

# ROP'ta Güncel Tedavi

## *Actual Treatment for ROP*

İmren AKKOYUN<sup>1</sup>

1- Başkent Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Göz Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi - Received: 22.02.2017

Kabul Tarihi - Accepted : 28.02.2017

Ret-Vit Özel Sayı 2017;25: 38-43

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

E-mail: retina95akk@yahoo.com

Phone: 0537 613 3848

### ÖZ

Prematüre retinopatisi (Prematüre retinopatisi= retinopathy of pramaturity = ROP) prematüre bebeklerde görülen, gelişmekte olan retina vasküler yapılanmasında patolojik gelişim ile seyreden ve prematüre doğmuş bebeklerde görme kaybına neden olan vasküler hastalıktır. Günümüzde ROP tedavisinde altın standart olan lazer fotokoagülasyon tedavisi sınırlı etkili kalabilmektedir ve uzun vadede başarılı tedaviye rağmen geç komplikasyonlar gelişebilmektedir. Prematüre retinopatisinin evresine uygun patofizyolojisinden yola çıkarak daha az destrüktif ve bugüne kadar kullanılan tedavi yöntemlerinden daha güvenilir tedavi yöntemleri aranmakta ve geliştirilmektedir. Anti-VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) tedavisi umut vaad edicidir. İntravitreal anti-VEGF tedavisinin özellikle agresif posterior-ROP (AP-ROP) ve Zon-I olgularında nüks riskini azaltarak, perifer retinal vasküler yapılanmaya olanak sağlayarak daha efektif tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir. Anti-VEGF tedavisi veya anti-VEGF ile laser tedavisinin kombinasyonunun tedavi şemasında birbirine üstünlüğü ve özellikle anti-VEGF sonrası uzun dönem takiplerde fundus fluoresein anjiografinin yeri henüz kesinleşmemiştir ve prospektif randomize çalışmalarda ROP için güncelleştirilmiş tedavi ve takip protokolü algoritması geliştirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** ROP, laserfotokoagülasyon, anti-VEGF;

### ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is the major cause of visual impairment and blindness in premature neonates. ROP is a complex multifactorial disease with microvascular degeneration at different stages followed by neovascularisation and some cases resulting in retinal detachment. Current standart ablative therapy, like laser photocoagulation for proliferative ROP have limitations and patients can stil have long-term complications despite successful treatment. Based on knowledge on ROP patophysiology new treatment modalities are developing. Intravitreal anti-VEGF therapy has been proven to be more effective in terms of lowering recurrence, rates al-

lowing growth of the peripheral retina, and diminishing the incidence of retinal detachment when proliferative ROP was diagnosed, more particularly in Zon-I- ROP and AP-ROP. Whether anti-VEGF plus laser are better options than any of these therapies separately remains a subject of discussion. First results of intravitreal anti-VEGF therapy using anti-VEGF are promising. The importance of fluorescein angiography in long term-follow up after intravitreal anti-VEGF injection has be clarified. All efforts should be investigated in developing new therapy modalities including management algorithm in current ROP treatment.

**Key words:** ROP, laserphotocoagulation, anti-VEGF

## GİRİŞ

Prematüre retinopatisi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağının önemli körlük nedenidir. Amerika Birleşik Devletlerinde ROP'a bağlı körlük insidansı %14 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %20 olarak verilmektedir.<sup>1</sup> ROP uluslararası geçerli kriterlere göre taranmaktadır ve sınıflandırılmaktadır.<sup>2, 3</sup> ROP tedavisinde ETROP kriterlerine göre Tip-I-ROP tanısı alan olgularda lazer fotokoagülasyon (LK) halen altın standart kabul edilmektedir.<sup>4</sup> ETROP kriterlerine göre LK uygulandığında olumsuz sonuç oranı %9.1 olarak verilmektedir. Ancak Zon-I olgularında ve AP-ROP olgularında farklı çalışma gruplarının sonuçları incelendiğinde olumsuz sonuç oranının, bu olguların retina dekolmanı ile sonuçlanmasının daha yüksek (%17-50) olduğu ve bu olgularda mevcut olan destrüktif tedavi yöntemlerinin tatmin edici olmadığı görülmektedir.<sup>4, 5, 6</sup>

