

RECOMENDACIÓN 3

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Trasplante renal - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500g con retinopatía del prematuro diagnosticada con necesidad de tratamiento en zona I, retinopatía agresiva posterior y condiciones clínicas que impidan el uso de láser, ¿Se debe usar antiangiogénicos intravítreos, en lugar de hacer panfotocoagulación láser retinal?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500g con retinopatía del prematuro diagnosticada con necesidad de tratamiento en zona I, retinopatía agresiva posterior y condiciones clínicas que impidan el uso de láser.

Intervención: Antiangiogénicos intravítreos.

Comparación: Panfotocoagulación láser retinal.

Desenlace (outcome): Desprendimiento de retina parcial o completa, vicio de refracción, mortalidad, opacidad corneal, opacidad del cristalino que requiere remoción de la catarata, recurrencia de retinopatía del prematuro.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 6 revisiones sistemáticas que incluyen 51 estudios primarios, de los cuales 7 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Fármacos antagonistas del factor de crecimiento endotelial \(VEGF\) para la retinopatía del prematuro](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

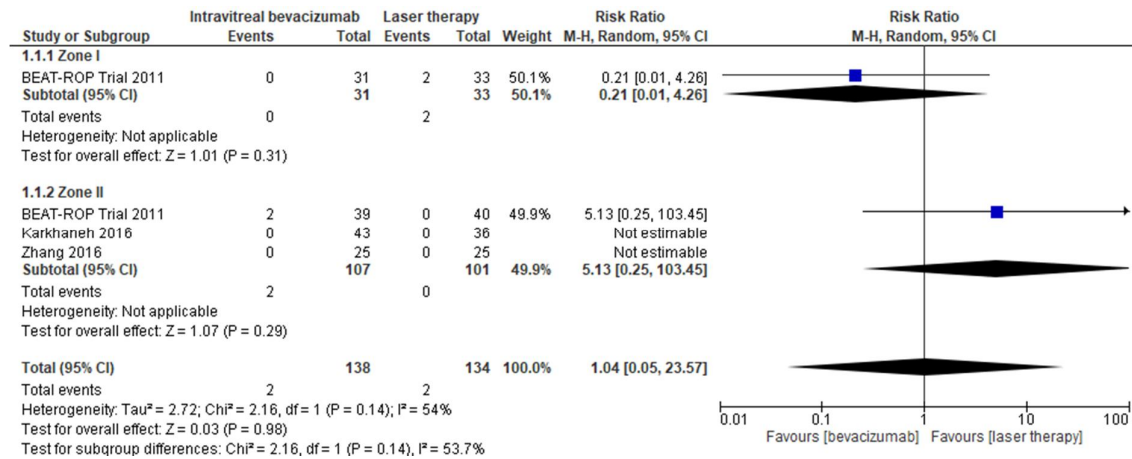
Revisión Sistemática	6 [1-6]
Estudios primarios	6 [7-12] ensayo aleatorizado, 44 [13-56] observacionales

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando una revisión sistemática [5] que incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes [7-12], por lo que se decidió reutilizar sus metanálisis para construir la tabla resumen de resultados.

