

# National retningslinje for behandling af diabetisk retinopati 2023

---

## Afsnit:

1. Indledning
2. Generelle anbefalinger
3. Specifikke anbefalinger
  - 3.1. Proliferativ diabetisk retinopati uden tilstødende komplikationer
    - 3.1.1. Henvisning til behandling
    - 3.1.2. Diagnostik
    - 3.1.3. Opstart af behandling
    - 3.1.4. Behandlingsregime
    - 3.1.5. Monitorering af behandling
    - 3.1.6. Afslutning af behandling
  - 3.2. Proliferativ diabetisk retinopati kompliceret af glaslegemeblødning
    - 3.2.1. Henvisning til behandling
    - 3.2.2. Diagnostik
    - 3.2.3. Opstart af behandling
    - 3.2.4. Behandlingsregime
    - 3.2.5. Afslutning af behandling
  - 3.3. Proliferativ diabetisk retinopati kompliceret af fibrovaskulær traktion
    - 3.3.1. Henvisning til behandling
    - 3.3.2. Diagnostik
    - 3.3.3. Opstart af behandling
    - 3.3.4. Behandlingsregime
    - 3.3.5. Afslutning af behandling
  - 3.4. Diabetisk makulært ødem
    - 3.4.1. Henvisning til behandling
    - 3.4.2. Diagnostik
    - 3.4.3. Opstart af behandling
    - 3.4.4. Behandlingsregime
    - 3.4.5. Monitorering af behandling
    - 3.4.6. Afslutning af behandling
4. Arbejdsgruppe
5. Anvendte forkortelser

## 1 – Indledning

Diabetisk retinopati (DR) er den hyppigste senkomplikation til diabetes (1) og en hyppig årsag til synstab blandt personer i den erhvervsaktive del af befolkningen (2). For at hindre synstab er der i Danmark etableret et nationalt screeningsprogram i henhold til evidensbaserede nationale retningslinjer (3). Dette program har til formål at detektere synstruende DR, så behandling kan indledes, inden der opstår irreversibelt synstab. Synstruende DR omfatter både proliferativ diabetisk retinopati (PDR) og centralt diabetisk makulært ødem (DME) med objektive eller subjektive synstab. Patienter som udvikler disse tilstande skal derfor viderehenvises til øjenafdeling til relevant udredning og evt. behandling. Aktuelle retningslinje giver specifikke anbefalinger for udredning og behandling af patienter henvist fra det nationale diabetiske øjenscreeningsprogram og komplementeres dermed ”National retningslinje for screening af diabetisk retinopati 2023”, som beskriver de aktuelle anbefalinger for screening af DR.

## 2 – Generelle anbefalinger

Der gives følgende generelle anbefalinger for behandling af DR:

1. Udredning og behandling af synstruende DR foretages på landets øjenafdelinger i henhold til gældende specialeplan.
2. Patienter henvist til udredning eller behandling af synstruende DR bør ikke sideløbende følge det nationale screeningsprogram, men kan atter henvises til dette efter endt vurdering og evt. behandling.
3. Sideløbende med eventuel øjenbehandling af synstruende DR er det vigtigt at motivere personer med diabetes til at udvikle eller fastholde god regulation af blodsukker og blodtryk for dermed at sænke risiko for udvikling eller forværring af DR (4-6).
4. Hos patienter med såvel PDR som DME planlægges et individualiseret behandlingsforløb, som tager hensyn til begge tilstande og opstartes under særlig hensyntagen til sværeste komplikation.
5. Når patienter henvises til udredning for mistænkt synstruende DR medsendes fotodokumentation om muligt.
6. Når patienter afsluttes fra behandlingsforløb for synstruende DR, påhviler det afsluttende læge at tage stilling til, hvornår patienten atter skal ses til diabetisk øjenscreening. Denne beslutning tages under hensyntagen til risiko for genopblussen af synstruende DR.

## 3 – Specifikke anbefalinger

Der gives specifikke anbefalinger inden for i) PDR uden tilstødende komplikationer, ii) PDR kompliceret af glaslegemeblødning (corpushæmoragi, CH) og evt. præmakulær hæmoragi (PMH), iii) PDR kompliceret af fibrovaskulær traktion (FVT), eventuelt udviklet til traktionsbetaget nethindeløsning, og iv) DME.

