

# 玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜光凝治疗 DR 合并 DME 的疗效

侯力华, 王敏, 杜建英, 王芳, 张少华, 刘昊, 李小静

作者单位: (712000) 中国陕西省咸阳市第一人民医院 咸阳市眼科医院眼五科

作者简介: 侯力华, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 侯力华. houlihua1018@163.com

收稿日期: 2017-11-15 修回日期: 2018-04-09

## Efficacy of intravitreal Conbercept combined with retinal photocoagulation in the treatment of DR complicated with DME

Li-Hua Hou, Min Wang, Jian-Ying Du, Fang Wang, Shao-Hua Zhang, Hao Liu, Xiao-Jing Li

Fifth Department of Ophthalmology, Eye Hospital of Xianyang; the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Li-Hua Hou. Fifth Department of Ophthalmology, Eye Hospital of Xianyang; the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China. houlihua1018@163.com

Received: 2017-11-15 Accepted: 2018-04-09

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy of intravitreal Conbercept combined with retinal photocoagulation in treating diabetic retinopathy (DR) with diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** Prospective case study. Totally 48 patients (80 eyes) diagnosed as DR with DME randomized to combined group and laser group. Among them, there were 4 patients with 5 eyes in the moderate stage of non-proliferative DR (NPDR), 38 patients with 65 eyes in the severe stage of NPDR, and 6 cases with 10 eyes in the stage of proliferative DR (PDR). Intravitreal conbercept (IVC) and pan retinal photocoagulation (PRP) were performed in the combined group; the macular grid pattern laser photocoagulation and PRP were performed in the laser group. Best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and laser energy were tested at baseline and repeated at 1wk, 1, 3, 6, and 12mo after PRP.

• **RESULTS:** Repeated measures showed an effect of treatment in combined group. Combined group induced increased BCVA at 1wk, 1 and 3mo after PRP, and remained stable in 6 and 12mo after PRP. Laser group induced increased BCVA at 1 and 3mo after PRP, and remained stable in 1wk, 6 and 12mo after PRP. Combined group induced decreased CMT at 1wk, 1 and 3mo post

PRP, and remained stable in 6 and 12mo after PRP. Laser group induced decreased CMT at 1 and 3mo after PRP, and remained stable in 1wk, 6 and 12mo post PRP. There was no laser spot fusion was observed in the two groups during the follow-up. Laser energy in the combined group was lower than that in the laser group. No complications were observed during the follow-up.

• **CONCLUSION:** IVC and retinal photocoagulation significantly improves visual and anatomic outcomes in patients with DR complicated with DME. Long-term efficacy remains to be seen.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; diabetic macular edema; conbercept; retinal laser photocoagulation

**Citation:** Hou LH, Wang M, Du JY, et al. Efficacy of intravitreal Conbercept combined with retinal photocoagulation in the treatment of DR complicated with DME. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(5):930-933

### 摘要

**目的:** 评价玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 药物康柏西普 (conbercept) 联合视网膜光凝治疗糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 合并糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 的疗效。

**方法:** 前瞻性病例研究。选取 2015-08/2016-06 确诊的 DR 伴 DME、有完整随访记录的患者 48 例 80 眼, 其中非增殖期 DR (non-proliferative DR, NPDR) 中度者 4 例 5 眼, NPDR 重度者 38 例 65 眼, 处于增殖期 DR (proliferative DR, PDR) 者 6 例 10 眼。采用随机数字表法将患者分为联合组和激光组。联合组进行玻璃体腔注射康柏西普 (intravitreal conbercept, IVC) 和全视网膜光凝 (panretinal photocoagulation, PRP), 激光组行黄斑区格栅样光凝和 PRP。观察两组患者完成 PRP 后 1wk, 1, 3, 6, 12mo 的最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心厚度 (central macular thickness, CMT)、激光能量及术后并发症的发生情况。

**结果:** BCVA: 在各个随访时间点, 联合组治疗后各时间点 BCVA 明显优于激光组。联合组 PRP 后 1wk, 1, 3mo 视力较上次观察时间点视力提高, 6, 12mo 与上次观察时间点相比, 视力保持稳定; 激光组 PRP 后 1, 3mo 视力较上次观察时间点提高, 1wk, 6, 12mo 与上次观察时间点相比, 视力保持稳定。CMT: 在各个随访时间点, 联合组治疗后各时间点 CMT 均低于激光组。联合组 PRP 后 1wk, 1, 3mo 的 CMT 较上次观察时间点降低明显, 6, 12mo 与上次观察点相比, 保持稳定; 激光组 PRP 后 1, 3mo 的 CMT 较上次观察时间点降低, 1wk, 6, 12mo 与上次观察时间点相比, CMT

