

Ophthalmologie

<https://doi.org/10.1007/s00347-020-01116-3>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

DOG
Deutsche Ophthalmologische
GesellschaftGesellschaft
für AugenheilkundeBVA
Berufsverband
der Augenärzte
Deutschlands e.V.Retinologische
Gesellschaft

German Retina Society

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)¹ · Retinologische Gesellschaft e. V. (RG)² · Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)³¹ Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, München, Deutschland² Retinologische Gesellschaft e. V., Freiburg, Deutschland³ Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., Düsseldorf, Deutschland

Ergänzende Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie

Stand November 2019

Im Jahr 2015 wurden in der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ unter anderem Kernaussagen zur Therapie der diabetischen Retinopathie konsentiert [1].

Aufgrund neuer Studienergebnisse u. a. zur Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie mit Anti-VEGF-Medikamenten und der entsprechenden Zulassung von Ranibizumab wurden die Empfehlungen zur Therapie der diabetischen Retinopathie überprüft und in dieser ergänzenden kurzen Stellungnahme von DOG, RG und BVA aktualisiert [2–4]:

– Die diabetische Retino- und/oder Makulopathie soll stadiengerecht durch den Augenarzt überwacht und behandelt werden. Erfolgt oder erfolgte bereits eine intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM), kann das Bild der Retinopathie vorübergehend beeinflusst sein, was für die Wahl der Kontrollintervalle und Aktivitätsbeurteilung zu beachten ist [5, 6].

– Zur Bestimmung des Schweregrads einer diabetischen Retinopathie einschließlich des Nachweises von Proliferationen soll eine Fundusuntersuchung mit Ophthalmoskopie in Mydriasis erfolgen. Zur Dokumentation kann eine Fundusfotografie ergänzend durchgeführt werden [7, 8]. In einigen Situationen reicht die Ophthalmoskopie zur Diagnostik und genauen Therapieplanung nicht aus. Die Aktivität von Proliferationen, das Ausmaß oder die Ausdehnung ischämischer Areale oder ein gleichzeitig vorliegendes diabetisches Makulaödem sollten für die Therapieplanung einer PDR berücksichtigt werden. Dazu sollten zumindest vor Beginn einer IVOM-Therapie diese zusätzlichen Informationen mit Fluoreszeinangiographie erhoben werden [9, 10]. Additiv kann eine OCT-A hilfreich sein, wenn damit auch die Peripherie ausreichend dargestellt wird [11–15]. Die OCT soll bei Verdacht auf oder Vorliegen eines diabetischen Makulaödems erfolgen. Bei diabetischem Makulaödem soll entsprechend der Stellungnahme „Therapie des diabetischen Makulaödems“ verfahren werden [16].

– Bei einer milden oder mäßigen nichtproliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR) ohne diabetisches Makulaödem soll weder eine panretinale Lasertherapie noch eine IVOM-Therapie durchgeführt werden [17, 18].

– Bei einer schweren nichtproliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR) kann eine panretinale Laserkoagulation erwogen werden, insbesondere falls Zweifel an der Adhärenz des Patienten bestehen [19]. Nur für den Fall eines begleitenden diabetischen Makulaödems mit fovealer Beteiligung (DMÖ) kann die Indikation zu einer IVOM-Therapie bestehen (s. Stellungnahme „Therapie des diabetischen Makulaödems“) [16].

– Bei einer proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) soll eine panretinale Laserkoagulation erfolgen. Alternativ kann bei PDR bei ausgewählten Patienten eine IVOM-Therapie erfolgen, die eine konsequente Nachkontrolle und dauerhafte Wiederbehandlung erfordert, solange keine additive oder nachgelagerte Laserkoagulation erfolgt [20]. Vor der IVOM-Behandlung soll der Patient darauf hingewiesen werden,

