



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Revisión

Uso off-label de bevacizumab intravítreo en retinopatía del prematuro severa



L.E. Alba*, R.A. Zaldua y R.A. Masini

Servicio de Oftalmopediatría, Instituto Oftalmológico Argentino, IOFA, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de julio de 2011

Aceptado el 30 de septiembre de 2014

On-line el 15 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Lexemas

Bevacizumab

Retinopatía del prematuro

VEFG

Anti-VEGF

Tratamiento

RESUMEN

Objetivo: Examinar la calidad de la evidencia y variabilidad en el uso off-label de bevacizumab intravítreo en retinopatía del prematuro (ROP).

Métodos: Se realizó una revisión amplia en Pubmed, Cochrane, Medline, utilizando las palabras factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), retinopatía del prematuro, tratamiento y bevacizumab.

Resultados: Se encontraron publicados casos y series de casos, revisiones, una revisión sistemática y un ensayo clínico controlado y aleatorizado sobre uso de bevacizumab intravítreo en ROP severa, como monoterapia o combinado con láser o vitrectomía.

Conclusiones: Aunque los resultados de la revisión han mostrado que la inyección intravítrea de bevacizumab es promisoría para el tratamiento de la ROP estadio 3+ en zona I o la ROP agresiva posterior, aún permanecen inciertas algunas cuestiones fundamentales como dosis máxima aceptada para prematuros, riesgo de efectos colaterales sistémicos y oculares a largo plazo, eficacia y bioactividad en un niño en desarrollo. En los reportes no hubo diferencias significativas en la tasa de recurrencia entre el tratamiento con bevacizumab intravítreo como monoterapia y tratamiento láser para el estadio 3 en zona II; este último es la mejor opción por seguridad y efectividad a largo plazo. En los estadios 1 y 2 de ROP no está indicado el tratamiento con bevacizumab intravítreo porque el riesgo de pérdida visual severa es bajo y el VEGF es necesario para el desarrollo de los vasos normales de la retina. Por otra parte, en estadios 4 y 5 debería ser contraindicado el uso de bevacizumab intravítreo porque acelera el desprendimiento de retina traccional.

© 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Off-label use of intravitreal bevacizumab for severe retinopathy of prematurity

ABSTRACT

Objective: To examine the quality of evidence and the variability in the off-label use of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity (ROP).

Keywords:

Bevacizumab

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lauraalba@gmail.com (L.E. Alba).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2014.09.011>

0365-6691/© 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Retinopathy of prematurity
VEFG
Anti-VEGF
Treatment

Methods: A wide review of the literature was performed using Pubmed, Medline, and Cochrane database, using the words vascular endothelial growth factor (VEGF), retinopathy of prematurity, treatment and bevacizumab.

Results: Case reports, case series, reviews, one systematic review and one randomized controlled trial were found on the use of intravitreal bevacizumab in severe ROP, as monotherapy or combined with laser and/or vitrectomy.

Conclusions: The results shown on the use of intravitreal bevacizumab in ROP stage 3+ in zone I or in aggressive posterior ROP are promising. However, uncertainty remains regarding its maximum tolerable dose in the neonatal group, its ocular and systemic safety profile, or its efficacy and bioactivity in a developing child. This report found no significant differences in the recurrence rates of ROP stage 3+ in zone II in patients treated with intravitreal bevacizumab monotherapy in comparison to laser, although the latter is the best option due to long-term safety and efficacy. The use of intravitreal bevacizumab is not indicated in stages 1 and 2 of ROP as the risk of severe visual loss is low and VEGF is necessary for normal retinal vessel development. On the other hand, the use of intravitreal bevacizumab would be contraindicated in stages 4 and 5 because the retinal detachment is accelerated.

© 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa progresiva que continúa siendo la mayor causa de pérdida visual severa en niños de todo el mundo, por tracción de la mácula o desprendimiento de retina^{1,2}. La incidencia de ROP se ha incrementado globalmente debido al avance en los cuidados de los prematuros de muy bajo peso. En una reciente revisión sobre la incidencia de ROP³, la incidencia de toda la ROP fue del 60% en los niños de menos de 1.500 g de peso, en países desarrollados. La mayoría de los casos de ROP se resuelve espontáneamente; no obstante, los casos severos requieren tratamiento para evitar la ceguera. Mayor número de prematuros sobreviven también en países en vías de desarrollo; sin embargo, el incremento de la incidencia de ceguera por ROP es causado por una demora en la indicación del tratamiento oportuno.