## ROP'ta Güncel Tedavi

ROP uluslararası geçerli kriterlere göre taranmaktadır ve sınıflandırılmaktadır.<sup>2, 3</sup> ROP tedavisinde ETROP kriterlerine göre Tip-I ROP tanısı alan olgularda laserfotokoagülasyon tedavisi (LK) halen altın standart kabul edilmektedir.<sup>4</sup> ETROP kriterlerine göre LK uygulandığında olumsuz sonuç oranı %9.1 olarak verilmektedir. Ancak Zon-I olgularında ve AP-ROP olgularında farklı çalışma gruplarının sonuçları incelen-

diğinde olumsuz sonuç oranının, bu olguların retina dekolmanı (RD) ile sonuçlanma oranının daha yüksek (%17-50) olduğu ve bu olgularda mevcut olan destrüktif tedavi yöntemlerinin tatmin edici olmadığı görülmektedir. Panda ve arkadaşlarının çalışmasında AP-ROP olgularında laser sonrası %50 oranında dekolman olduğu bildirilmektedir.<sup>7</sup> Sanghi ve Drenser AP-ROP olgularında LK sonrası sırası ile % 17 ve % 18 RD bildirmişlerdir.<sup>8, 9</sup>

Bu nedenle Zon-I ve AP-ROP olgularında yeni ve etkili olan anti-VEGF intravitreal enjeksiyon tedavi seçeneği üzerinde durulmaktadır. BEAT-ROP çalışması intravitreal anti-VEGF tedavisi için yol gösterici olmuştur.<sup>10</sup> Bu çalışmada Zon-I veya Zon-II posterior Evre3+ (Evre 3 plus) tanısı olan olgular bilateral monoterapi intravitreal Bevacizumab (IVB) (0.625 mg/0.025ml) alan veya konvansiyonel LK tedavisi alan gruba randomize edilmiştir. Toplam nüks oranı LK grubunda %19, IVB grubunda %6 olarak görülmüştür. Zon-I olgularında nüks oranı LK grubunda %42, IVB grubunda %6 olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya göre Zon-I olguları IVB tedavisinden daha fazla fayda görmektedir, IVB tedavisi retinal vaskülarizasyonun ilerlemesine fırsat verdiği görülmüştür. LK tedavisinde perifer retina fotokoagülasyon nedeni ile kalıcı destrüksiyona maruz kalmaktadır.

BEAT-ROP çalışma sonuçlarına göre ve Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity çalışmasındaki önerilere göre Bevacizumab off-label olmakla birlikte Tip-I-ROP olgularında ailenin yazılı onayı alınarak intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu önerilmektedir.<sup>11</sup>

Literatüre baktığımızda BEAT-ROP çalışmasındaki gibi Tip-I-ROP olgu popülasyonuna IVB ve LK sonuçlarını retrospektif değerlendiren benzer çalışmalarda, BEAT-ROP çalışmasından farklı olarak Tip-I-ROP olgularında IVB ve LK grupları arasında anlamlı fark olmadığı tarif edilmekte ve farkın hasta kökeninden (BEAT-ROP çalışması daha çok Hispanik kökenli hastalardan oluşmakta) olabileceği tartışılmaktadır.<sup>12</sup>

## İntravitreal Anti-VEGF sonrası takip

Tedavi sonrası takiplerde nüks olgularına baktığımızda LK sonrası 6-7. haftada nüks bildirilirken IVB sonrasında hafta-

lar hatta aylar sonra (12-69. hafta) rekürrens bildirilmektedir.<sup>12</sup> Mintz-Hittner ve arkadaşları Tip-I-ROP olgularında 1 kez uygulanan IVB sonrası 45-64. haftada %7 oranında nüks bildirmektedirler.<sup>13</sup> Isaac ve arkadaşları Tip-I Zon-I veya Zon-II olgularda tek IVB sonrası ilk 12 haftada %60 düzeyinde nüks tarif etmişlerdir.<sup>14</sup>

IVB sonrası takiplerde nüks süresi değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle bu olgularda yakın aralıklarla, uzun dönem takip önerilmektedir. Vaskülarizasyonun henüz tamamlanmamış, ancak Zon II-III e ulaştığı görülen olgularda postmenstruel 60. haftadan sonra fundus fluorescein anjiyografi ile takip önerilmektedir.<sup>15</sup>

### İntravitreal Anti-VEGF/ Doz

Literatüre baktığımızda AP-ROP, Zon-I ve Zon II prematüre retinopatisi olgularında intravitreal anti-VEGF tedavisinde farklı çalışmalarda farklı dozlarda Bevacizumab, Ranibizumab veya Aflibercept kullanıldığını görmekteyiz.