Diese Leitlinie erscheint auch in der Zeitschrift *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

dass bei IVOM im Vergleich zur panretinalen Laserkoagulation

- es zwar zu weniger Narbenbildung in der Netzhaut kommt und entsprechend das Gesichtsfeld (v. a. in den ersten 2 Jahren) weniger beeinträchtigt wird und weniger Ödeme der Makula neu entstehen [21],
- aber meist viele IVOM mit entsprechendem Aufwand (für Patienten, Behandler, Kostenträger) über Jahre und viel häufigere Nachkontrollen erforderlich sind [22], es häufig nach Absetzen der Therapie zur erneuten Verschlechterung kommt und ein Endophthalmitisrisiko besteht.
- Eine IVOM soll nicht erfolgen, wenn voraussichtlich keine ausreichende Adhärenz vorliegt [23] oder ausgeprägte zentrale Proliferationssegel mit der Gefahr einer Traktionsamotio vorliegen, es sei denn, eine Vitrektomie ist zeitnah geplant.
- Wenn wegen eines diabetischen Makulaödems mit fovealer Beteiligung eine IVOM mit VEGF-Inhibitoren erfolgt, kann unter engmaschiger Funduskontrolle zunächst auf die panretinale Laserkoagulation verzichtet werden.
- Trotz Hinweisen auf eine *wahrscheinlich vorübergehende* stabilisierende Wirkung durch die Anti-VEGF-Präparate ist eine spätere Laserkoagulation bei entsprechender Ischämie häufig notwendig [6, 24].
- Zur Evidenz des Nutzens einer kombinierten IVOM- und Lasertherapie sind die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten [25].
- Bei der IVOM-Therapie der PDR sollen initial 3 IVOM im monatlichen Abstand erfolgen. Danach soll bei aktiven Neovaskularisationen monatlich weiterbehandelt werden. Wenn entweder eine komplette Inaktivität oder über 3 IVOM keine weitere Regression der Neovaskularisationen beobachtet wird, soll die Therapie unter regelmäßigen weiteren Kontrollen ausgesetzt werden [20]. Bei

Wiederauftreten oder Verschlechterung von Neovaskularisationen soll entweder erneut mit IVOM behandelt werden oder eine panretinale Laserkoagulation durchgeführt werden. Bei mangelndem Therapieeffekt der IVOM soll eine Laserkoagulation erwogen werden.

- Bei der Wahl der Kontrollintervalle nach Aussetzen der IVOM-Therapie sollen die Aspekte sowohl der PDR als auch einer diabetischen Makulopathie berücksichtigt werden, da sich beide unabhängig voneinander verändern können. Nach IVOM wegen PDR sollen die Kontrollen zunächst monatlich über 3 Monate erfolgen, danach können die Abstände bei stabiler Situation je nach Befund und Verlauf verlängert werden. Die Kontrolluntersuchungen sollen zumindest eine Funduskopie in Mydriasis umfassen.
- Nach panretinaler Laserkoagulation sollte, wenn kein diabetisches Makulaödem vorliegt, die erste Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten erfolgen, danach je nach Befund und Verlauf. Bei gleichzeitig vorliegendem diabetischem Makulaödem sollten die Kontrolltermine entsprechend der Stellungnahme zur „Therapie des diabetischen Makulaödems“ vereinbart werden.

PD Dr. med. Klaus-Dieter Lemmen

Dr. med. Georg Spital

PD. Dr. med. Joachim Wachtlin

Prof. Dr. med. Flocke Ziemssen

Angaben zu den Interessenkonflikten siehe Anhang

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Siehe **Tab. 1** im Anhang.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Korrespondenzadresse

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Platenstr. 1, 80336 München, Deutschland
geschaeftsstelle@dog.org

Redaktionskomitee. Prof. Dr. med. Hansjürgen Agostini

Prof. Dr. med. Bernd Bertram (federführend)

