detachment) ร้อยละ 0.6 และไม่พบปัญหาแทรกซ้อนเรื่องความดันตาสูง

Ranibizumab (Lucentis[®], Genentech/Novartis Ophthalmics) หรืออีกชื่อที่เรียกคือ rhuFab V2 เป็น recombinant humanized antibody ที่พัฒนาจาก mouse antibody ออกฤทธิ์ต่อทุก isoform ของ VEGF โดยยับยั้งการจับตัวกับ receptor Lucentis[®] ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปีค.ศ. 2006 ให้สามารถใช้รักษาผู้ป่วยโรคจอประสาทตาเสื่อมชนิดเปียก (wet AMD) ทุก subtype การรักษาโดยการฉีดยาเข้าหน้าวุ้นลูกตา (intravitreal injection) ทุกๆ 4-6 สัปดาห์ Ranibizumab เป็นสารที่ประกอบด้วย antibody fragment ซึ่งมีขนาดเล็กกว่า antibody ดังนั้นจึงสามารถซึมทะลุผ่านชั้นจอประสาทตาเข้าสู่ชั้นที่มีพยาธิสภาพในชั้น choroids ได้ และสามารถขับจากร่างกายได้เร็ว ผลข้างเคียงจึงน้อยกว่า จากผลการวิจัยพบว่า เป็นครั้งแรกของการศึกษาที่ผู้ป่วยจอประสาทตาเสื่อมที่ได้รับยา สามารถมองเห็นชัดขึ้นถึง 34% ของ

ผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด ซึ่งเป็นจำนวนที่สูงที่สุดเท่าที่เคยมีการรักษากันมา ดังผลการวิจัยต่อไปนี้

MARINA trial⁴ มีชื่อเต็มว่า The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD เป็นการศึกษาการฉีดยา Ranibizumab จำนวน 0.3 หรือ 0.5 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยโรคจอประสาทตาเสื่อมเฉพาะชนิด minimally classic หรือ occult with no classic เท่านั้น พบว่า ร้อยละ 94.6 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยา สามารถคงการมองเห็น หรือสายตาลดลงน้อยกว่า 3 แถว เมื่อเทียบกับในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดยา ซึ่งมีเพียงแค่ร้อยละ 62.2 อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับการฉีดยา พบผู้ป่วยที่เห็นชัดขึ้นอย่างน้อย 15 ตัวอักษรของ ETDRS chart มีจำนวนมากถึงร้อยละ 34 เมื่อเทียบกับเพียงร้อยละ 4.6 ของกลุ่มไม่ได้รับการฉีดยา คือประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Ranibizumab เห็นชัดขึ้น ไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนร้ายแรงเกิดขึ้นระหว่างการศึกษา

ANCHOR trial⁵ มีชื่อเต็มว่า Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD เป็นการศึกษาการฉีดยา Ranibizumab จำนวน 0.3 หรือ 0.5 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยโรคจอประสาทตาเสื่อมเฉพาะชนิด predominantly classic เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยวิธี photodynamic therapy (PDT) ติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 2 ปี พบว่า ร้อยละ 94.6 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยา สามารถคงการมองเห็น หรือสายตาลดลงน้อยกว่า 3 แถว เมื่อเทียบกับในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PDT ซึ่งมีเพียงแค่ร้อยละ 64.3 อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับการฉีดยา พบผู้ป่วยที่เห็นชัดขึ้นอย่างน้อย 15 ตัวอักษรของ ETDRS chart มีจำนวนมากถึงร้อยละ 40.3 เมื่อเทียบกับเพียงร้อยละ 5.6 ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PDT

FOCUS trial⁶ (RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety trial) เป็นการศึกษาการรักษาด้วย PDT ร่วมกับการฉีดยา Ranibizumab เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย PDT เพียงอย่างเดียว โดยสรุปพบว่าการรักษาร่วมกันได้ผลดีกว่าในทุกๆ ด้าน

PIER trial⁷ (Phase 3b, Multi-Center, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to AMD trial) เป็นการศึกษาการฉีดยา Ranibizumab ในช่วงเวลาที่ห่างขึ้น กล่าวคือ ในช่วงแรกเป็นการฉีดยาทุกเดือนเป็นเวลา 3 เดือน จากนั้นฉีดยาทุก 4 เดือนเป็นเวลา 2 ปี เปรียบเทียบกับกลุ่มไม่ได้รับยา ผลโดยสรุปล่าสุด ณ เวลา 1 ปี พบว่ายังได้ผลดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา

PRONTO trial⁸ (Prospective OCT Study With Lucentis[®] for Neovascular AMD trial) เป็นการศึกษาโดยออกแบบการศึกษาคล้าย PIER trial กล่าวคือ ในช่วงแรกฉีดยาทุกเดือนเป็นเวลา 3 เดือนเหมือนกัน จากนั้นจะฉีดยาทุก 4 เดือนหรือไม่ขึ้นกับความจำเป็นตามเกณฑ์ที่กำหนด เช่น

- สายตามัวลงอย่างน้อย 5 ตัวอักษร
- พบมีรอยโรคใหม่ไม่ว่าจะจากการตรวจตาปกติหรือการฉีดยาถ่ายภาพ

- จากการตรวจด้วยเครื่อง ocular coherence tomography (OCT) ยังคงมี subretinal fluid ค้างอยู่ หรือจอประสาทตาบวมขึ้น หรือ pigment epithelial detachment มากขึ้น

ผลการรักษาได้ผลดีคล้ายๆ กับ MARINA trial ผู้ป่วยได้รับการฉีดยาเฉลี่ย 5 ครั้งต่อปี ได้ผลดีพอกับการศึกษาอื่นๆ ที่ต้องฉีดยาทุกเดือน เท่ากับ 12 ครั้งต่อปี ซึ่งเราสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้