### 3.1 – Proliferativ diabetisk retinopati uden tilstødende komplikationer

#### 3.1.1. – Henvisning til behandling

##### Hvornår skal patienter henvises til medicinsk vurdering?

I henhold til ”National retningslinje for screening af diabetisk retinopati 2023” henvises patienter ved klinisk eller billeddiagnostisk mistanke om aktiv behandlingskrævende PDR. I sjældne tilfælde kan patienter henvises med svær nonproliferativ DR (NPDR), hvis der tillige er tale om udtalt retinal iskæmi, hurtig sygdomsprogression eller udfordret compliance. Der er intet krav om subjektivt/objektivt visustab eller bestemt omfang/lokalisering af PDR.

*Den gode henvisning* indeholder visusmåling og sufficient objektiv øjenundersøgelse inkl. særskilt beskrivelse af evt. papilproliferation (new vessels disc, NVD), proliferation andetsteds (new vessels elsewhere, NVE), CH og/eller fibrose. Om muligt medsendes fotodokumentation.

### *3.1.2. – Diagnostik*

#### Hvorledes diagnosticeres PDR?

PDR diagnosticeres ved guldstandard fundusfotografering (color fundus photo, CFP) (7) og oftalmoskopi, som begge kan vise aktiv PDR.

Ved behov kan suppleres med fluoresceinangiografi (FA) til påvisning af lækage (8), optisk koherenstomografi (OCT) til påvisning af gennemvækst af bage hyaloid (9), eller OCT angiografi (OCTA) til visualisering af præretinal karyddannelse (new vessel, NV) (10). Vidfeltsfotografering øger generelt den diagnostiske performance (11).

### *3.1.3. – Opstart af behandling*

#### Hvornår opstartes behandling af PDR?

*Absolut behandlingsindikation* er high-risk PDR (NVD  $\geq 1/3$  papilareal eller CH/præretinal hæmoragi med NVD eller CH/præretinal hæmoragi med NVE  $\geq 1/2$  papilareal) (12).

*Relativ behandlingsindikation* er non-high risk PDR eller svær NPDR med udtalt retinal iskæmi, hurtig sygdomsprogression eller udfordret compliance.

I begge tilfælde har tidsforløb ingen betydning for behandlingsopstart.

### *3.1.4. – Behandlingsregime*

#### Hvorledes behandles PDR?

Panretinal fotokoagulation (PRP) anbefales som førstevalgsbehandling ved ukompliceret PDR. Intravitreal angiostatisk behandling (IVI) kan ved god patientcompliance overvejes i selekterede tilfælde eller bruges adjungerende, fx ved persisterende aktivitet trods fuld PRP.

#### Evidens:

I et randomiseret forsøg (Diabetic Retinopathy Study) nedsatte PRP 2-års risikoen for svært synstab ( $<0,025$  Snellen) med 61% (fra 16,3% til 6,4%) ved high-risk PDR (13). I et andet randomiseret forsøg (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) nedsatte PRP 5-års risikoen for svært synstab ( $<0,025$  Snellen) med 30% (fra 3,7% til 2,6%) ved svær NPDR og non-high risk PDR. Trods den beskedne absolutte risiko fandt studiet dog at disse grupper i ubehandlet tilstand havde en 5-års risiko på over 70% for 5-års progression til high-risk PDR (14).

Det er i to randomiserede forsøg beskrevet, at IVI har non-inferior effekt sammenlignet med PRP ved PDR. Dette er således påvist med både 1 års data for aflibercept (15) og 5 års data for ranibizumab (16).

I et systematisk review fandt 4 af 7 studier, at PRP medførte øget påvirkning af synsfeltet end IVI (17), men i et nyligt dansk randomiseret studie medførte hverken standard eller individualiseret PRP påvirkning af synsfeltet efter 6 måneder (18).

### *3.1.5. – Monitorering af behandling:*

#### Hvorledes monitoreres PDR under/efter behandlingsforløb?

Oftalmoskopi/CFP er guld-standard til vurdering af strukturel behandlingseffekt.

Ved behov kan suppleres med FA (vurdering af lækage eller retinal non-perfusion) eller OCT/OCTA (strukturel vurdering af NV).