Actualmente se han publicados varios trabajos alentadores sobre el uso *off-label* de bevacizumab intravítreo en neonatos con ROP severa⁴⁻¹⁵, luego de que las ciencias básicas implicaran al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en la patogenia de la enfermedad¹⁶⁻²⁰ y de que fuera usado con éxito en la retinopatía diabética proliferativa²¹ y en la degeneración macular relacionada con la edad²².

De esta manera, en la ROP la aplicación de bevacizumab intravítreo ha sido realizada como monoterapia²³⁻²⁷ o como suplemento del tratamiento con láser o procedimientos quirúrgicos^{28,29}; no obstante, existen muchas controversias al respecto^{14,30}.

El objetivo del presente estudio es revisar, analizar y sintetizar los trabajos clínicos sobre uso de bevacizumab intravítreo en el tratamiento de ROP severa, a fin buscar las mejores evidencias.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda amplia en Pubmed, The Cochrane database y Medline utilizando las siguientes palabras

(o combinaciones de palabras): factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), retinopatía del prematuro, tratamiento y bevacizumab.

Resultados

Se han encontrado publicados reportes de casos, estudios retrospectivos, series de casos prospectivas, revisiones, una revisión sistemática y un ensayo clínico controlado y aleatorizado sobre retinopatía del prematuro con estadios 1, 3, 4 y 5 de ROP tratados con bevacizumab intravítreo, como monoterapia o combinado con láser o vitrectomía.

Discusión

Factores angiogénicos y patogenia de la retinopatía del prematuro

El proceso patológico de la ROP tiene 2 fases. La primera, inducida por oxígeno, consta de vasoconstricción y obliteración vascular³¹, y ocurre entre las 22 y 30 semanas de edad posmenstrual. En la segunda, hipóxica, la retina no perfundida produce factores angiogénicos que causan el desarrollo de neovasos, desde la semana 31 a la 44 de edad posmenstrual³².

El VEGF es una citocina angiogénica fundamental en ambas fases. En la retina normal en desarrollo este factor se libera en respuesta a la demanda de oxígeno de la neurorretina, favoreciendo el desarrollo de la vasculatura normal hacia la periferia. En la primera fase por la hiperoxia relativa comparada con la hipoxia intrauterina, disminuyen los niveles de VEGF. Y en la segunda, por la hipoxia aumenta el nivel de VEGF, causando el desarrollo de neovasos desde la retina hacia el vítreo con proliferación fibrovascular^{33,34}.

En la mayoría de las formas severas de ROP los cambios vasculares incluyen dilatación y tortuosidad anormal de los vasos retinianos, que es el sello de la enfermedad plus³⁵. La severidad de la enfermedad plus aumenta con el

tiempo y se podría correlacionar con la proliferación de células endoteliales³⁶.

Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal completo, de 149 kD, que se une al VEGF impidiendo que este se una a su receptor. La inyección intravítrea de moléculas anti-VEGF ha demostrado en modelos animales disminuir significativamente la actividad neovascular^{16-20,37,38}.

La Food and Drug Administration aprobó el uso de bevacizumab intravenoso en 2004 para tratamiento de cáncer de colorrectal con metástasis, el fármaco trabaja reduciendo el tamaño y el número de los neovasos de las metástasis³⁹.

Fue usado, aunque no está aprobado, para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad²¹, la retinopatía diabética proliferativa²² y la retinopatía del prematuro severa^{23,40-43}.

Aún permanecen inciertas algunas cuestiones con respecto al uso de bevacizumab intravítreo en ROP severa como efectos sistémicos, dosis, frecuencia, tiempo adecuado de administración y terapias adjuntas⁴⁴. Existe considerable variabilidad entre lo publicado⁴⁵.