Prof. Dr. med. Nicolas Feltgen

Prof. Dr. med. Horst Helbig

Prof. Dr. med. Hans Hoerauf

Prof. Dr. med. Frank G. Holz

Prof. Dr. med. Gabriele E. Lang

Anhang

Tab. 1 Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen. Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden							
Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/ oder Schu-lungstätig-keit	Bezahlte Autoren-/ oder Coauto-renschafft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigen-tümerinteressen (Patent, Urheber-recht, Akti-enbesitz)	Indirekte Interessen	Bezug zur Stel-lungnah-me
Prof. Dr. Hans-jürgen Agostini	Novartis, Roche, Allergan	Novartis, Roche	Novartis, Allergan	Novartis, Roche, All-ergan	-	Mitgliedschaften: Retinologische Gesellschaft, BVA, BDOC, DOG	Moderat
Prof. Bernd Bertram	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ärztekammer Nordrhein: Mitglied des Vorstandes, Mitglied in den Ausschüssen Berufsordnung, ärztliche Gebührenord-nung, Kooperation der Gesundheitsberufe und der Versor-gungssektoren, Delegierter beim Dt. Ärztetag, KV Nordrhein: Mitglied der Vertreterversammlung, Stellvertretendes Mit-glied des Beratenden Fachausschusses Fachärzte der KBV, 1. Vorsitzender des Berufsverbands der Augenärzte Deutsch-land e. V., Mitglied des Gesamtpräsidium der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Sprecher der Leitlini-enkommission von DOG und BVA, Sprecher Kommission Ophthalmologische Rehabilitation von DOG und BVA, Spre-cher der Makulakommission von DOG und BVA, Sprecher der Kommission für Weiter- und Fortbildung von DOG und BVA, Sachverständiger in AG des Gemeinsamen Bundesausschus-ses: Sehhilfen, OCT, Hornhautvernetzung	Keine
Prof. Nicolas Feltgen	Novartis Pharma	Novartis Pharma, Bayer HealthCare, Heidelberg Ing., Allergan	-	Novartis, Chengdu Kanghong Biotechno-logy, Bayer, Allergan, Roche	-	Mitglied: BVA, DOG	Moderat
Prof. Horst Helbig	Novartis, Bayer	Novartis, Bayer	Thieme Verlag	Allergan, Roche, No-vartis, Bayer, Apellis	-	DOG, RG, AAO, BVA, Euretina, BLÄK, ARVO	Moderat
Prof. Hans Hoerauf	Bayer HealthCare, Novartis, Allergan, Alcon Abbvie	Bayer HealthCare, Novartis, Alcon, Hei-delberg Engineering, Allergan	-	Bayer HealthCare, Novartis, Allergan, Chengdu Kang-hong Biotec, Hoffmann LaRoche, Samsung Benevolent, Regene-ron, Santen GmbH, Boehringer Ingelheim	Novartis, Bayer, 3M, Roche, John-son&Johnson, Mediatronic	Mitgliedschaften: Wissenschaftliches Vorstandsmitglied des Berufsverbands der Augenärzte (BVA), Mitglied des Geschäftsführenden Präsidiums (GFP) der Deutschen Oph-thalmologischen Gesellschaft (DOG)	Moderat

Tab. 1 (Fortsetzung)

