



Pengaruh Anti-VEGF pada *Diabetic Retinopathy*

Dicky Adrian

Alumnus Fakultas Kedokteran UNIKA Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Diabetic retinopathy adalah gangguan mata berupa perdarahan retina akibat komplikasi mikrovaskular diabetes, yang sifatnya kronis dan progresif. *Diabetic retinopathy* disebabkan peningkatan jumlah *advanced glycation endproducts* (AGEs), aktivasi jalur *polyol*, aktivasi jalur stres oksidatif, peningkatan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan peningkatan protein kinase-C. VEGF merupakan faktor kunci penyebab neovaskularisasi retina, dan terjadinya perdarahan retina. Anti-VEGF dianggap dapat menurunkan progresivitas *diabetic retinopathy*. Anti-VEGF dapat berupa antibodi terhadap reseptor VEGF atau VEGF itu sendiri, VEGF *trap eye*, dan aptamer VEGF.

Kata kunci: Anti-VEGF, aptamer VEGF, *diabetic retinopathy*, *vascular endothelial growth factor*, VEGF, VEGF *trap eye*

ABSTRACT

Diabetic retinopathy is a chronic and progressive retinal bleeding as a microvascular complication of diabetes. Diabetic retinopathy is caused by increased of advanced glycation endproducts (AGEs), activation of polyol pathway, activation of oxidative stress pathway, increased of vascular endothelial growth factor (VEGF), and increased of protein kinase-C. VEGF is the key factor in retinal neovascularization and retinal hemorrhage. Anti-VEGF can reduce neovascularization, it can be an antibody to either VEGF or VEGF receptor, VEGF *trap-eye*, and VEGF aptamer. **Dicky Adrian. The Role of Anti-VEGF in Diabetic Retinopathy**

Keywords: Anti-VEGF, aptamer VEGF, *diabetic retinopathy*, VEGF, *vascular endothelial growth factor*, VEGF *trap eye*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan sindrom metabolik dengan keadaan hiperglikemia kronis. Hiperglikemia disebabkan gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya. Gangguan kerja insulin pada diabetes karena sekresinya menurun (absolut atau relatif) atau penurunan sensitivitas terhadap insulin (resisten terhadap insulin) pada sel atau jaringan tempat kerja insulin.¹ Diabetes dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskular yakni retinopati, nefropati, dan neuropati, serta makrovaskular seperti infark miokard dan *stroke*.²⁻⁶

DIABETIC RETINOPATHY

Definisi

Diabetic retinopathy adalah kerusakan retina (retinopati) pada penderita diabetes melitus.³ Diabetes secara progresif mempengaruhi integritas pembuluh kapiler retina, menyebabkan permeabilitas abnormal, perfusi buruk, dan menuju mikroaneurisma. Daerah vaskular yang menonjol dapat terbuka/bocor dan menyebabkan keluarnya darah ke jaringan retina.² Buruknya perfusi menyebabkan

hipoksia jaringan yang menginduksi proses neovaskularisasi pada retina. Neovaskularisasi adalah pembentukan pembuluh darah baru pada lokasi atau jaringan abnormal. Penyebab kehilangan penglihatan dan kebutaan pada *diabetic retinopathy* adalah perdarahan vitreous, *traction retinal detachment*, dan *diabetic macular edema* (DME).⁷

Satu dari 3 penderita diabetes menderita *diabetic retinopathy*, dan 10% penderitanya berisiko kebutaan.⁸ Prevalensi *diabetic retinopathy* di negara barat tahun 2006 sebesar 24,8%.² *Diabetic retinopathy* pada tahun 2010 menjadi penyebab 1% penurunan penglihatan, juga menyebabkan 1% kebutaan di dunia.⁶ Di Asia Tenggara, kebutaan akibat hal ini mencapai 7%.⁹

Klasifikasi

Berdasarkan *International Clinical Disease Severity Scale for Diabetic Retinopathy*, *diabetic retinopathy* diklasifikasikan menjadi:¹⁰