Eficacia de bevacizumab intravítreo en la retinopatía del prematuro

La ROP agresiva posterior se caracteriza por ser severa, localizada en las zonas I o II posterior y por su rápida progresión⁴⁶⁻⁵⁰. Aunque el tratamiento con láser ha sido propuesto en el estudio Early Treatment for ROP (ETROP)⁴⁶, los resultados vistos fueron pobres^{31,36} debido a que, según ha sido reportado en varios ensayos clínicos^{49,50}, tiene mayor índice de recurrencias.

Mintz-Hittner et al. del Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity cooperative group⁵¹ (BEAT-ROP) realizaron un trabajo prospectivo, controlado, multicéntrico y aleatorizado para evaluar la eficacia del bevacizumab intravítreo como monoterapia en el tratamiento de la ROP estadio 3 en zonas I y II con plus. Un total de 150 niños fueron aleatorizados, asignándoseles láser convencional o bevacizumab intravítreo (0,625 mg en 0,025 ml de solución) bilateral. El resultado que controlaron fue la recurrencia de ROP en uno o ambos ojos, que requiriera retratamiento, antes de la semana 54 de edad posmenstrual. Llegaron a la conclusión de que el bevacizumab intravítreo como monoterapia, comparado con el láser convencional en niños con ROP 3+, mostró un significativo beneficio en la zona I pero no en la zona II. La tasa de recurrencia para la zona I fue de 42% para láser y de 6% para bevacizumab; en la zona II no hubo diferencias significativas. El desarrollo de los vasos hacia la periferia continuó luego de la inyección intravítrea de bevacizumab, no así con el tratamiento con láser. Ellos reconocen que el trabajo es muy pequeño para garantizar seguridad; reportan que no observaron efectos sistémicos o locales atribuibles a la inyección intravítrea de bevacizumab, pero el tiempo de seguimiento fue corto.

Aunque numerosos autores han publicado su experiencia utilizando bevacizumab intravítreo, hasta el momento de escribir este trabajo se ha encontrado solo

un ensayo clínico controlado y aleatorizado realizado por el BEAT-ROP^{40-43,52}.

Si bien ha sido publicado un trabajo utilizando bevacizumab intravítreo en estadio 1 de ROP⁵³, numerosos autores han reportado que, si se indica bevacizumab intravítreo de manera temprana, este interfiere con el desarrollo de la vascularización normal³⁴.

Cuando el bevacizumab es administrado tardíamente, en los estadios 4 y 5, se acelera la contracción de membranas, causando rápido desprendimiento de retina⁵⁴.

Xu et al.⁵⁵ recomiendan la inyección intravítrea de bevacizumab previa a la vitrectomía porque reduce efectivamente la actividad neovascular en la ROP estadio 4 y facilita la vitrectomía de la pars plicata.

Efectos adversos y complicaciones a largo plazo

Está bien comprobado que el bevacizumab intravítreo llega a circulación sistémica⁵⁶ y permanece en la sangre por más de 8 semanas⁵⁷. En un estudio fue reportado que, luego de la tercera inyección intravítrea, disminuye en más de 42% el VEGF circulante⁵⁸.

Es importante destacar que el prematuro, a diferencia del adulto, tiene angiogénesis normal, fundamental en la organogénesis, osteogénesis y en el desarrollo del sistema nervioso central^{41,59}. La angiogénesis durante el crecimiento y desarrollo embriológicos requiere VEGF; sin su presencia se produce la muerte en los tejidos⁶⁰. Por lo tanto, deben ser considerados posibles efectos adversos en los órganos en desarrollo que dependen de VEGF, como riñón, cerebro, pulmones y otros^{61,62}.

El bloqueo posnatal de VEGF resulta en una inhibición del crecimiento, incrementando la mortalidad debido a falla renal, y en deterioro en el desarrollo de los órganos^{63,64}, mientras que el bloqueo experimental en primates jóvenes causa falla ovárica y detención del crecimiento por alteración de los condrocitos de las placas de crecimiento epifisiario⁶⁵. Con el uso de bevacizumab intravítreo se ha reportado un riesgo aumentado de hipertensión arterial y eventos tromboembólicos⁶⁶, como infarto de miocardio y de accidente cerebro-vascular⁵³.