BEAT-ROP çalışmasında Zon-I-ROP olgularında 0.625 mg/0.025 ml intravitreal tek doz Bevacizumab uygulandığında %94 regresyona ulaşıldığı bildirilmektedir.<sup>10</sup>

Lorenz ve arkadaşları tek doz 0.312 mg/0.025 ml intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu uygulayarak Zon-II olgularında %100 regresyon, Zon-I olgularında %80 regresyon ve AP-ROP olgularında %25 regresyon gözlemlemişlerdir.<sup>16</sup>

Han ve arkadaşları Zon-I ve posterior Zon-II olgularında 0.25mg/0.01ml ve 0.625mg/0.025ml intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu sonrasında kullanılan yüksek ve düşük doz arasında olgularda farklılık görmemişlerdir ve Zon-I ve posterior Zon-II olgularında benzer takip süresinde (312±50 gün) %100 regresyon görmüşlerdir. Her iki doz için ve ROP grubu için tek enjeksiyonun yeterli olduğu görülmüştür.<sup>17</sup>

Ranibizumab'ın etki süresi Bevacizumab'a göre daha kısa olması nedeni ile tedavi gerektiren ROP olgularında Ranibizumab intravitreal enjeksiyonu uygulandığında aktif hastalığın nüks olma oranı Bevacizumab'a göre daha yüksek görülmektedir. Chan ve arkadaşları Zon-I-ROP ve AP-ROP olgularında 0.25mg/0.025 ml intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu uy-

gulandığında enjeksiyon sonrası 3-4. haftada %60 oranında ROP bulgusunda nüks tespit etmişlerdir.<sup>18</sup> Wong ve arkadaşları Zon-I/Post Zon-II olgularında 0.25 mg/0.025 ml intravitreal Ranibizumab enjeksiyonu sonrası 6. haftada %83 nüks tespit etmişlerdir.<sup>19</sup> Benzer çalışmalarda Ranibizumab enjeksiyonu sonrası, ajanın Bevacizumab'a göre yarı ömrünün kısa olması daha hızlı ve yüksek oranda nükse neden olduğu düşünülmektedir.

Ranibizumab'ın ROP tedavisinde uygulanmasına yönelik 2015 de başlatılmış olan çok merkezli, halen hasta toplama aşamasında olup 2018 de sonlandırılması planlanan Faz III çalışması olarak prospektif randomize çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmaya < 1500g küçük, bilateral ROP (Zon I evre 1+, 2+, 3+ hastalık veya AP-ROP tanısı) tanısı olan bebekler dahil edilmektedir ve çalışmada intravitreal Ranibizumab tedavisinin etkinliği LK ile karşılaştırılmaktadır ve henüz veriler paylaşılmamıştır.<sup>20</sup>

Kim ve arkadaşları Tip-I Zon-I olgularında tek enjeksiyon IVB LK ile kombine edildiğinde, tedavi sonrası takiplerde tüm gözlerde nüks görülmediğini bildirmişlerdir.<sup>21</sup>

Salman ve arkadaşları yüksek riskli eşik altı Tip-I Zon-I veya Zon-II olgularında tek doz 1mg/0.025ml intravitreal Aflibercept uyguladıklarında %96 olumlu sonuç elde ettiklerini, takiplerde nüks görülmediğini bildirmektedirler.<sup>22</sup>

### İntravitreal Anti-VEGF – Sistemik etki

Daha önce yürütülmüş olan çalışmalarda ROP gelişimini indükleyen önemli büyüme faktörünün vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olduğu kanıtlanmıştır.<sup>23</sup> Anjiyogen düzenleyici faktörlerin tanımlanması ROP evre 3 (proliferatif evre) olgularında anti-VEGF-ajanları içeren tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini sağlamıştır.<sup>10, 24</sup> Bevacizumab rekombinant humanize monoklonal antikor direk VEGF'e bağlanır. Intravitreal Bevacizumab enjeksiyonunun Evre 3+ veya, ETROP kriterlerine göre Tip-I ROP un tedavisinde kullanılması önerilmektedir.<sup>4, 10</sup> Ancak, Sato ve arkadaşları IVB enjeksiyonu sonrasında 2 hafta serum VEGF seviyesinin baskılandığını bildirmiştir.<sup>25</sup> VEGF'in doğum sonrası erken dönemde nörolo-

jik gelişimde önemli rol oynadığı bilinmektedir ve IVB kullanımının güvenilirliği halen incelenmektedir.<sup>26, 27</sup>

Wu ve arkadaşları IVB enjeksiyonu öncesi ve 8 hafta boyunca enjeksiyon sonrası serum VEGF ve VEGF-1, -2, Tie2, erythropoetin1, angiopoetin 2, angiopoetinlike-3 ve angiopoetin 4 seviyelerini incelemişler ve Tip-I-ROP olgularında IVB sonrası 2 ay VEGF serum seviyesinin, Bevacizumab'ın sistemik sirkülasyona sızması nedeni ile, baskılandığını göstermişlerdir.<sup>28</sup>