### *3.1.6. – Afslutning af behandling*

Hvornår kan patienter med PDR afsluttes til screeningsprogram?

Behandlingsforløb kan afsluttes ved strukturel stabilitet  $\geq 3$  måneder efter sidste behandling.

## **3.2 – Proliferativ diabetisk retinopati kompliceret af glaslegemeblødning**

### *3.2.1. – Henvisning til behandling*

Hvornår skal patienter henvises til kirurgisk vurdering?

Patienter henvises ved klinisk eller billeddiagnostisk mistanke om aktiv PDR og CH. Der er intet krav om subjektivt/objektivt visustab.

Der er indikation for *akut henvisning* til lokal øjenafdeling ved behandlingsnaivt øje med tæt CH og manglende retinalt indblik.

*Den gode henvisning* indeholder information om tidsperspektiv, tidligere øjenkirurgi/-laser, visusmåling, og sufficient objektiv øjenundersøgelse.

### *3.2.2. – Diagnostik*

Hvorledes diagnosticeres PDR med CH?

Diagnosticering af PDR og CH beror på guld-standard oftalmoskopi/CFP, som viser aktiv PDR og uklart retinalt indblik.

Ved behov kan suppleres med FA (lækage) eller ultralydsscanning (udelukkelse af nethindeløsning).

### *3.2.3. – Opstart af behandling*

Hvornår opstartes behandling af PDR med CH?

Der kan overvejes vitrektomi ved i) manglende opklaring inden for 3 måneder, ii) recidiverende blødninger, iii) PMH uden opklaring inden for 1 måned, eller iv) udtalt NV.

Behandling individualiseres ud fra væsentlig subjektiv synspåvirkning eller udfordringer i daglig livsførelse.

### *3.2.4. – Behandlingsregime*

Hvorledes behandles PDR med CH?

Der anbefales vitrektomi ved PDR og ikke-opklarende CH. PRP gives endvidere i henhold til anbefaling 3.1.3.

Vitrektomi kan kombineres med præoperativ IVI (givet få dage før operationen) for at nedsætte risikoen for postoperativ blødning.

Det kan overvejes at tilbyde IVI som førstevalgsbehandling i udvalgte tilfælde, men effekten er oftest midlertidig og senere behov for vitrektomi kan forventes.

### Evidens:

Vitrektomi for tæt CH medførte bedre chance for godt 2-års visus ( $\geq 0,5$  Snellen) end observation (25% vs. 15%) i Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (19), hvilket var fastholdt efter 4 år (20). I et mindre randomiseret studie var præoperativ indgift af ranibizumab 1-3 dage før vitrektomi ikke forbundet med

øget risiko for FVT (21), og i et andet randomiseret studie medførte præoperativ indgift af aflibercept før vitrektomi nedsat risiko for postoperativ CH (8,6% vs. 30,5%) 3 måneder efter operation (22). I et randomiseret forsøg medførte behandling af PDR og CH samme visus efter 2 år hos patienter behandlet med hhv. aflibercept og vitrektomi samt PRP, men 33% i afliberceptgruppen fik behov for vitrektomi i løbet af studiet (23). I et andet randomiseret studie af CH og PDR blev det påvist at behandling med ranibizumab vs. saltvand medførte visusbedring og midlertidig opløsning af CH, men ikke et formindsket behov for vitrektomi i de følgende 16 uger (12% vs. 17%) (24).

### *3.2.5. – Afslutning af behandling*

#### Hvornår kan patienter med PDR med CH afsluttes til screeningsprogram?

Behandlingsforløb kan afsluttes ved funktionel og strukturel stabilitet  $\geq 3$  måneder efter sidste behandling.

## **3.3 – Proliferativ diabetisk retinopati kompliceret af fibrovaskulær traktion**

### *3.3.1. – Henvisning til behandling*

#### Hvornår skal patienter henvises til kirurgisk vurdering?

Patienter kan henvises ved klinisk eller billeddiagnostisk mistanke om aktiv PDR og FVT. Der er intet krav om subjektivt/objektivt visustab eller bestemt omfang af FVT.

*Den gode henvisning* indeholder relevant øjenhistorik, information om tidsperspektiv, særskilt beskrivelse af forhold på andet øje, visusmåling og særskilt oftalmoskopisk/OCT-beskrivelse af makulære forhold. Om muligt medsendes fotodokumentation.