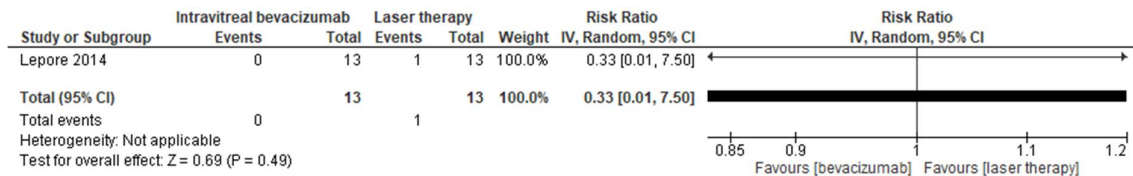
Metanálisis

Desprendimiento de retina parcial o completa

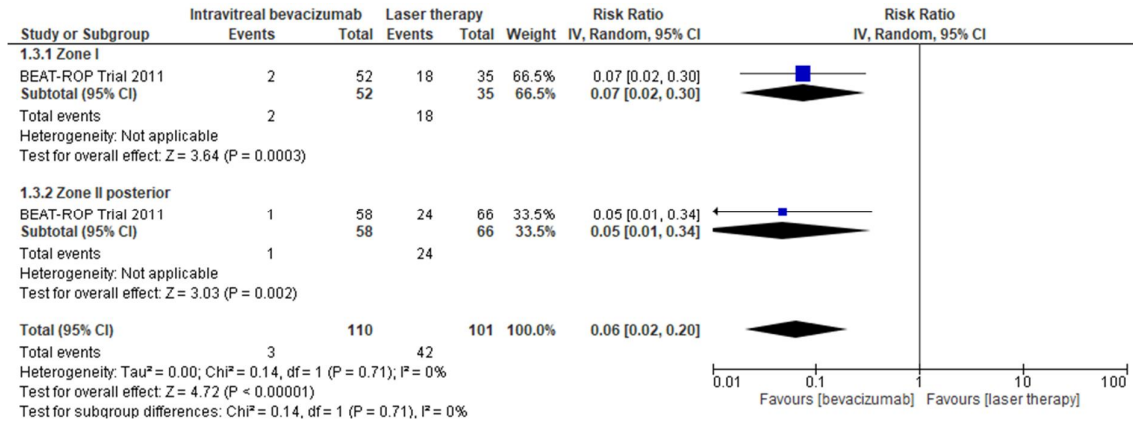


Desprendimiento de retina completo (unidad de análisis: ojos)

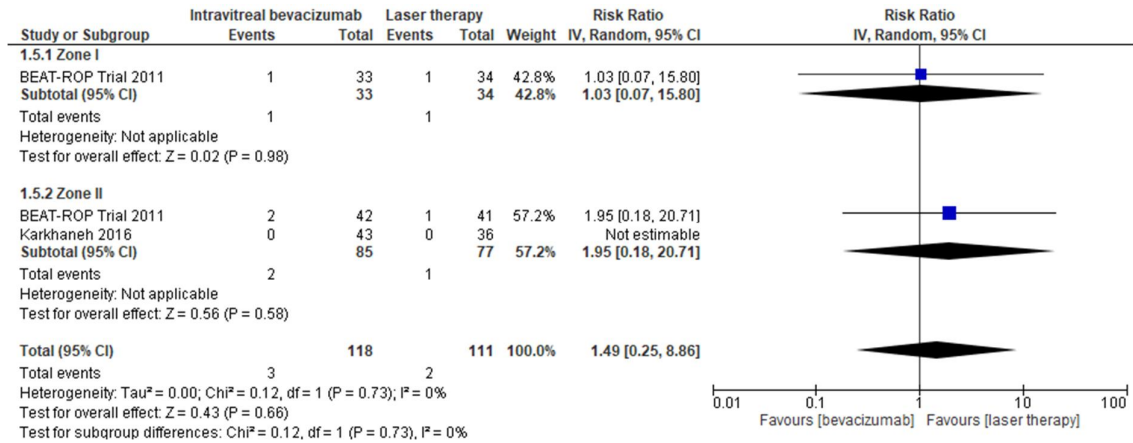
² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.