保持稳定。PRP 所用能量:两组患者在观察期间,均未发现激光光斑融合;联合组 PRP 所用激光能量明显低于激光组。两组患者均无严重并发症发生。

**结论:**玻璃体腔注射康柏西普联合 PRP 治疗非增殖期中重度和增殖期 DR 合并 DME,可有效提高患者视力,减轻视网膜水肿,长期疗效有待于进一步观察。

**关键词:**糖尿病性视网膜病变;糖尿病黄斑水肿;康柏西普;视网膜光凝

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.5.41

**引用:**侯力华,王敏,杜建英,等.玻璃体腔注射康柏西普联合视网膜光凝治疗 DR 合并 DME 的疗效.国际眼科杂志 2018;18(5):930-933

## 0 引言

糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病患者视力下降的主要原因之一<sup>[1]</sup>,可发生于糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的任何阶段。激光治疗是 DME 经典的治疗方法,但存在着自身局限性<sup>[2-3]</sup>。近年来研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是 DR 和 DME 发病机制中重要的内源性介导因子之一,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 DME 取得了较好的效果<sup>[4-5]</sup>,但随着药物浓度的降低, DME 可再次复发。有研究提示,两者联合可取得较好的效果<sup>[6]</sup>。本研究中纳入 DR 合并 DME 患者,通过观察玻璃体腔注射抗 VEGF 药物康柏西普(conbercept)联合全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP)治疗后的效果,旨在为治疗 DR 合并 DME 提供一定的临床依据。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 本研究为前瞻性研究,并经医院伦理委员会批准、获得患者知情同意。选取 2015-08/2016-06 在咸阳市眼科医院就诊,经眼底检查、荧光素眼底血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查确诊的 DR(中、重度 NPDR 及 PDR)伴 DME 的患者 70 例 112 眼,采用随机数字表法分为联合组(康柏西普玻璃体腔注射联合 PRP)和激光组(黄斑区格栅样光凝+PRP)。其中联合组 35 例 56 眼,激光组 35 例 56 眼。在 1a 的观察期间,联合组共 10 例 14 眼出组,其中 1 例 2 眼因黄斑水肿复发而再次行玻璃体腔注药(抗 VEGF 药物或曲安奈德),1 例 1 眼发生玻璃体体积血行玻璃体切割手术,有 8 例 11 眼失访;激光组共 12 例 18 眼出组,其中 4 例 6 眼因黄斑水肿未消退而行玻璃体腔注药(抗 VEGF 药,或曲安奈德),2 例 2 眼发生玻璃体体积血行玻璃体切割手术,有 6 例 10 眼失访。取有完整随访记录的患者 48 例 80 眼为研究对象,其中联合组 25 例 42 眼,男 22 眼,女 20 眼,年龄 26~69(平均 56±7.56)岁;激光组 23 例 38 眼,男 20 眼,女 18 眼,年龄 34~73(平均 57±6.43)岁。其中,处于 NPDR 中度者 4 例 5 眼, NPDR 重度者 38 例 65 眼,处于 PDR 者 6 例 10 眼。

所有患者记录糖尿病病史、行最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)检查、裂隙灯、眼压、散瞳后眼底检查、OCT 及 FFA 检查。验光后使用国际标准视力表检查 BCVA 后将结果转换为最小分辨角对数(LogMAR)视力记录。散瞳后行 OCT 检查,采用快速扫描,覆盖黄斑区 6.0mm×6.0mm 的区域。纳入标准:(1)

FFA 显示造影后期黄斑区可见荧光素渗漏与染料积存,诊断为合并 DME 的中度或重度 NPDR 或 PDR 的患者(不包括合并玻璃体积血、视网膜前出血和牵拉性视网膜脱离者);(2)OCT 检查黄斑中心凹 1mm 范围内 CMT>250μm 确诊为 DME;(3)均未行任何眼底治疗;(4)散瞳查眼底未发现其他眼底疾病;(5)无视网膜静脉阻塞、青光眼等疾病。排除标准:(1)由于白内障或玻璃体积血等原因所致屈光间质明显混浊影响观察眼底者;(2)观察期间病情发展行玻璃体切割手术;(3)观察期间行玻璃体腔再次注药(抗 VEGF 药物或曲安奈德)的病例;(4)排除单纯糖尿病黄斑水肿患者,入组者为中度或重度 NPDR、PDR 伴 DME 者;(5)糖化血红蛋白>12% 的血糖控制不佳者;(6)近 3mo 内发生心肌梗死或脑血管意外。