Bevacizumab (Avastin[®], Genetech) เป็น humanized antibody ที่ออกฤทธิ์ต่อทุก isoform ของ VEGF คล้าย ranibizumab และได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2004 ให้สามารถใช้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ที่มีการแพร่กระจาย (metastatic colon cancer) ยังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้ในตา แต่เนื่องจากมีราคาถูกกว่ายาในกลุ่ม anti-VEGF ตัวอื่นๆ จึงมีผู้นำมาใช้รักษาโรคทางตา ได้มีการศึกษาวิจัยขนาดเล็กเกี่ยวกับยานี้⁹ และประสบการณ์การใช้ยานี้จากจักษุแพทย์ได้ผลเบื้องต้นเป็นที่น่าพอใจใกล้เคียง ranibizumab แต่อย่างไรก็ตามคงต้องอาศัยการวิจัยขนาดใหญ่ที่เป็นมาตรฐานเพื่อยืนยัน ในขณะนี้ National Eye Institute (NEI) ของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้เริ่มทำการวิจัยชื่อ Comparison of AMD Treatments Trials (CATT)¹⁰ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง Bevacizumab กับ Ranibizumab โดยตรง ขณะนี้อยู่ในขั้นตอนการรวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัย

ชื่อ	กลไกการออกฤทธิ์	หมายเหตุ	จุดเด่น	จุดด้อย
Macugen® (Pegabtanib)	จับกับเฉพาะ isoform 165	FDA approved	- เลือกจับเฉพาะ isoform ที่ก่อให้เกิด ความผิดปกติ - ผลข้างเคียงน้อยกว่า - รักษาได้ผลดี อัตรา การแย่งของระดับ สายตา น้อยกว่า การรักษาด้วย PDT	- มีราคาแพง
Lucentis® (Ranibizumab)	จับกับ VEGF-A ทุก isoform	FDA approved	- จับกับ VEGF ทุก isoform - ผลข้างเคียงน้อย - รักษาได้ผลดีมาก สามารถคงระดับ การมองเห็นไว้ได้ - ผ่านการศึกษาวิจัย มามาก	- มีราคาแพง - อาจมีผลควบคุมการ ทำงานของ VEGF ตัวที่เป็นประโยชน์
Avastin® (Bevacizumab)	จับกับ VEGF-A ทุก isoform	Off-label	- จับกับ VEGF ทุก isoform - มีราคาถูก - ยังไม่ได้ผ่านการวิจัย ทดสอบที่เป็น มาตรฐาน	- ยังไม่มีการทดสอบ ผลข้างเคียงของการ ใช้ยาอย่างแพร่หลาย - ตัวยายอยู่ในร่างกาย เป็นเวลานาน

การใช้ยาในกลุ่ม anti-VEGF ในโรคเบาหวานขึ้นจอประสาทตา

ขณะนี้ได้เริ่มมีการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วย
เบาหวานขึ้นตาในกรณีต่างๆ เช่น

- ภาวะจุดรับภาพวม (diabetic macular edema) มีการศึกษาทั้ง pegabtanib¹¹, ranibizumab¹² หรือแม้กระทั่ง bevacizumab¹³ รายงานผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่า ได้ผลดี สามารถชะลอภาวะจุดรับภาพวม ได้ และลดอัตราการเกิดเส้นเลือดงอกใหม่ ได้ ในขณะนี้ National Eye Institute (NEI)

โดยกลุ่ม Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR) ได้ทำการ
ศึกษาการใช้ bevacizumab เปรียบเทียบ
กับการรักษาด้วยเลเซอร์ซึ่งเป็นการรักษา
แบบมาตรฐานในปัจจุบัน¹⁴

- ภาวะ proliferative diabetic retinopathy พบว่าการฉีดยา bevacizumab ร่วมกับการ
ยิงเลเซอร์ จะช่วยควบคุมไม่ให้
เส้นเลือดงอกใหม่ขยายตัวได้ดีกว่าการ
ยิงเลเซอร์เพียงอย่างเดียว¹⁵ อีกทั้งยังมี
รายงานการศึกษาว่าการฉีด bevacizumab

ก่อนการผ่าตัดน้ำวุ้นตาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะช่วยให้ทำผ่าตัดได้ง่ายขึ้น อัตราการเกิดเลือดออกหลังผ่าตัดลดลง¹⁶

Reference

1. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2006 Dec; 142(6): 961–9.
2. Spilsbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol.* 2000 Jul; 157(1):135–44. Erratum in: *Am J Pathol* 2000 Oct; 157(4):1413.
3. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis AP, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006 Sep; 113(9):1508. e1–25. Epub 2006 Jul 7.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006 Oct 5; 355(14): 1419–31.
5. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006 Oct 5; 355(14):1432–44.
6. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol.* 2006 Nov; 124(11):1532–42. Erratum in: *Arch Ophthalmol.* 2007 Jan; 125(1):138.
7. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008 Feb; 145(2):239–248.
8. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am.* 2006 Sep; 19(3): 361–72.
9. Comparison of AMD Treatments Trials (CATT): Lucentis – Avastin Trial. <http://www.nih.gov/news/health/feb2008/nei-22.htm>
10. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology.* 2006 Jan; 113(1): 23–8. Epub 2005 Dec 15.
11. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2006 Oct; 113(10):1706–12.

12. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008 Oct; 28(8):1053–60.
13. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina*. 2008 Jul–Aug; 28(7):919–30.
14. 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 Jun; 86(4):385–9.
15. Yeoh J, Williams C, Allen P, et al. Avastin as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy: a prospective case series. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008 Jul; 36(5): 449–54.
16. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006 Mar; 113(3): 363–372.e5. Epub 2006 Feb 3.