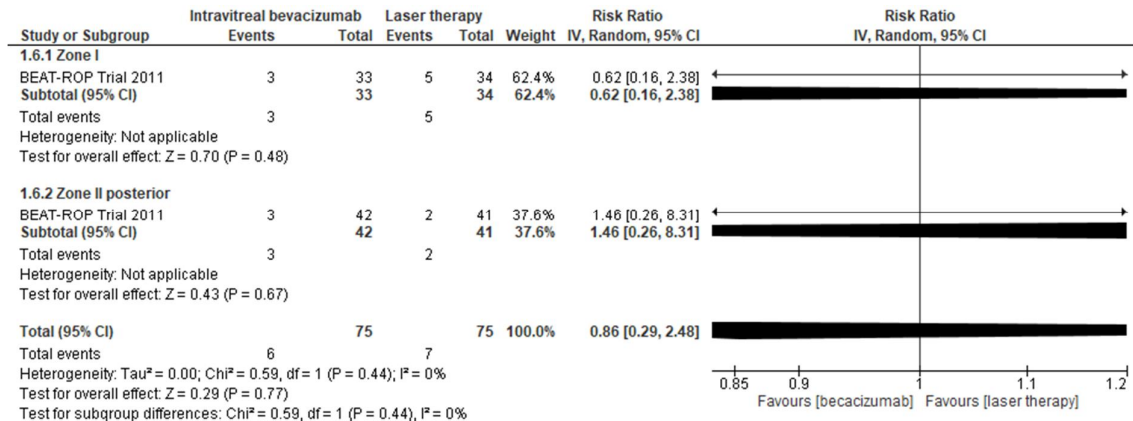
Vicio de refracción: a los 30 meses



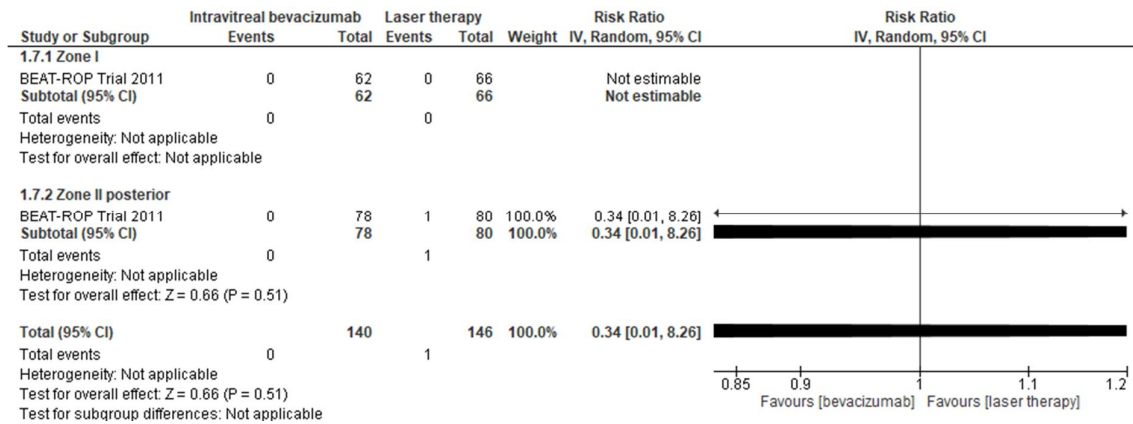
Mortalidad intrahospitalaria



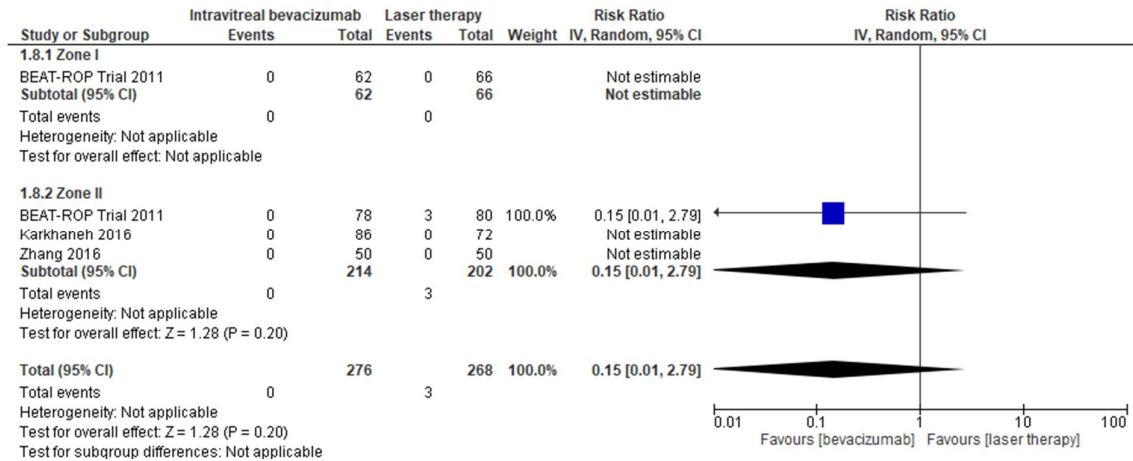
Mortalidad a los 30 meses de edad



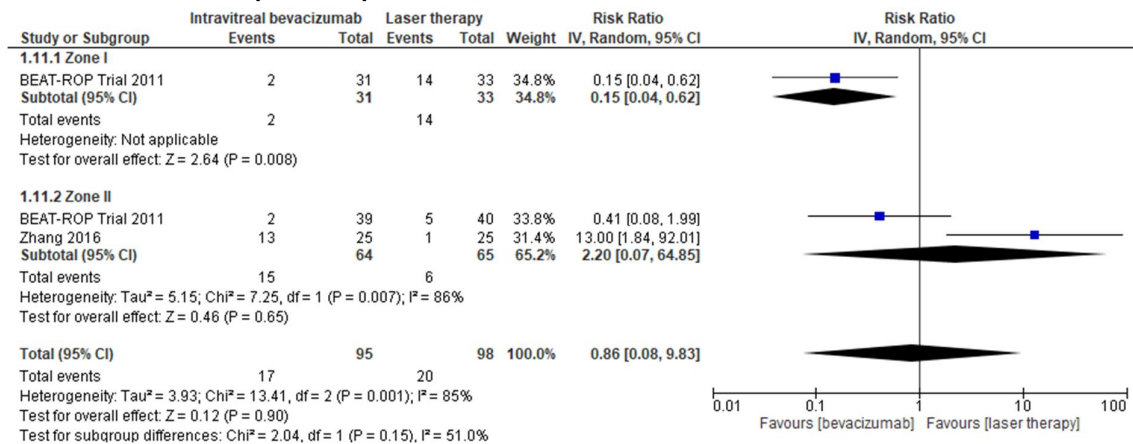
Opacidad corneal (unidad de análisis: ojos)



Opacidad del cristalino que requiere remoción de la catarata



Recurrencia de retinopatía del prematuro



Recurrencia de retinopatía del prematuro (Unidad de análisis: ojos)

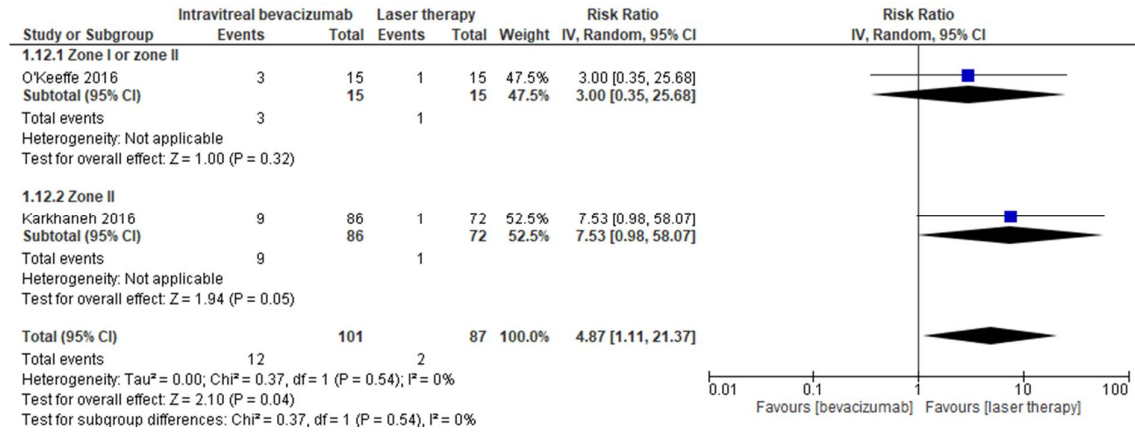











Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ANTIANGIÓGENICOS INTRAVÍTREOS COMPARADO CON PANFOTOCOAGULACIÓN LÁSER RETINAL PARA RETINOPATÍA DEL PREMATURO.						
Pacientes	Recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500g con retinopatía del prematuro diagnosticada con necesidad de tratamiento en zona I, retinopatía agresiva posterior y condiciones clínicas que impidan el uso de láser.					
Intervención	Antiangiogénicos intravítreos.					
Comparación	Panfotocoagulación láser retinal.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Panfotocoagulación láser retinal	Antiangiogénicos intravítreos	Diferencia (IC 95%)		
Desprendimiento de retina parcial o completa	RR 1,04 (0,21 a 5,13) -- 1 ensayos / 272 pacientes [8]	15 por 1000	16 por 1000	Diferencia: 1 más (14 menos a 337 más)	 Muy baja	Antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación láser retinal podría tener poco o nula diferencia en desprendimiento de retina parcial o completa. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Desprendimiento de retina completo (unidad de análisis: ojos)	RR 0,33 (0,01 a 7,50) -- 1 ensayo / 26 pacientes [10]	77 por 1000	25 por 1000	Diferencia: 52 menos (76 menos a 500 más)	 Muy baja	Antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación láser retinal podría disminuir el riesgo de desprendimiento de retina parcial o completa. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Vicio de refracción: a los 30 meses	RR 0,06 (0,02 a 0,20) -- 1 ensayo / 211 pacientes [8]	416 por 1000	25 por 1000	Diferencia: 391 menos (408 menos a 333 menos)	 Baja	Antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación láser retinal podría disminuir el riesgo de vicio de refracción, pero la certeza de la evidencia es baja.
Mortalidad intrahospitalaria	RR 1,49 (0,25 a 8,86) -- 1 ensayo / 229 pacientes [8]	18 por 1000	27 por 1000	Diferencia: 9 más (14 menos a 142 más)	 Baja	Antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación láser retinal podría aumentar la mortalidad intrahospitalaria, pero la certeza es baja.
Mortalidad a los 30 meses de edad	RR 0,86 (0,29 a 2,48) -- 1 ensayo / 150 pacientes [8]	93 por 1000	80 por 1000	Diferencia: 13 menos (66 menos a 138 más)	 Baja	Antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación láser retinal podría disminuir la mortalidad a los 30 meses de edad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Opacidad corneal (unidad de análisis: ojos)	RR 0,34 (0,01 a 8,26) -- 1 ensayo / 286 pacientes [8]	7 por 1000	2 por 1000	Diferencia: 5 menos (7 menos a 50 más)	 Muy baja	Antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación láser retinal podría disminuir la opacidad corneal. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Opacidad del cristalino que requiere remoción de la catarata	RR 0,15 (0,01 a 2,79) -- 1 ensayos / 544 pacientes [8]	11 por 1000	2 por 1000	Diferencia: 9 menos (11 menos a 20 más)	 Muy baja	Antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación láser retinal podría disminuir la opacidad del cristalino que requiere remoción de catarata. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