1. *No apparent retinopathy*

Dapat ditemukan pada pasien diabetes yang gambaran funduskopinya tidak

didapatkan perubahan/kelainan.¹⁰

2. *Mild nonproliferative diabetic retinopathy*

Pada stadium ini didapatkan area edema kecil pada pembuluh darah retina yang disebut mikroaneurisma. Mikroaneurisma tersebut didapatkan pada daerah fundus. Mikroaneurisma ini dapat menyebabkan kebocoran cairan ke dalam retina.¹⁰

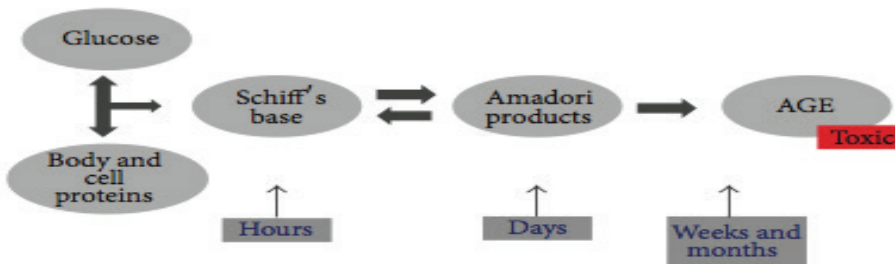
3. *Moderate nonproliferative diabetic retinopathy*

Pada stadium ini ditemukan mikroaneurisma, perdarahan intraretina, atau *venous beading*. Pembuluh darah dapat edema dan terjadi distorsi, serta kehilangan kemampuannya untuk menghantarkan darah.¹⁰

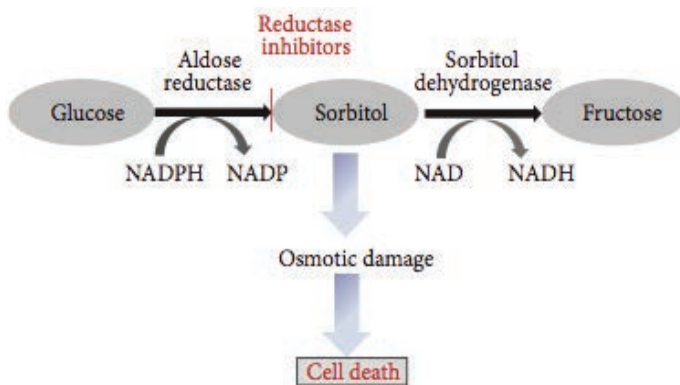
4. *Severe nonproliferative diabetic retinopathy*

Apabila pada lebih dari 2 kuadran didapati *venous beading* atau pada lebih dari satu kuadran menunjukkan kelainan mikrovaskular retina.¹⁰ Banyaknya pembuluh darah yang tersumbat menyebabkan iskemi retina. Area ini akan menstimulasi sekresi VEGF untuk membentuk pembuluh darah baru.¹¹