El grupo BEAT-ROP no observó ningún efecto colateral ocular ni sistémico, pero ellos admitieron que el trabajo fue demasiado pequeño para abordar cuestiones sobre seguridad⁶⁷.

Han sido publicados numerosos reportes de casos con complicaciones oculares tales como isquemia coroidea⁶⁸, desprendimiento de retina exudativo⁶⁹, membrana de tracción fibrosa y desprendimiento de retina traccional en las arcadas vasculares mayores, luego de una regresión en la actividad neovascular⁷⁰⁻⁷². Jalali et al.⁷³ describieron serias complicaciones utilizando bevacizumab intravítreo como terapia adjunta a láser o cirugía, que incluyeron agujero macular, desgarros retinianos que causaron desprendimiento de retina regmatógeno, atenuación vascular bilateral, exudación perivascular, atrofia óptica y progresión a estadio 5 con desprendimiento de retina bilateral en un caso en que se perdió el seguimiento; un prematuro presentó disfunción hepática y gran rotura coroidea en un ojo.

Dosis y localización de la inyección intravítrea de bevacizumab

Con respecto a las dosis por ojo hay mucha variabilidad entre los trabajos publicados⁷⁴: 0,75 mg⁵⁶; 0,625 mg en 0,025 ml⁵¹; 0,4 mg⁷²; 0,375 mg^{75,76}; 0,25 mg⁷⁷.

En un reciente editorial en *Ophthalmology* fue cuestionada la localización de la inyección intravítrea de bevacizumab 2,5 mm posterior al limbo en el estudio del BEAT-ROP, advirtiendo que en los prematuros la inyección en la pars plana no debería ser mayor a 1,5-2,0 mm posterior al limbo, porque de lo contrario estaría atravesando todo el espesor de la retina⁷⁸.

Tiempo de recurrencia

Hay gran diferencia entre el tiempo de recurrencia de los pacientes tratados con láser y los que fueron tratados con bevacizumab intravítreo: fue de 16 + -4,6 semanas para bevacizumab y de 6,2 ± 5,7 semanas para láser⁵⁴. El promedio entre el tratamiento inicial y el requerimiento de retratamiento fue 14,4 semanas, con un mínimo de 4 y un máximo de 35 semanas⁷⁹. Un cuidadoso seguimiento y por tiempo más prolongado debe ser realizado en los pacientes tratados con bevacizumab intravítreo. El seguimiento debe ser estrecho por lo menos durante 9 meses, aun cuando se observe regresión de la ROP, debido al riesgo de desarrollo de desprendimiento de retina traccional⁷².

Tahija et al.⁸⁰ recomendaron tener precaución debido a que, aunque el bevacizumab intravítreo puede ser efectivo en causar la resolución en las zonas I y II posterior, la retina periférica permanece avascular aún por años; por lo que sería prudente realizar seguimiento con retinofluoresceinografía, la cual demostró ser segura en neonatos^{81,82}. Henaine-Berra et al.⁸³ advirtieron que en algunos pacientes los vasos retinianos en la extrema periferia pueden nunca desarrollarse, los pacientes con estos hallazgos no presentaron neovascularización patológica.

Refracción

Harder et al.⁸⁴ publicaron que los ojos tratados con bevacizumab intravítreo presentan menos miopización y astigmatismo que aquellos que recibieron tratamiento con láser, pero los pacientes tuvieron solo un año de seguimiento. Por el contrario Tseng et al.⁸⁵ reportaron grandes vicios de refracción producidos probablemente por la inyección intravítrea de bevacizumab en pacientes prematuros con ROP.

Aunque los resultados de la revisión han mostrado que la inyección intravítrea de bevacizumab es promisoriosa para el tratamiento de la ROP estadio 3+ en zona I o la ROP agresiva posterior, aún permanecen inciertas algunas cuestiones fundamentales como dosis máxima aceptada para prematuros, riesgo de efectos colaterales sistémicos y oculares a largo plazo, eficacia y bioactividad en un niño en desarrollo.

En los reportes no hubo diferencias significativas en la tasa de recurrencia entre el tratamiento con bevacizumab intravítreo como monoterapia y tratamiento láser para el estadio 3 en zona II; este último es la mejor opción terapéutica por su seguridad y efectividad a largo plazo.