## 1.2 方法

**1.2.1 玻璃体腔注射康柏西普** 严格按照内眼手术规范进行。表面麻醉,开睑器开睑,于距角膜缘后 4mm 处(人工晶状体眼距角膜缘后 3.5mm 处)垂直进针,玻璃体腔缓慢注射康柏西普注射液 0.05mL(0.2mL/支),拔针后用棉签压迫进针点。妥布霉素地塞米松眼膏涂眼,一次性眼贴包扎术眼。

**1.2.2 视网膜激光光凝治疗** PRP 在 FFA 指导下采用 532nm 氩绿激光,从血管弓以外到四个象限周边部的区域,光斑直径 200~300μm,曝光时间 0.1~0.15s,能量 120~300mW,Ⅱ~Ⅲ级激光反应斑,间距 1 个光斑大小,光斑总量 1 800~2 200 个,分 3~4 次完成。黄斑区格栅样光凝采用 532nm 激光,距中心凹 500μm 以外,光斑直径 100μm,曝光时间 0.1s,光斑间隔 1 个光斑直径,采用“C”形光凝。联合组患者行玻璃体腔注射康柏西普注射液后 1wk 行 PRP,分 3~4 次完成,每两次之间间隔至少 3d;对中度 NPDR 行次全视网膜光凝(Sub-PRP),重度 NPDR 和 PDR 行 PRP。激光组患者行 PRP 及黄斑区格栅样光凝,PRP 方法同联合组;首次 PRP 时联合行黄斑区格栅样光凝。

**1.2.3 观察指标** 记录两组患者治疗前及 PRP 后 1wk,1、3、6、12mo 随访的 BCVA,并将结果转换为 LogMAR 视力;记录各观察时间点的 CMT;记录两组患者 PRP 的激光能量和术后并发症的发生情况。

统计学分析:采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,治疗前及治疗后不同时间点 BCVA 和 CMT 值的总体差异比较采用重复测量方差分析,各时间点组间差异比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用 LSD-*t* 检验。两组患者 PRP 所用能量采用独立样本 *t* 检验进行分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 术前评估** 两组患者的年龄( $t=0.692, P=0.457$ )、糖尿病病史( $t=0.322, P=0.607$ )、糖化血红蛋白水平( $t=0.097, P=0.821$ )、基线视力( $t=0.609, P=0.512$ )、IOP( $t=0.072, P=0.823$ )、CMT( $t=0.324, P=0.835$ )比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 两组患者治疗前后最佳矫正视力变化** 在各个随访时间点,随着时间的延长,两组患者治疗均有效果。经统计学分析,存在处理因素的主效应( $F_{\text{组间}}=7.439, P_{\text{组间}}=0.002$ )、时间效应( $F_{\text{时间}}=29.873, P_{\text{时间}}<0.001$ )、组间与时

表1 两组患者治疗前后 BCVA (LogMAR) 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
联合组	42	0.85±0.27	0.60±0.31	0.55±0.24	0.52±0.28	0.53±0.29	0.52±0.31
激光组	38	0.84±0.31	0.82±0.26	0.69±0.27	0.64±0.25	0.66±0.27	0.65±0.26

注:联合组:康柏西普玻璃体腔注射联合 PRP;激光组:黄斑区格栅样光凝+PRP。

表2 两组患者治疗前后 CMT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 12mo
联合组	42	449.21±76.42	284.76±124.93	268.25±91.43	250.27±87.93	260.65±84.48	258.42±78.36
激光组	38	453.28±69.14	389.48±142.39	363.34±94.29	324.31±90.28	319.94±84.67	316.84±84.67

注:联合组:康柏西普玻璃体腔注射联合 PRP;激光组:黄斑区格栅样光凝+PRP。

间的交互效应 ( $F_{交互效应} = 2.109, P_{交互效应} = 0.029$ )。联合组 PRP 后各时间点与治疗前比较,BCVA 提高(均  $P < 0.05$ ),治疗 1wk 和 1、3mo 视力较上次观察时间点视力提高(均  $P < 0.05$ ),治疗 6、12mo 与上次观察时间点相比,视力保持稳定(均  $P > 0.05$ );激光组 PRP 后 1wk 的 BCVA 与治疗前比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗 1、3、6、12mo 与治疗前比较,BCVA 提高,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ );治疗 1、3mo 视力较上次观察点提高(均  $P < 0.05$ ),治疗 1wk 和 6、12mo 与上次观察时间点相比,视力保持稳定(均  $P > 0.05$ )。组间相比,联合组在治疗后各时间点均优于激光组(均  $P < 0.05$ ,表1)。