5. *Proliferative diabetic retinopathy*



Gambar 1. Pembentukan AGEs¹⁵



Gambar 2. Jalur polyol¹⁵

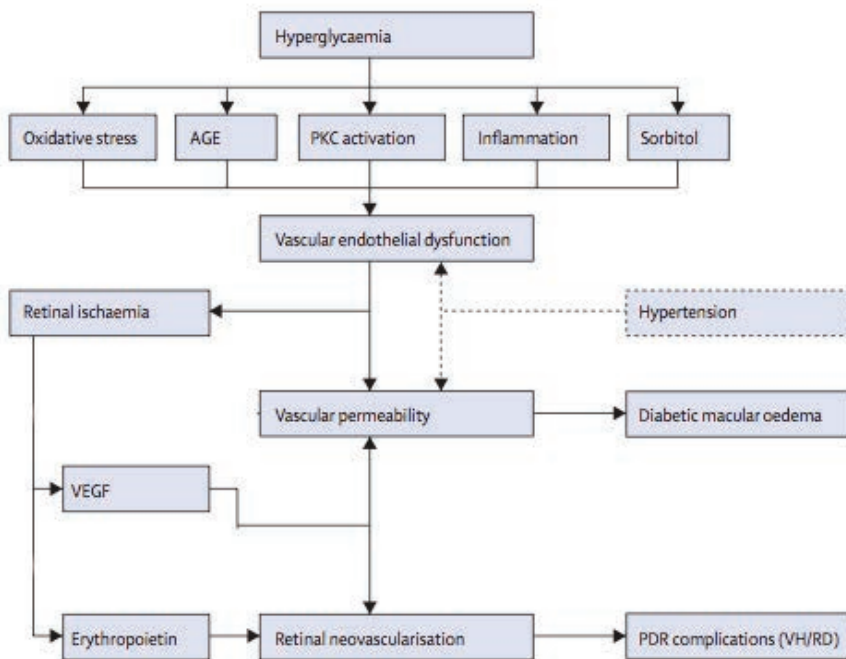
Patofisiologi

Patogenesis komplikasi diabetes pada mata bersifat multifaktorial.¹³ *Diabetic retinopathy* merupakan komplikasi mikrovaskular diabetes. Beberapa mekanisme yang berhubungan dengan terjadinya *diabetic retinopathy* yaitu peningkatan jalur *polyol*, aktivasi protein kinase C, peningkatan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), percepatan formasi *advanced glycation endproducts* (AGEs), stres oksidatif, serta leukostasis.¹⁴

1. Glikasi non-enzimatik
 Dalam kondisi hiperglikemia, sebagian glukosa yang berlebihan akan bereaksi secara non-enzimatik dengan lemak, asam amino bebas, dan asam nukleat. Proses ini menghasilkan *advanced glycation endproducts* (AGEs) (Gambar 1). Percepatan formasi AGEs menyebabkan terjadinya komplikasi mikrovaskular pada mata penderita diabetes melitus.^{14,15} AGEs berlebih akan menyebabkan kerusakan sel, membentuk mikroaneurisma, hilangnya sel perisit, dan penebalan dinding membran basalis yang menyebabkan *diabetic retinopathy*.¹⁴⁻¹⁶

2. Jalur *polyol*
 Kondisi hiperglikemia kronis meningkatkan aktivitas jalur *polyol*. Pada retina ditemukan enzim aldose reduktase, berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa dengan mengubahnya menjadi sorbitol. Karena sorbitol sulit menembus membran sel, akan terjadi penumpukan di dalam sel, menyebabkan gangguan osmotik. Jika terjadi terus-menerus akan menyebabkan kematian sel (Gambar 2).¹⁵

3. Aktivasi protein kinase C (PKC)
 PKC adalah serin/treonin kinase yang terlibat dalam transduksi sinyal pada hormon spesifik, neuron, dan faktor pertumbuhan. Hiperglikemia meningkatkan glikolisis, juga meningkatkan sintesis *de novo* dari diasilgliserol (DAG). DAG merupakan aktivator kunci PKC yang merupakan suatu molekul penting dalam regulasi berbagai proses fisiologi tubuh, seperti perubahan permeabilitas sel endotel, hemodinamik retina, ekspresi VEGF pada jaringan retina dan peningkatan aktivasi serta adhesi leukosit (leukostasis). PKC terlibat dalam beberapa jalur penyebab *diabetic retinopathy*, yaitu inflamasi, neovaskularisasi, dan perubahan



Gambar 3. Patofisiologi *diabetic retinopathy*¹⁷

Apabila ditemukan adanya neovaskularisasi pada diskus/retina/iris, perdarahan vitreous atau *retinal detachment*. Jika neovaskularisasi tidak diobati dapat menyebabkan

kebutaan.¹² VEGF berperan penting dalam neovaskularisasi retina pada stadium ini. Pembuluh darah baru tersebut rapuh sehingga dapat menyebabkan perdarahan vitreous.¹¹



hemodinamik retina.¹⁵

4. Stres oksidatif

Glukosa yang berlebih dapat melakukan reaksi autooksidasi, menghasilkan alfa-ketoaldehid dan produk oksidan lainnya. Salah satu produk oksidan adalah *reactive oxygen species* (ROS). Terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas (ROS) dan antioksidan dalam tubuh disebut stres oksidatif yang berperan dalam kerusakan jaringan, dan kematian sel pada penyakit kronis. Hiperglikemia menginduksi stres oksidatif. Pada pasien diabetes, tidak ditemukan antioksidan di retina.¹⁵