En los estadios 1 y 2 de ROP no está indicado el tratamiento con bevacizumab intravítreo porque el riesgo de pérdida visual severa es bajo y el VEGF es necesario para el desarrollo de los vasos normales de la retina.

Por otra parte, en estadios 4 y 5 debería ser contraindicado el uso de bevacizumab intravítreo porque acelera el desprendimiento de retina traccional.

Si bien hay algunos reportes sobre uso de bevacizumab intravítreo asociado a tratamiento con láser y a vitrectomía, no hay ensayos clínicos controlados sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Mintz-Hitner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor. *Early Hum Dev.* 2012;88:937-41.
- Wani VB, Kumar N, Sabti K, Raizada S, Rashwan N, Shukkur MM, et al. Results of screening for retinopathy of prematurity in a large nursery in Kuwait: Incidence and risk factors. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58:204-8.
- Zin A, Gole GA. Retinopathy of prematurity-incidence today. *Clin Perinatol.* 2013;40:185-200.
- Azad R, Chandra P. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55:319.
- Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;45:1727-30.
- Mintz-Hitner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone 2. *Retina.* 2008;28:831-8.
- Quiroz-Mercado H, Martinez Castellanos M, Hernandez-Rojas M, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2008;28:S19-25.
- Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2007;38:233-7.
- Kusaka S, Shima C, Wada K, Arahori H, Shimojyo H, Sato T, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: A pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1450-5.
- Flavahan PW, Lavy TE, Wykes W. Intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: A case report. *Scott Med J.* 2013;58:30-2.
- Goldman DR, Bauml CR. Dramatic regression of persistent tunica vasculosa lentis associated with retinopathy of prematurity following treatment with intravitreal bevacizumab. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2013;50.
- Wallace DK, Wu KY. Current and future trends in treatment of severe retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol.* 2013;40:297-310.
- Lad EM, Nguyen TC, Marton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:320-5. Erratum *Br J Ophthalmol* 2010 94 1268.