	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schu-lungstätig-keit	Bezahlte Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klini-scher Studien	Eigen-tümer-interessen (Patent, Ur-heberrecht, Aktienbe-sitz)	Indirekte Interessen	Bezug zur Stellung-nahme
Prof. Frank G. Holz	Geuder, Zeiss	Acucela, Allergan, Apellis, Bayer, Roche/Genentech, Pixium Vision, Gray-burg Vision, Heidel-berg Engineering, Kanghong, Lin Bioscience, Novartis, Oxurion, Santen, Thea	Allergan, Apellis, Bayer, Heidelberg Engineering, Novartis, Roche/Genentech	-	Acucela, Allimera, All-ergan, Apellis-Pharma-ceuticals, Bayer, Bayer HealthCare, Bioeye, Boehringer Ingelheim, Kanghong, Neurotech, NightstarX, Novartis, Ophthotech, Pixium Vi-sion, Roche-Genentech, Samsung, ThromboGe-nics	Keine	Mitgliedschaften: BVA DOG (Mitglied im geschäftsführenden Präsidium) Vorstand Augen Netzwerk West EURETINA Präsident Programmkommission Jahreskongress der DOG; Programm-kommission der Augenärztlichen Akademie Deutschland (AAD); Ausrichter regionaler Fortbildungsveranstaltungen, Macula Society, Club Jules Gonin, Gass Club	Moderat
Prof. Gabriele E. Lang	Novartis	Novartis	Zeiss, Bayer vital GmbH	ACTA, Boehringer Ingelheim	Novartis, R KU, Novartis, ISARNA, Macustar	-	Mitgliedschaften: DOG	Moderat
PD Dr. Klaus Dieter Lemmen	-	Pharm Allergan, Novartis	Novartis, Bayer	-	-	-	Mitgliedschaften: DOG, Retinologische Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesell-schaft, BVA	Gering
Prof. Dr. Daniel Pauli- hoff	-	Novartis, Bayer, Roche, Heidelberg Engineering	Novartis, Bayer, Heidel-berg Enginee-ring	-	Novartis, Bayer, Apellis, Roche, Amegen	-	Mitgliedschaften: Mitglied des Gesamtpräsidiums der DOG Makulakommission von DOG und BVA Präsident der Retinologischen Gesellschaft	Moderat
Dr. med. Georg Spital	-	Novartis	Zeiss, Novar-tis, Bayer Vita, Allergan	-	-	-	Mitgliedschaften: DOG, RWA, RG, DDG, AdS	Gering
PD Dr. Joachim Wachtlin	-	Novartis, Bayer, Allergan	Novartis, Bayer, All-ergan, Alcon	-	-	-	Mitgliedschaften: Vorstandstätigkeit: RG (Retinologische Gesellschaft), BBAG (Ber- lin-Brandenburgische Augenärztliche Gesellschaft) Vorsitz: OS Kommission IVOM/PDT der KV Berlin Beirat: BVA (Berufsverband der Augenärzte) Weiterbildungsausschuss der ÄK Berlin DOCH Deutsche Ophthalmologische Chefärzte DOG Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (Weiterbil-dungskommission)	Gering
Prof. Dr. med. Focke Ziemssen	QMBW	Alimera, Allergan, Bayer, Boehrin-ger-Ingelheim, Novartis, Novo Nor-disk, MSD Optos	Allergan, Gernzyme, Bayer, Novar-tis	-	Allergan, Biogen, No-vartis, Samsung	-	Mitgliedschaften: Retinologische Gesellschaft (Vorstand) Beirat Berufsverband der Augenärzte (BVA), DOG, RWA, ADA, EASD	Moderat