5. Peningkatan ekspresi VEGF

Ekspresi VEGF diinduksi oleh kerusakan sel endotel vaskular atau hipoksia jaringan. Kerusakan sel endotel pada pasien diabetes meningkatkan ekspresi VEGF. VEGF berfungsi pada angiogenesis, melemahkan *blood-retinal barrier* dengan peningkatan permeabilitas vaskular, stimulasi pertumbuhan sel endotel, dan akhirnya terjadi neovaskularisasi. Ekspresi VEGF juga menginduksi adhesi leukosit pada sel endotel retina, menyebabkan kerusakan sel endotel tersebut, sehingga terjadi kerusakan retina, kebocoran darah pada vitreous, dan terjadi penurunan penglihatan.¹⁵



Gambar 4. Neovaskularisasi pada *diabetic retinopathy* tipe proliferasif⁷

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor

VEGF berperan besar dalam proses neovaskularisasi retina.¹⁵ Oleh karena itu, penting untuk menghambat kerja VEGF dalam penanganan *diabetic retinopathy*. Pemberian anti-VEGF bertujuan menurunkan progresivitas *diabetic retinopathy*, salah satu caranya dengan menggunakan *intravitreal VEGF inhibitor*. Penurunan kerja VEGF bertujuan meningkatkan lapang pandang dan

mengurangi ketebalan makular mata akibat edema.¹⁸ Penggunaan anti-VEGF sendiri atau disertai terapi laser menunjukkan hasil lebih baik dibandingkan terapi laser sendiri.^{19,20} Anti-VEGF terdiri dari beberapa jenis, yaitu *ranibizumab*, *bevacizumab*, *pegaptanib*, dan *aflibercept*.

Ranibizumab merupakan suatu fragmen antibodi monoklonal dibentuk khusus untuk penggunaan intraokular. Pada tahun 2006, *US Food and Drug Administration* (US FDA) menggunakan injeksi intravitreal *ranibizumab* untuk pengobatan neovaskular pada ARMD (*age related macular degeneration*) tipe basah menghasilkan perbaikan penglihatan.²¹ Mekanisme kerja *ranibizumab* adalah dengan menghambat VEGF dengan berikatan pada VEGF *receptor-binding site*. Hambatan ini akan mengurangi proliferasi sel endotel, kebocoran pembuluh darah, dan pembentukan pembuluh darah baru.²¹

Diabetic macular edema (DME) adalah komplikasi mikrovaskular diabetes pada mata. DME disebabkan pembengkakan/penebalan daerah makula, akibat kebocoran darah pada retina yang terjadi pada *diabetic retinopathy* (DR).⁷ Proses patogenesis DME mirip dengan *diabetic retinopathy*, hanya saja perdarahannya di daerah makula, sedangkan pada DR perdarahannya dapat menyebar di berbagai bagian retina.²² *Ranibizumab* memberikan respons positif pada pasien DME, berupa peningkatan nilai BCVA (*best corrected distance visual acuity*), yakni 28,1 huruf menjadi 40,4 huruf pada akhir bulan ke-7.²³ Penelitian Kern, *et al*, (2012) dengan sampel 66 pasien DR non-proliferasif menunjukkan peningkatan penglihatan sentral yang dilihat dari nilai *visual acuity* (VA) dari 26,3±12,6 huruf menjadi 34,3±11,2 huruf pada akhir bulan ke-3. Setelah penggunaan *ranibizumab* intravitreal selama 3 bulan, 38 pasien (57,6%) mengalami penurunan derajat keparahan.²⁴ Namun, *ranibizumab* intravitreal menyebabkan efek samping berupa endoftalmitis, uveitis, *retinal detachment*, perdarahan vitreous, dan peningkatan tekanan intraokular. Efek samping sistemiknya berupa miokard infark, *stroke*, dan perdarahan gastrointestinal.²⁵