### *3.3.2. – Diagnostik*

#### Hvorledes diagnosticeres PDR med FVT?

Diagnosticering beror på guld-standard oftalmoskopi/CFP og OCT, som viser aktiv PDR og FVT. Ved behov kan suppleres med FA (lækage). Hvis muligt suppleres med wide-field CFP.

### *3.3.3. – Opstart af behandling*

#### Hvornår opstartes behandling af PDR med FVT?

Der kan overvejes vitrektomi ved i) makulær påvirkning, ii) dokumenteret progression, iii) kombineret fibrovaskulær/rhegmatogen traktion.

CFP og OCT bør foreligge præoperativt. FA kan anvendes til vurdering af retinal iskæmi og som prognostisk markør.

### *3.3.4. – Behandlingsregime*

#### Hvorledes behandles PDR med FVT?

Der anbefales kombineret forløb med vitrektomi og PRP. Vitrektomi kan evt. kombineres med præoperativ IVI (givet få dage før operationen) for at nedsætte peroperativ komplikationsrate. IVI anbefales ikke som monoterapi grundet øget risiko for traktionsbetinget nethindeløsning.

#### Evidens:

Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study påviste bedre prognose ved tidlig vitrektomi og PRP ved PDR med FVT (25). Hos patienter med svær PDR og planlagt vitrektomi udvikles traktionsbetinget nethindeløsning hos 5,2% ved behandling med bevacizumab givet 3-30 dage før planlagt vitrektomi

(25). I et randomiseret studie af patienter med PDR og CH medførte behandling med aflibercept større risiko for at udvikle traktionsbetinget nethindeløsning i løbet af to år end vitrektomi (22% vs. 14%) (23).

### *3.3.5. – Afslutning af behandling*

Hvornår kan patienter med PDR med FVT afsluttes til screeningsprogram?

Behandlingsforløb kan afsluttes ved funktionel og strukturel stabilitet  $\geq 3$  måneder efter sidste behandling.

## **3.4 – Diabetisk makulært ødem**

### *3.4.1. – Henvisning til behandling*

Hvornår skal patienter henvises til medicinsk vurdering?

I henhold til "National retningslinje for screening af diabetisk retinopati 2023" henvises patienter ved klinisk eller billeddiagnostisk mistanke om DME og subjektiv/objektiv visuspåvirkning og centralt nethindeødem ( $\leq 500\mu\text{m}$  fra foveola).

*Den gode henvisning* indeholder information om evt. subjektiv visuspåvirkning, visusmåling, sufficient objektiv øjenundersøgelse og beskrivelse af OCT. Om muligt medsendes fotodokumentation.

### *3.4.2. – Diagnostik*

Hvorledes diagnosticeres DME?

Mistanke om DME rejses ofte ved CFP og bekræftes endeligt ved OCT. OCTA og FA kan i et begrænset omfang benyttes som diagnostisk støtteværktøjer og kan især benyttes til at identificere makulær iskæmi, som er associeret med et negativt funktionelt udfald.

Evidens:

CFP har en falsk-positiv rate på 86,6% til detektion af DME (26), og hos patienter med mistanke om DME ved CFP vil 42,1% være negative ved diagnostisk OCT (27).

### *3.4.3. – Opstart af behandling*

Hvornår opstartes behandling af DME?

I tråd med gældende anbefalinger fra Medicinrådet vil behandling for DME vanligvis indledes hos patienter med central DME og subjektivt/objektivt ( $<0,8$  Snellen) visustab, men kan overvejes hos patienter med central DME uden visuspåvirkning eller ikke-central DME.

Evidens:

Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study påviste, at behandling med central fotokoagulation medførte reduktion i moderat visustab sammenlignet med observation (12% vs. 24%) (28).

The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network netværket viste efterfølgende i et 2-års randomiseret studie, at der ikke ses forskel i visus mellem central fotokoagulation, aflibercept og observation hos patienter med central DME og visus  $\geq 0,8$  Snellen (29).

### *3.4.4. – Behandlingsregime*

Hvorledes behandles DME?