**2.3 两组患者治疗前后黄斑中心凹厚度变化** 在各个随访时间点,随着时间的延长,两组患者治疗均有效果。经统计学分析,存在处理因素的主效益 ( $F_{组间} = 32.165, P_{组间} < 0.001$ ),时间效应 ( $F_{时间} = 1.043, P_{时间} = 0.018$ )、治疗与时间的交互效应 ( $F_{交互效应} = 56.549, P_{交互效应} < 0.001$ )。联合组 PRP 后各时间点与治疗前比较,CMT 均降低(均  $P < 0.05$ ),治疗 1wk 和 1、3mo 的 CMT 较上次观察时间点降低明显(均  $P < 0.05$ ),治疗 6、12mo 的 CMT 与上次观察时间点相比,保持稳定(均  $P > 0.05$ )。激光组 PRP 后 1wk 的 CMT 与治疗前比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗 1、3、6、12mo 与治疗前比较,CMT 均降低(均  $P < 0.05$ );治疗 1、3mo 的 CMT 较上次观察时间点降低(均  $P < 0.05$ ),治疗 1wk 和 6、12mo 与上次观察时间点相比,CMT 保持稳定(均  $P > 0.05$ )。组间相比,联合组在治疗后各时间点的 CMT 均低于激光组(均  $P < 0.05$ ,表2)。

**2.4 两组患者 PRP 所用能量比较** 两组患者在观察期间,均未发现激光光斑融合;联合组激光能量  $147.81 \pm 19.49\text{mW}$ ,明显低于激光组 ( $221.22 \pm 24.30\text{mW}$ ),差异有统计学意义 ( $t = 4.76, P < 0.01$ )。

**2.5 两组患者严重不良反应情况** 在各个时间点,两组患者 IOP 之间比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。所有联合组患者未发现与玻璃体腔注射有关的眼压升高、眼内炎、玻璃体积血等并发症;未发现与激光治疗有关的黄斑裂孔等并发症;也未发现抗 VEGF 药物相关的脑血管意外、心肌梗死和血栓栓塞性疾病等全身并发症。

### 3 讨论

DME 是糖尿病患者视力下降的主要原因,约 10% ~ 25% 的糖尿病患者存在黄斑水肿,而在 DR 较严重的患者中,合并 DME 的患者比例更高<sup>[7-8]</sup>,因而 DR 合并 DME 的治疗方法一直广受关注。早期治疗糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)认为 PRP 联合黄斑区格栅样光凝是治疗非增

殖期重度及增殖期 DR 合并 DME 的最佳方法<sup>[9-10]</sup>,但格栅样激光光凝治疗 DME 仍然存在自身局限性,能量使用不当可致视敏度降低、中心暗点等,而且在视网膜水肿的情况下进行 PRP 或黄斑区格栅样激光光凝治疗很难形成有效光斑。

近年的研究发现,促血管生成因子 VEGF-A 在 DME 的发展中起到了关键作用<sup>[11-12]</sup>,因此,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物开始应用于 DME 的治疗。研究证实,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 DME 不仅可以减轻甚至消退水肿,还可有效提高患者视力<sup>[13]</sup>。但由于 DME 发病的根本原因是全身疾病造成的视网膜缺血缺氧,抗 VEGF 药物并不能改善视网膜的缺血缺氧状态<sup>[14-15]</sup>。所以当玻璃体腔的抗 VEGF 药物浓度逐渐降低,黄斑水肿将复发,需要重复注射药物,患者经济负担较大。目前改善视网膜氧供的有效手段是视网膜激光光凝。因此,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物与 PRP 联合治疗 DME 是值得探讨的。