Bevacizumab merupakan suatu antibodi yang berikatan dengan VEGF dan terbukti sukses untuk terapi tumor.²⁶ Sebagai antibodi, *bevacizumab* akan berikatan pada

dua sisi pengikatan pada VEGF-A. Penelitian di Universitas Medis Vienna, menunjukkan bahwa *bevacizumab* menghambat neovaskularisasi retina pasien DR proliferasif. Rerata daerah kebocoran 7,2± 2,6 mm pada pemeriksaan awal turun hingga 1,2± 0,9 mm pada bulan ke-6. Nilai BCVA meningkat dari 59,2± 14,6 menjadi 70,7± 8,5 pada akhir penelitian. Peningkatan nilai BCVA menunjukkan perbaikan penglihatan sentral mata pasien.²⁷ Mirshahi, *et al*, menunjukkan bahwa kombinasi *bevacizumab* dengan PRP pada pasien DR memberikan respons positif. *Bevacizumab* intravitreal diberikan satu kali, sebelum dilaksanakan PRP. Pada minggu ke-6, 35 mata (87,5%) yang diberi *bevacizumab* mengalami regresi neovaskularisasi lengkap, dibandingkan 10 mata (25%) dari kelompok kontrol. Regresi neovaskularisasi parsial didapati pada 12,5% pasien yang diberi *bevacizumab* (5 mata), sedangkan pada kelompok kontrol 26 mata (65%) mengalami regresi parsial.²⁸ Beberapa *systematic review* menyebutkan *bevacizumab* intravitreal menyebabkan efek samping berupa hipertensi akut, kejadian serebrovaskular, miokard infark, aneurisma arteri iliaka hingga kematian. Efek sampingnya pada mata berupa endoftalmitis, *retinal detachment*, uveitis, *choroidal detachment*, *retinal tear*, dan perdarahan vitreous.^{18,29,30}

Aflibercept merupakan suatu molekul reseptor VEGF yang terlarut. Reseptor ini tersusun atas protein rekombinan yang menggabungkan *domain* kedua dari VEGFR-1 dan *domain* ketiga dari VEGFR-2.³¹ *Aflibercept* merupakan suatu panisiform *inhibitor* VEGF-A. *Aflibercept* memiliki kemampuan berikatan dengan VEGF lebih baik dibandingkan *bevacizumab* ataupun *ranibizumab*. *Aflibercept* ternyata dapat memberi reaksi lebih lama pada mata. Do, *et al*, (2011) menunjukkan bahwa *aflibercept* memberikan perbaikan VA pasien DME; pasien DME yang diberi *aflibercept* mengalami perbaikan nilai BCVA rata-rata 9,7 huruf pada minggu ke-24 dan 11,45 huruf pada minggu ke-52.³² Efek samping *aflibercept* antara lain gagal jantung, nyeri dada, kejadian serebrovaskular, hipertensi, anemia, dehidrasi, hiperglikemia, miokard infark, dan kematian.³² *Aflibercept* dapat mengakibatkan perdarahan konjungtiva, peningkatan tekanan intraokular, nyeri mata, hiperemia okular, *vitreous floater*, endoftalmitis, uveitis, abrasi kornea, dan *retinal tear*.³²