Ved central DME og subjektivt/objektivt visustab ( $<0,8$  Snellen) behandles indledningsvis med støddosis af IVI og efterfølgende behandling tilrettelagt ud fra sygdomsaktivitet i henhold til gældende retningslinjer fra Medicinrådet. Ved manglende behandlingsrespons på IVI må skift til intravitreal steroidbehandling overvejes.

Ved *central DME uden visuspåvirkning eller ikke-central DME* kan behandling med central fotokoagulation overvejes for at nedsætte risiko for progression. Ligeledes bør optimeret kontrol af blodsukker og blodtryk anbefales, da dette ofte kan overflødiggøre behandling.

#### Evidens:

Effekt af behandling med IVI er påvist i en række randomiserede kliniske studier for ranibizumab (30, 31), aflibercept (31, 32), brolucizumab (33) og faricimab (34) samt i flere danske opgørelser (35, 36), hvoraf det eksempelvis er påvist, at central fotokoagulation efter indledende IVI kan være med til at reducere det samlede behandlingsbehov (37, 38). Effekt af behandling med central fotokoagulation er dokumenteret i Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (28), og effekt af behandling med steroid implantat (dexamethason) er påvist i MEAD-studiet (39).

#### *3.4.5. – Monitorering af behandling:*

##### Hvorledes monitoreres DME under/efter behandlingsforløb?

Som det endvidere er anført af Medicinrådet monitoreres effekten af DME-behandling med løbende måling af visus, OCT og CFP. FA kan anvendes som supplement, hvis central fotokoagulation påtænkes.

#### *3.4.6. – Afslutning af behandling*

##### Hvornår kan patienter med DME afsluttes til screeningsprogram?

Som det også er anført af Medicinrådet kan behandling af DME afsluttes ved funktionel og strukturel stabilitet  $\geq 6$  måneder efter sidste behandling (hvilket ofte svarer til tre på hinanden følgende kontroller) eller ved behandlingsrefraktære forhold med manglende effekt på synsstyrken og nethindetykkelsen eller reduktion af synsstyrken til under 0,05 Snellen).

## 4 – Arbejdsgruppe

Følgende arbejdsgruppe har været nedsat af Dansk Oftalmologisk Selskab til at udarbejde aktuelle retningslinje:

- Overlæge Sara Brandi
- Overlæge Javad Hajari
- Overlæge Caroline Schmidt Laugesen
- Ledende overlæge Majbrit Lind
- Cheflæge Mette Slot Nielsen
- Overlæge Katja Schielke
- Lektor, 1. reservelæge Yousif Subhi (metodeekspert)
- Klinisk professor, ledende overlæge Jakob Grauslund (formand)

## 5 – Anvendte forkortelser

CH: Corpushæmoragi

CFP: Fundusfoto

DR: Diabetisk retinopati

DME: Diabetisk makulært ødem

FA: Fluoresceinangiografi

FVT: Fibrovaskulær traktion

IVI: Intravitreal angiostatisk injektion

NPDR: Nonproliferativ diabetisk retinopati

NV: New vessel

NVD: New vessels disc (papilproliferation)

NVE: New vessels elsewhere (retinal karproliferation som ikke udgår fra synsnerve)

OCT: Optisk koherenstomografi

OCTA: Optisk koherenstomografi angiografi

PDR: Proliferativ diabetisk retinopati

PMH: Præmakulær hæmoragi

PRP: Panretinal fotokoagulation



## Referencer

1. Grauslund J, Green A, Sjolie AK. Prevalence and 25 year incidence of proliferative retinopathy among Danish type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2009;52(9):1829-35.
2. Blindness GBD, Vision Impairment C, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease S. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Global Health*. 2021;9(2):e144-e60.
3. Grauslund J, Andersen N, Andresen J, Flesner P, Haamann P, Heegaard S, et al. Evidence-based Danish guidelines for screening of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96(8):763-9.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):977-86.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
7. Karason KT, Vo D, Grauslund J, Rasmussen ML. Comparison of different methods of retinal imaging for the screening of diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmologica*. 2022;100(2):127-35.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms: ETDRS report number 11. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):807-22.
9. Vaz-Pereira S, Morais-Sarmento T, Esteves Marques R. Optical coherence tomography features of neovascularization in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2020;6:26.
10. Namvar E, Ahmadi H, Maleki A, Nowroozzadeh MH. Sensitivity and specificity of optical coherence tomography angiography for diagnosis and classification of diabetic retinopathy; a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Ophthalmology*. 2023;11206721231167458.
11. Cai S, Liu TYA. The Role of Ultra-Widefield Fundus Imaging and Fluorescein Angiography in Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy. *Current Diabetes Reports*. 2021;21(9):30.
12. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*. 1978;85(1):82-106.
13. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *American Journal of Ophthalmology*. 1976;81(4):383-96.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766-85.
15. Sivaprasad S, Hykin P, Prevost AT, Vasconcelos J, Riddell A, Ramu J, et al. Intravitreal aflibercept compared with panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: the CLARITY non-inferiority RCT. Efficacy and Mechanism Evaluation. NIHR Journals Library, Southampton (UK) 2018.
16. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW, et al. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*. 2018;136(10):1138-48.