14. Voormann AJ. DOG (German Ophthalmological Society): Retinopathy of prematurity best possible treatment. Antibody therapy - only advisable in certain cases. *Kinderkrankenschwester*. 2012;31:237.
15. Beaulieu MJ. Bevacizumab (avastin) for the treatment of retinopathy of prematurity. *Neonatal Netw*. 2012;31:242–7.
16. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, D'Amato SKR, Sullivan R, D'Amore PA. Oxygen-induced rethinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:101–11.
17. Alon T, Hemo I, Itin A, Peer J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*. 1995;1:1024–8.
18. Fusco MA, Portes AL, Allodi S, Moraes HV Jr, Monteiro ML, Miguel NC. Reduced occurrence of programmed cell death and gliosis in the retinas of juvenile rabbits after short-term treatment with intravitreal bevacizumab. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:61–7.
19. Rabinowitz R, Priel A, Rosner M, Pri-Chen S, Spierer A. Retinal function and morphology in rabbit after intravitreal injection of VEGF inhibitors. *Curr Eye Res*. 2012;37:399–407.
20. Rabinowitz R, Lövestam MA, Rosner M, Pri-Chen S, Spierer A. Avastin treatment reduces retinal neovascularization in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res*. 2012;37:624–9.
21. Arevalo JF, Garcia-Amaris RA. Intravitreal bevacizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5:39–46.
22. Schouten JS, la Heij EC, Webers CA, Lundqvist IJ, Hendrikse F. A systematic review on the effect of bevacizumab age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1–11.
23. Choovuthakom J, Ubonrat K. Intravitreal bevacizumab injection in advanced retinopathy of prematurity. *J Med Assoc Thai*. 2012;95 Suppl 4:S70–5.
24. Şahin A, Şahin M, Cingü AK, Çınar Y, Türkçü FM, Yüksel H, et al. Intravitreal bevacizumab monotherapy for retinopathy of prematurity. *Pediatr Int*. 2013;55:599–603.
25. Bancalari MA, Schade YR, Peña ZR, Pavez PN. Intravitreal bevacizumab as single drug therapy for retinopathy of prematurity in 12 patients. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112:160–3.
26. Spandau U, Tomic Z, Ewald U, Larsson E, Akerblom H, Holmström G. Time to consider a new treatment protocol for aggressive posterior retinopathy of prematurity? O'Keefe M, Lanigan B, Long VW. Outcomes of zona I retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:170–5.
27. Mintz-Hittner HA. Intravitreal pegaptanib as adjunctive treatment for stage 3+ ROP shown to be effective in a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22:685–6.
28. Kim J, Kim SJ, Chang YS, Park WS. Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone I retinopathy of prematurity. *Retina*. 2014;34:77–82.
29. Dani C, Frosini S, Fortunato P, Bertini G, Pratesi S, Pollazzi L, et al. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity as first line or rescue therapy with focal laser treatment. A case series. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:170–5.
30. Patel RD, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ. Significant treatment failure with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:801–2.
31. Monika M, Katarzyna KK, Leszek K. Present-day conservative treatment retinopathy of prematurity. *Klin Oczna*. 2013;115:65–8.
32. Smith LE. Through the eyes of the child: Understanding retinopathy of prematurity through ROP: The Fiedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5177–82.
33. Criotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:471–9.
34. Witmer AN, Vrensen GF, van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22:1–29.
35. Slidsborg C, Forman JL, Fielder AR, Crafoord S, Baggesen K, Bangsgaard R, et al. Experts do not agree when to treat retinopathy of prematurity based on plus disease. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:549–53.
36. Guaquil VH1, Hewing NJ, Chiang MF, Rosenblatt MI, Chan RV, Blobel CP. A murine model for retinopathy of prematurity identifies endothelial cell proliferation as a potential mechanism for plus disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:5294–302.
37. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:10457–61.
38. Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Folley E, Webb R, Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:4851–6.
39. Saeed MU, Gkaragkani E, Ali K. Emerging roles for antiangiogenesis factors in management of ocular disease. *Clin Ophthalmol*. 2013;6:533–43.
40. Atrata R, Senková K, Holousová M, Krejčírová I, Dolezel Z, Borek I. Effect of intravitreal pegaptanib or bevacizumab and laser treatment of threshold retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II-four years results. *Cesk Slov Oftalmol*. 2012 Feb;68:29–36.
41. Micieli JA, Surkont M, Smiyh AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:536–43.
42. Martinez-Castellanos Schwartz S, Hernandez-Rojas ML, Kon-Jara VA, García-Aguirre G, Guerrero-Naranjo JL, et al. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina*. 2013;33:329–38.
43. Wu WC, Kuo HK, Yang CM, Lai CC, Chen SN. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:150–8.
44. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido SJ, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007;114:855–9.
45. Mititelu M, Chaudhary KM, Liberman RM. An evidence-based meta-analysis of vascular endothelial growth factor inhibition in pediatric retinal diseases: Part 1. Retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;49:332–40.
46. Katz X, Kychenthal A, Dorta P. Zone I retinopathy of prematurity. *J Aapos*. 2000;4:373–6.
47. Good WV, Hardy RJ. The multicenter study of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP). *Ophthalmology*. 2001;108:1013–4.
48. Drenser KA, Trese MT, Capone A Jr. Aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Retina*. 2010;30 4 Suppl:S37–40.
49. Azuma N, Ishikawa K, Hama Y, Hiraoka M, Suzuki Y, Nishina S. Early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:636.
50. Vinekar A, Trese MT, Capone A Jr. Evolution of retinal detachment in posterior retinopathy of prematurity: Impact on treatment approach. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:548–55.