Zhou ve arkadaşları Tip-I-ROP olgularında 0.5mg IV Ranibizumab enjeksiyonu öncesi ve 4 hafta süresince enjeksiyon sonrası sistemik VEGF plazma seviyesini incelediklerinde VEGF in enjeksiyon sonrası 1. gün anlamlı baskılandığını, enjeksiyon sonrası 7. gün enjeksiyon öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir ve IV Ranibizumab'ın enjeksiyon sonrası sistemik VEGF seviyesini etkilemediği kanaatine varmışlardır.<sup>29</sup>

Lien ve arkadaşları retrospektif çalışmada Tip-I-ROP olgularını 3 grupta incelemişler: Grup-1 Laserfotokoagülasyon (LK) uygulanan, Grup-II IVB uygulanan ve Grup-III LK+IVB uygulanan grup. Grup-I ve Grup-II tedavi sonrasında 2 yıl boyunca incelendiğinde nörolojik gelişimde iki grup arasında fark olmadığı tespit edilirken Grup III de, Grup I ve Grup II ye göre tedavi sonrası 2 yıllık süre içinde mental ve psikomotor baskılanma tespit edildiği bildirilmektedir. Kombine tedavi sonrasında olumsuz nörolojik gelişim etkisi görülmesinin bu bebeklerin çoklu işlem nedeni ile daha yoğun sedasyona maruz kalmaları, daha küçük postmenstruel haftada olmaları, daha yoğun Tip-I-ROP bulgularının ve daha immatür retina ya sahip olmaları, veya laser sonrası kan retina bariyerinin bozulması ve IVB enjeksiyon sonrası daha yoğun Bevacizumab sızması nedeni ile nörolojik gelişim etkilenebileceği tartışılmaktadır ve bu hasta popülasyonunda prospektif randomize çalışmalar önerilmektedir.<sup>30</sup>

### **İntravitreal Ani-VEGF sonrası nüks**

Tip-I-ROP Zon-I veya Zon-II veya AP-ROP olgularında primer anti-VEGF tedavisi sonrası rekürens gelişebilir. Anti-VEGF sonrası takiplerde nüks tespit edildiğinde vaskülarizasyon halen Zon-I bölgesinde ise ve rekürens özellikle AP-ROP ol-

gularında ise kurtarıcı tedavi olarak 2. anti-VEGF tedavi önerilmektedir. Vaskülarizasyon Zon-II bölgesine ulaştı ise LK tercih edilmelidir.<sup>31</sup>

Laserfotokoagülasyon veya anti-VEGF veya kombine tedavi sonrası ROP gregresyonu gelişebilir. Retina dekolmanı Evre 4-A, 4-B veya Evre 5 ile karşılaştığımızda olguda vasküler aktive mevcut ise preoperatif intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ve sonrasında lens koruyucu vitrektomi önerilmektedir. Vasküler aktivite görülmediyse anti-VEGF uygulamaksızın lens koruyucu vitrektomi uygulanması önerilmektedir.<sup>32, 33, 34</sup>

Tekrarlayan cerrahi girişimler gerekebilir. Nudleman ve arkadaşlarının çalışmasında başarı sonuç oranı Evre 4-A olgularında % 82, 4-B %69.5 ve Evre-5 olgularında %42.6 olarak verilmektedir, cerrahinin ne kadar erken o kadar iyi sonuç verdiği bildirilmektedir.<sup>35</sup>

Daha önce LK veya anti-VEGF tedavisi almaksızın ileri Evre 5'e ilerleyen olgularda scar evresinde vitrektomi uygulandığında doğal seyirden daha iyi anatomik ve fonksiyonel başarı elde edilebileceği bildirilmektedir ve bu olgularda lens koruyucu veya gerekli olgularda lensektomi içeren vitrektomi önerilmektedir.<sup>36</sup>

Sonuç olarak ROP ta standard tedavi halen laserfotokoagülasyonudur. AP-ROP ve Zon-I olgularında daha erken tedavi önerilmektedir. Anti-VEGF tedavisi off-label olmakla birlikte ROP tedavi anlayışını olumlu değiştirmektedir.

Anti-VEGF tedavisi AP-ROP, Zon-I-ROP gibi özellikli olgularda kurtarıcı olabilir, progresyona giden ROP olgularında, tekrarlayan tedavilerde ve vitreoretinal girişimlerde fonksiyonel/anatomik başarıyı arttırabilir.

Ancak ROP tedavisinde Anti-VEGF uygulaması ciddi çekinceler barındırmaktadır. Anti-VEGF etki/yanetki/sistemik etki profilleri uzun dönem, prospektif randomize çalışmalarda aydınlatılmalıdır.