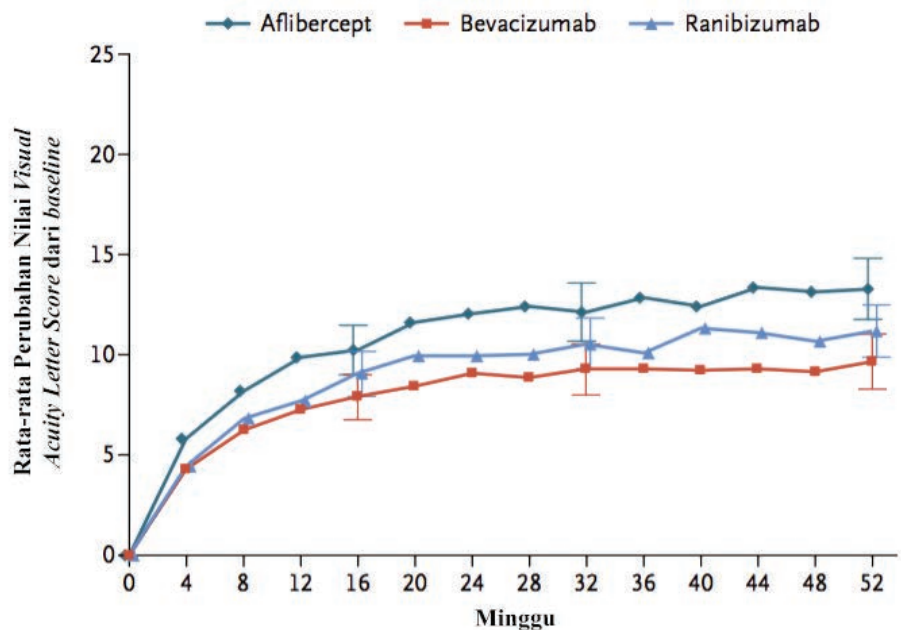


Nepomuceno, *et al*, (2013) melakukan studi retrospektif menunjukkan bahwa *ranibizumab* menyebabkan perbaikan BCVA lebih baik dibandingkan *bevacizumab*.³³ Das, *et al*, mendapatkan rerata peningkatan penglihatan melalui skor *visual acuity* sebesar 13 untuk *afibercept*, 11 untuk *ranibizumab*, dan 10 untuk *bevacizumab* pada pasien *diabetic retinopathy*. Walaupun demikian dikatakan anti-VEGF akan lebih efektif apabila digunakan sebelum PRP dibandingkan diberikan sendiri.³⁴

Systematic review oleh Martinez, *et al*, mendapatkan hasil bahwa penggunaan anti-VEGF sebelum PRP menurunkan progresivitas dan meningkatkan VA pada pasien *diabetic retinopathy*, dengan efektivitas tertinggi jika diberikan sebelum tindakan PRP. Namun, anti-VEGF dapat menimbulkan beberapa efek samping seperti katarak, glaukoma, dan endoftalmitis.³⁵ *Systematic review* oleh Regnier, *et al*, mendapatkan bahwa penggunaan anti-VEGF lebih baik dalam mengobati pasien DR dibandingkan terapi laser. *Aflibercept* secara statistik lebih baik dibandingkan dengan *ranibizumab*. Probabilitas anti-VEGF (*aflibercept* atau *ranibizumab*) sebagai tatalaksana efektif dibandingkan *ranibizumab*+laser dan laser sendiri. Lebih lanjut PRP menyebabkan komplikasi berupa kehilangan lapang pandang perifer dan memerlukan *vitrectomy*.³⁶

Berdasarkan penelitian *The Diabetic*

Grafik. Rata-rata perubahan nilai BCVA dari *baseline*³⁷



Retinopathy Clinical Research Network (2015) disimpulkan bahwa *aflibercept*, *bevacizumab*, dan *ranibizumab* efektif dan aman untuk mengobati pasien *diabetic retinopathy*; *aflibercept* lebih efektif meningkatkan penglihatan pada kasus berat. Nilai BCVA pasien setelah pemberian *aflibercept* sebesar $75,2 \pm 10,9$ dan *baseline*-nya $56,2 \pm 11,1$. Nilai BCVA pada pasien setelah pemberian *bevacizumab* $68,5 \pm 13,6$ dan *baseline*-nya $56,6 \pm 10,6$. Sedangkan nilai BCVA pasien setelah pemberian *ranibizumab* $70,7 \pm 12,0$

dan *baseline*-nya $56,5 \pm 9,9$; *aflibercept* menghasilkan peningkatan yang lebih baik dibandingkan anti-VEGF lainnya.³⁷

SIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian anti-vascular endothelial growth factor pada pasien *diabetic retinopathy*. Pemberian berulang dapat memperbaiki penglihatan sentral pasien dan menurunkan risiko kebutaan. Anti-VEGF yang paling baik meningkatkan penglihatan adalah *aflibercept*.