51. Mintz-Hitner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Eng J Med.* 2011;364:603-15.
52. Lalwani GA, Berrocal AM, Murria TG, Buch M, Cardone S, Hess D, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina.* 2008;28:s13-8 (Erratum) *Retina* 2009; 29:127.
53. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2010;30 4 Suppl:S24-31.
54. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:1061-3.
55. Xu Y, Zhang Q, Kang X, Zhu Y, Li J, Chen Y, et al. Acta Ophthalmol. Early vitreoretinal surgery on vascularly active stage 4 retinopathy of prematurity through the preoperative intravitreal bevacizumab injection. 2013;91:e304-10, doi: 10.1111/aos.12055. Epub 2013 May 7.
56. Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima C, et al. Serum concentration of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:327-33.
57. Hard AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment-a review. *Acta Paediatr.* 2011;52:3-11527.
58. Carneiro AM, Costa R, Falcão MS, Barthelmes D, Mendonça LS, Fonseca SL, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:e25-30.
59. Haigh JJ. Role of VEGF in organogenesis. *Organogenesis.* 2008;4:247-56.
60. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O'Shea KS, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature.* 1996;380:439-42.
61. Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N England J Med.* 2011;364:677-8.
62. Fleck BW. Management of retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F454-6.
63. Gerber HP, Hillan KJ, Ryan AM, Kowalski J, Keller GA, Rangell L, et al. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. *Development.* 1999;126:1149-59.
64. Kitamoto Y, Tokunaga H, Tomita K. Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development: Glomerulogenesis and nephrogenesis. *J Clin Invest.* 1997;99:2351-7.
65. Ryan AM, Eppler DB, Hagler KE, Bruner RH, Thomford PJ, Hall RL, et al. Preclinical safety evaluation of rhuMabVEGF, an antiangiogenic humanized monoclonal antibody. *Toxicol Pathol.* 1999;27:78-86.
66. Michael W, Stewart MD. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *May Clin Proc.* 2012;87:77-88.
67. Raizada S, Kandari JA, Sabti KA. Will the BEAT-ROP Study results really beat ROP? *Invest OphthalmolVis Sci.* 2011;52:9288-9.
68. Chablani J, Rani PK, Balakrishnan D, Jalali S. Choroidal ischemia secondary to a single IVB injection for the treatment of AP-ROP could be an unusual complication which raises the concern of its use as a monotherapy in neonates. *Semin Ophthalmol.* 2013.
69. Ittiara S, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ. Exudative retinopathy and detachment: A late reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab. *J AAPOS.* 2013;17:323-5.
70. Lee BJ, Kim JH, Heo H, Yu YS. Delayed onset atypical vitreoretinal traction band formation after an intravitreal injection of bevacizumab in stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2012;26:903-9.
71. Sun HJ, Choi KS, Lee SJ. Adjunctive effect of intravitreal bevacizumab prior to lens-sparing vitrectomy in aggressive posterior retinopathy of prematurity: A case report. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:476-80.
72. Zepeda-Romero LC, Liera-Garcia JA, Gutierrez-Padilla JA, Valtierra-Santiago CI, Cardenas-Llamas LJ. Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2010;24:931-3.
73. Jalali S, Balakrishnan D, Zeynalova Z, Padhi TR, Rani PK. Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. The Indian twin cities retinopathy of prematurity screening database. Report number 5. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F327-33.
74. Spandau U. What is the optimal dosage for intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity? *Acta Ophthalmol.* 2012.
75. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2013.
76. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC, et al. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27:623-7.
77. Kuniyoshi K, Sugioka K, Sakuramoto H, Kusaka S, Wada N, Shimomura Y. Intravitreal injection of bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol.* 2014.
78. Moshfeghi DM, Berrocal AM. Retinopathy of prematurity in the time of bevacizumab: Incorporating the BEAT-ROP results into clinical practice. *Ophthalmology.* 2011;118: 1227-8.
79. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol.* 2012;130: 1000-6.
80. Tahija SG1, Hersetyati R, Lam GC, Kusaka S, McMenamin PG. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:507-12.
81. Ng EY, Lanigan B, O'Keefe M. Fundus fluorescein angiography in the screening for and management of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2006;43:85-90.
82. Wagner RS. Fundus fluorescein angiography in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2006;43:78.
83. Henaine-Berra A, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H2, Martinez-Castellanos MA. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti-VEGF therapy. *J AAPOS.* 2014;18:120-3.
84. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Early refractive outcome after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:800-1.
85. Tseng CC, Chen SN, Hwang JF, Lin CJ. Different refractive errors in triplets with retinopathy of prematurity treated with bevacizumab. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2012;49:e41-3.