### **KAYNAKLAR/REFERENCES**

1. Kong L, Fry M, Samarriae MA et al. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. J AAPOS 2012;16:501-507

2. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131:189–195.
3. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991-999 [PMID: J pediatr 2016;168:242-244, *J pediatr* 2016;168:242-244.
4. ETROP, Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
5. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, et al. New insights into the development of retinopathy of prematurity - importance of early weight gain. *Acta Paediatr* 2010;99:502-08.
6. Cernichiaro-Espinosa LA, Olguin-Manriquez FJ, Henaine-Berra A et al. New insights in diagnosis and treatment for Retinopathy of Prematurity. *Int Ophthalmol*. 2016;36:751-60.
7. Pandya HK, Faia LJ, Robinson J et al. Macular Development in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Biomed Res Int*. 2015;2015:808639. doi: 10.1155/2015/808639. Epub 2015 Jun 18.
8. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in infants  $\geq$  1500 g birth weight. *Indian J Ophthalmol*. 2014 Feb;62:254-7.
9. Drenser KA, Trese MT, Capone A Jr. et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Retina*. 2010;30:37-40.
10. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BE-AT-ROP Cooperative Group). *N Engl J Med*. 2011;364:603-15.
11. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. *Pediatrics*. 2013;131:189-95.
12. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK et al. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology*. 2015;122:1008-15.
13. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology*. 2016;123:1845-55.
14. Isaac M, Tehrani N, Mireskandari K. Involution patterns of retinopathy of prematurity after treatment with intravitreal bevacizumab: implications for follow-up. *Eye (Lond)*. 2016;30:333-41.
15. Klufas MA, Patel SN, Ryan MC et al. Influence of Fluorescein Angiography on the Diagnosis and Management of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122:1601-8.
16. Lorenz B, Stieger K, Jäger M et al. Retinal vascular development with 0.32mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity: A Longitudinal Fluorescein Angiographic Study. *Retina*. 2017;37:97-111.
17. Han J, Kim SE, Lee SC et al. Low dose versus conventional dose of intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity: a case series with paired-eye comparison. *Acta Ophthalmol*. 2016 Mar 24. doi: 10.1111/aos.13004. [Epub ahead of print].
18. Chan JJ, Lam CP, Kwok MK et al. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. *Sci Rep*. 2016;6:27082. doi: 10.1038/srep27082.
19. Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina*. 2015;35:675-80.
20. RAINBOW Study: Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely With Retinopathy of Prematurity (RAINBOW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02375971).
21. Kim JI, Kim SJ, Chang YS et al. Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone I retinopathy of prematurity. *Retina* 2014;34:77-82.
22. Salman AG, Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Res*. 2015;53:15-20.
23. Stone J, Chan-Ling T, Pe'er J et al. Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:290-299.

24. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT et al. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:150-158.
25. Sato T, Wada K, Arahori H et al. Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2012;153:327-333.
26. Hård AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment: a review. *Acta Paediatr.* 2011;100:1523-1527.
27. Micieli J A, Surkont M, Smith A. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;148:536-543.
28. Wei-Chi Wu, Reyin Lien, Pei-Ju Liao et al. Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Related Factors After Intravitreal Bevacizumab Injection for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:391-397.
29. Zhou Y, Jiang Y, Bai Y et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of retinopathy of prematurity with ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016 ;254:31-6.
30. Reyin Lien, Mu-Hsien Yu, Kuang-Hung Hsu et al. Neurodevelopmental Outcomes in Infants with Retinopathy of Prematurity and Bevacizumab Treatment. *PLoS One.* 2016 Jan 27;11(1):e0148019. doi: 10.1371/journal.pone.0148019. eCollection 2016.
31. Walz JM, Bemme S, Pielen A et al. The German ROP Registry: data from 90 infants treated for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2016 ;94:744-752 .
32. Azuma N, Ito M, Yokoi T .et al. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1309-13.
33. Müller B, Jousseaume AM. Childhood retinal detachment: ROP and myopia. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013;230:894-901.
34. Xu Y, Zhang Q, Kang X et al. Early vitreoretinal surgery on vascularly active stage 4 retinopathy of prematurity through the preoperative intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:304-10.
35. Nudleman E, Robinson J, Rao P et al. Long-term outcomes on lens clarity after lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2015;122:755-9.
36. Gadkari S, Kamdar R, Kulkarni S et al. Vitreoretinal surgery for advanced retinopathy of prematurity: presentation and outcomes from a developing country. *Can J Ophthalmol.* 2015;50:54-60.