本研究纳入 DR 合并 DME 患者共 48 例 80 眼,分为康柏西普玻璃体腔注射联合 PRP 治疗的联合组和激光组。在两组患者 PRP 实施过程中,由于视网膜水肿增厚,激光组患者光斑反应较弱,需增加激光能量才能形成有效光斑,甚至在视网膜水肿较重时,增加激光能量和曝光时间后仍不能获得有效光斑。而联合组患者在玻璃体腔注射康柏西普后,视网膜新生血管和扩张的微血管明显收缩,视网膜水肿减轻,视网膜面呈现一种“干燥”状态,在实施激光治疗过程中,光斑反应良好。有研究通过测量两组患者 PRP 后 6mo 的视网膜电图(ERG),发现应用抗 VEGF 药物后再行激光治疗的患者较单纯行激光治疗的患者 b 波最大振幅高、振幅降低幅度小,也证实了抗 VEGF 药物在一定程度上减轻 PRP 对视网膜的损伤,具有保护视网膜的功能<sup>[6]</sup>。本研究中联合组较激光组更容易获得有效光斑,故所用激光能量明显较低。

本研究显示,联合组较激光组术后视力提高明显,黄斑区视网膜水肿减退显著。康柏西普玻璃体腔注射后消退视网膜水肿、提高视力的作用已得到认可,本次研究中 PRP 后 1wk 时联合组与激光组相比,患者的 CMT 和 BCVA 已有显著差异,康柏西普的作用快速有效。而在 12mo 的随访过程中发现,联合组患者获得了较稳定的视力维持及视网膜水肿减轻状态,这与康柏西普和 PRP 两者的协同作用有关,注射康柏西普后更易形成有效激光光凝斑及充分的 PRP,而充分有效的 PRP 又可进一步抑制 VEGF 的过多表达,降低黄斑水肿复发,维持稳定的视力。

综上所述,康柏西普玻璃体腔注射联合 PRP 治疗非

增殖期中、重度及增殖期 DR 合并 DME,两者作用互相补充。康柏西普迅速发挥作用减轻视网膜水肿,为激光治疗“铺平道路、保驾护航”,所用激光能量低,对视网膜的损伤小;充分有效的 PRP 又可进一步改善视网膜缺血、缺氧,抑制 VEGF 的过多表达,降低黄斑水肿复发率。因此,联合治疗使患者获得比单一疗法更理想的预后。但是因为本组患者研究例数较少,时间不长,对于联合治疗的疗效需要大样本的多中心研究进一步证明。

#### 参考文献

- 1 Das R, Kerr R, Chakravarthy U. Dyslipidemia and diabetic macular edema: a systematic review and Meta-Analysis. *Ophthalmology* 2015; 122(9):1820-1827
- 2 Agarwal A, Afridi R, Hassan M. Noveltherapiesin development for diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2015;15(10):74-86
- 3 Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658-1665
- 4 Tripathy K, Sharma YR, Karthikeya R, et al. Recent advances in management of diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rev* 2015;11(2):79-97
- 5 Ferraz DA, Vasquez LM, Preti RC, et al. A randomized controlled trial of panretinal photocoagulation with and without intravitreal ranibizumab in treatment-naive eyes with non-high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2015;35(2):280-287
- 6 陈静, 赖铭莹, 罗恒, 等. 抗 VEGF 药物联合激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿观察研究. *中国实用眼科杂志* 2014;32(6):693-697
- 7 Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015;2:17

- 8 Gallego-Pinazo R, Suelves-Cogollos AM, Dolz-Marco R, et al. Macular laser photocoagulation guided by spectral domain optical coherence tomography versus fluorescein angiography for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2011;5:613-617
- 9 Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, et al. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina* 2008;28(7):919-930
- 10 Romero-Aroca P, Reyes-Torres J, Baget-Bernaldiz M, et al. Laser treatment for diabetic macular edema in the 21<sup>st</sup> century. *Curr Diabetes Rev* 2014;10(2):100-112
- 11 Hoeh AE, Ach T, Schaal KB, et al. Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(12):1635-1641
- 12 Arimura N, Otsuka H, Yamakiri K, et al. Vitreous mediators after intravitreal bevacizumab or triamcinolone acetonide in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2009;116(5):921-926
- 13 Ehrlich R, Dan I, Deitch I, et al. The Effectiveness of Intravitreal ranibizumab in patients with diabetic macular edema who have failed to respond to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmologica* 2016;235(3):133-136
- 14 Shrestha A, Khadka D, Karmacharya A, et al. Is laser photocoagulation still effective in diabetic macular edema? Assessment with optical coherence tomography in Nepal. *Int J Ophthalmol* 2012;5(2):217-221
- 15 Berger A, Sheidow T, Cruess AF. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Can J Ophthalmol* 2015;50(3):209-216