DAFTAR PUSTAKA

- Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2010;1(5):212–28.
- Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy: Expected vs reported prevalence of cases in the French population. *Diabetes Metab*. 2009;35(6):431–8.
- Ilyas S. Ilmu penyakit mata. 3rd ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008. p. 9-10
- Kowluru RA, Santos JM, Mishra M. Epigenetic modifications and diabetic retinopathy. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1–9.
- Hammes HP, Feng Y, Pfister F, Brownlee M. Diabetic retinopathy: Targeting Vasoregression. *Diabetes* 2010;60(1):9–16.
- Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):614–8.
- Albert DM, Miller JW. Albert Jakobiec's principles and practice of ophthalmology. 3rd ed. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p. 1775-807
- International Agency for the Prevention of Blindness. Diabetic retinopathy [Internet]. [cited 2017 Jun 7]. Available from: <https://www.iapb.org/vision-2020/what-is-avoidable-blindness/diabetic-retinopathy>
- Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(5):428.
- Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):290–4.
- Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(3):412–8.
- Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2010;107(5):75.
- Hegde KR, Kowluru RA, Mohr S, Nagaraj RH, Petrash JM. New horizons in research on diabetic complications of the eye: Special emphasis on diabetic cataracts and retinopathy. *J Ophthalmol*. 2010;2010:1–2.
- Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:1–13.



15. Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2011;11(4):244–52.
16. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: What is new and what works. *Clin Diabetes*. 2003;21.
17. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376:124–36.
18. Mohamed QA, Ross A, Chu CJ. Diabetic retinopathy (treatment). *BMJ Clin Evid* [Internet]. 2011 May 25 [cited 2017 Jun 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217806/>
19. International Council of Ophthalmology. ICO guidelines for diabetic eye care [Internet]. 2017. Available from: www.icoph.org/diabeticeyecare
20. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred practice pattern® guidelines. Diabetic retinopathy. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. 2016. Available from: www.aao.org/ppp.
21. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*. 2013;7:4.
22. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26(9):2653–64.
23. Rodriguez-Fontal M, Alfaro V, Kerrison JB, Jablon EP. Ranibizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5(1):47–51.
24. Kernst M, Cserhati S, Seidensticker F, Liegl R, Kampik A, Neubauer A, et al. Improvement of diabetic retinopathy with intravitreal Ranibizumab. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(1):11–3.
25. Michael S. Ip. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1145.
26. Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF, Wu L, Maia M, Bonafonte S, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic retinopathy: The 2010 GLADAOF lecture. *J Ophthalmol*. 2011;2011:1–13.
27. Schmidinger G, Maar N, Bolz M, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. Repeated intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment of persistent new vessels in proliferative diabetic retinopathy after complete panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2011;89(1):76–81.
28. Mirshahi A, Roohipour R, Lashay A, Mohammadi SF, Abdoallahi A, Faghihi H. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: A randomized double-masked clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(2):263–9.
29. Schmucker C, Loke YK, Ehlken C, Agostini HT, Hansen LL, Antes G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: A safety review. *Br J Ophthalmol*. 2010;95(3):308–17.
30. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, et al. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: Off-label versus goldstandard. Wedrich A, editor. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42701.
31. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): The newest anti-VEGF drug. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(9):1157–8.
32. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vittori R, et al. One-year outcomes of the DA VINCI study of VEGF trap-eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658–65.
33. Nepomuceno AB, Takaki E, Almeida FPP de, Peroni R, Cardillo JA, Siqueira RC, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(3):502–10.e2.
34. Das A, McGuire P, Monickaraj F. Novel pharmacotherapies in diabetic retinopathy: Current status and what's in the horizon? *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(1):4.
35. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Pijoán JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 [cited 2017 Jun 7]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008721.pub2>
36. Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: A systematic review and network meta-analysis. Wedrich A, editor. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102309.
37. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193–203.