17. Vergmann AS, Grauslund J. Changes of visual fields in treatment of proliferative diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmologica*. 2020;98(8):763-73.
18. Vergmann AS, Nguyen TT, Lee Torp T, Kawasaki R, Wong TY, Peto T, et al. Efficacy and Side Effects of Individualized Panretinal Photocoagulation. *Ophthalmology Retina*. 2020;4(6):642-4.
19. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2*. *Archives of Ophthalmology*. 1985;103(11):1644-52.
20. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5*. *Archives of Ophthalmology*. 1990;108(7):958-64.
21. Li S, Yang Y, Zou J, Zeng J, Ding C. The efficacy and safety of intravitreal injection of Ranibizumab as pre-treatment for vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy with vitreous hemorrhage. *BMC Ophthalmology*. 2022;22(1):63.
22. Qu J, Chen X, Liu Q, Wang F, Li M, Zhou Q, et al. Prophylactic intravitreal injection of aflibercept for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy: A randomized controlled trial. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:1067670.
23. Antoszyk AN, Glassman AR, Beaulieu WT, Jampol LM, Jhaveri CD, Punjabi OS, et al. Effect of Intravitreal Aflibercept vs Vitrectomy With Panretinal Photocoagulation on Visual Acuity in Patients With Vitreous Hemorrhage From Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(23):2383-95.
24. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmology*. 2013;131(3):283-93.
25. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 1*. *Ophthalmology*. 1985;92(4):492-502.
26. Wong RL, Tsang CW, Wong DS, McGhee S, Lam CH, Lian J, et al. Are we making good use of our public resources? The false-positive rate of screening by fundus photography for diabetic macular oedema. *Hong Kong Medical Journal*. 2017;23(4):356-64.
27. Mackenzie S, Schmermer C, Charnley A, Sim D, Vikas T, Dumskyj M, et al. SDOCT imaging to identify macular pathology in patients diagnosed with diabetic maculopathy by a digital photographic retinal screening programme. *PLoS One*. 2011;6(5):e14811.
28. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1*. *Archives of Ophthalmology*. 1985;103(12):1796-806.
29. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk AN, Browning DJ, Chalam KV, et al. 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):1880-94.
30. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.

31. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-9.
32. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-85.
33. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, et al. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;238:157-72.
34. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z, 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(10326):741-55.
35. Brynskov T, Laugesen CS, Sorensen TL. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular oedema: 1-year experiences in a clinical setting. *Acta Ophthalmologica*. 2013;91(3):e243-4.
36. Lindboe JB, Schmidt Laugesen C, Sorensen TL, Brynskov T. Similar real-world two-year visual acuity gains in treatment-naive patients with diabetic macular oedema treated with a loading dose of three initial monthly injections versus less intensive regimens of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Acta Ophthalmologica*. 2021;99(7):e1248-e9.
37. Jorgensen MM, Vestergaard AH, Blindbaek SL, Peto T, Grauslund J. Functional and structural efficacy of a novel combinational therapy of aflibercept and timely focal/grid photocoagulation in diabetic macular oedema: do clinical study results compare favourably with a standard-of-care treated real-world population? *Acta Ophthalmologica*. 2022;100(8):e1624-e9.
38. Blindbaek SL, Peto T, Grauslund J. Aflibercept and navigated versus conventional laser in diabetic macular oedema: a 12-month randomized clinical trial. *Acta Ophthalmologica*. 2020;98(4):347-52.
39. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.