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015) Nationale Versorgungs-Leitlinie (NVL) Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes. (2. Auflage). <http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/netzhautkomplikationen>. Zugegriffen: 17. Dez. 2019
2. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszky AN, Baker CW, Bressler NM, Elman MJ, Ferris FL, Gardner TW, Jampol LM, Martic DF, Melia M, Stockdale CR, Beck RW (2018) Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 136:1138–1148. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.3255>
3. Lang GE, Stahl A, Voegeler J, Quiring C, Lorenz K, Spital G, Liakopoulos S (2019) Efficacy and safety of ranibizumab with or without panretinal laser photocoagulation versus laser photocoagulation alone in proliferative diabetic retinopathy—the PRIDE study. *Acta Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1111/aos.14312>
4. Sivaprasad S, Prevost AT, Bainbridge J, Edwards RT, Hopkins D, Kelly J, Luthert P, Murphy C, Ramu J, Sarafraz-Shekary N, Vasconcelos J, White-Alalo B, Hykin P (2015) Clinical efficacy and mechanistic evaluation of aflibercept for proliferative diabetic retinopathy (acronym CLARITY): a multicentre phase IIb randomised active-controlled clinical trial. *BMJ Open* 5(9):e8405. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008405>
5. Gupta MP, Kiss S, Chan RVP (2018) Reversal of retinal vascular leakage and arrest of progressive retinal Nonperfusion with monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 38(9):e74–e75. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002261>
6. Wykoff CC, Nittala MG, Zhou B, Fan W, Velaga SB, Lampen SIR, Rusakevich AM, Ehlers JP, Babiuch A, Brown DM, Ip MS, Sadda SR (2019) Intravitreal aflibercept for retinal nonperfusion in proliferative diabetic retinopathy: outcomes from the randomized RECOVERY trial. *Ophthalmol Retina* 3(12):1076–1086. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.07.011>
7. Ziemssen F, Roock D, Marahrens L, Agostini H (2018) Bildgebung der diabetischen Retinopathie. *Diabetologie* 14(8):557–567
8. Aiello LP, Oda I, Glassman AR, Melia M, Jampol LM, Bressler NM, Kiss S, Silva PS, Wykoff CC, Sun JK (2019) Comparison of early treatment diabetic retinopathy study standard 7-field imaging with ultrawide-field imaging for determining severity of diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 137(1):65–73. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.4982>
9. Nicholson L, Ramu J, Chan EW, Bainbridge JW, Hykin PG, Talks SJ, Sivaprasad S (2019) Retinal nonperfusion characteristics on ultra-widefield angiography in eyes with severe nonproliferative diabetic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 137(6):626–631. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.0440>
10. Ehlers JP, Jiang AC, Boss JD, Hu M, Figueiredo N, Babiuch A, Talcott K, Sharma S, Hach J, Le T, Rogozinski A, Lunaso L, Reese JL, Srivastava SK (2019) Quantitative ultra-widefield angiography and diabetic retinopathy severity: an assessment of panretinal leakage index, ischemic index and microaneurysm count. *Ophthalmology* 126(11):1527–1532. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.05.034>
11. Couturier A, Rey PA, Erginay A, Lavia C, Bonnin S, Dupas B, Gaudric A, Tadayoni R (2019) Widefield OCT-angiography and fluorescein angiography assessments of nonperfusion in diabetic retinopathy and edema treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology* 126(12):1685–1694. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.06.022>
12. Enders C, Baeurle F, Lang GE, Dreyhaupt J, Trick S, Kilani A, Lang GK, Werner JU (2019) Visualization of retinal neovascularization with optical coherence tomography angiography in comparison with fluorescein angiography. *Klin Monbl Augenheilkd* 236(11):1325–1330. <https://doi.org/10.1055/a-0983-2271>
13. Schwartz R, Khalid H, Sivaprasad S, Nicholson L, Anikina E, Sullivan P, Patel PJ, Balaskas K, Keane PA (2019) Objective evaluation of proliferative diabetic retinopathy using OCT. *Ophthalmol Retina*. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.09.004>
14. Russell JF, Flynn HW Jr, Sridhar J, Townsend JH, Shi Y, Fan KC, Scott NL, Hinkle JW, Lyu C, Gregori G, Russell SR, Rosenfeld PJ (2019) Distribution of diabetic neovascularization on ultra-widefield fluorescein angiography and on simulated widefield OCT angiography. *Am J Ophthalmol* 207:110–120. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.05.031>
15. Russell JF, Shi Y, Hinkle JW, Scott NL, Fan KC, Lyu C, Gregori G, Rosenfeld PJ (2019) Longitudinal wide-field swept-source OCT angiography of neovascularization in proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Ophthalmol Retina* 3:350–361. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.11.008>
16. Berufsverband der Augenärzte, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft (2019) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Therapie des diabetischen Makulaödems. *Ophthalmologe*. <https://doi.org/10.1007/s00347-019-01015-2>
17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL (1989) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 107(2):237–243
18. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1991) Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 98(5 Suppl):766–785
19. Zhou B, Mitchell TC, Rusakevich AM, Brown DM, Wykoff CC (2019) Noncompliance in prospective retina clinical trials: analysis of factors predicting loss to follow-up. *Am J Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.10.012>
20. Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT, Stockdale CR, Bressler NM, Flaxel C, Gross JG, Shami M, Jampol LM (2019) Rationale and application of the protocol S anti-vascular endothelial growth factor algorithm for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 126(1):87–95
21. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2015) Panretinal photocoagulation vs Intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized trial. *JAMA* 314(20):2137–2146. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15217>
22. Hutton DW, Stein JD, Glassman AR, Bressler NM, Jampol LM, Sun JK (2019) Five-year cost-effectiveness of intravitreal ranibizumab therapy vs panretinal photocoagulation for treating proliferative diabetic retinopathy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 24:1–9. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.4284>
23. Obeid A, Gao X, Ali FS, Talcott KE, Aderman CM, Hyman L, Ho AC, Hsu J (2018) Loss to follow-up in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation or intravitreal anti-VEGF injections. *Ophthalmology* 125(9):1386–1392. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.02.034>
24. Sun JK, Wang PW, Taylor S, Haskova Z (2019) Durability of diabetic retinopathy improvement with as-needed ranibizumab: open-label extension of RIDE and RISE studies. *Ophthalmology* 126(5):712–720. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.10.041>
25. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Pijoán JL, Buil-Calvo JA, Cordero JA, Evans JR (2014) Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008721.pub2>