Recurrencia de retinopatía del prematuro	RR 0,86 (0,08 a 9,83) -- 2 ensayos / 193 pacientes [8, 12]	204 por 1000	176 por 1000	Diferencia: 28 menos (188 menos a 1000 más)	 Muy baja	Antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación láser retinal podría disminuir la recurrencia de retinopatía del prematuro. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Recurrencia de retinopatía del prematuro (Unidad de análisis: ojos)	RR 4,87 (1,11 a 21,37) -- 2 ensayos / 188 pacientes [9, 11]	23 por 1000	112 por 1000	Diferencia: 89 más (3 a 468 más)	 Muy baja	Antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación láser retinal podría aumentar la retinopatía del prematuro. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // DM: Diferencia de media.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo CON Panfotocoagulación láser retinal** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON Antiangiogénicos intravítreos** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que la evaluación del desenlace en los ensayos no fue ciego.

² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente y además el número de eventos fue demasiado pequeño.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que la unidad de análisis es incorrecta en uno o más ensayos.

⁴ Se decidió no disminuir certeza de evidencia pese a que el análisis de los desenlaces no fue ciego, ya que el desenlace presenta medición objetiva.

⁵ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia (I2 = 86%)

Fecha de elaboración de la tabla: Noviembre, 2018.

Referencias

1. Abri Aghdam K, Khadamy J, Falavarjani KG, Tsui I. Refractive outcomes following the treatment of retinopathy of prematurity in the anti-VEGF era: a literature review. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2016;20(6):539-540.e3.
2. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(4):536-543.e2.
3. Mititelu M, Chaudhary KM, Lieberman RM. An evidence-based meta-analysis of vascular endothelial growth factor inhibition in pediatric retinal diseases: part 1. Retinopathy of prematurity. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2012;49(6):332-40.
4. Pertl L, Steinwender G, Mayer C, Hausberger S, Pöschl EM, Wackernagel W, Wedrich A, El-Shabrawi Y, Haas A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *PLoS one*. 2015;10(6):e0129383.
5. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;1:CD009734.
6. VanderVeen DK, Melia M, Yang MB, Hutchinson AK, Wilson LB, Lambert SR. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Primary Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017;124(5):619-633.
7. Autrata R, Krejčířová I, Senková K, Holouřová M, Doležel Z, Borek I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *European journal of ophthalmology*. 2012;22(5):687-94.
8. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, Tawansy KA, Mintz-Hittner HA, BEAT-ROP Cooperative Group. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(11):1327-33.
9. Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, Roohipoor R, Ghassemi F, Imani M, Dastjani Farahani A, Ebrahimi Adib N, Torabi H. Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity. *Acta ophthalmologica*. 2016;94(6):e417-20.
10. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, Purcaro V, Giannantonio C, Papacci P, Romagnoli C. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2212-9.
11. O'Keefe N, Murphy J, O'Keefe M, Lanigan B. Bevacizumab compared with diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity: A 5 year follow up. *Irish medical journal*. 2016;109(2):355.
12. Zhang G, Yang M, Zeng J, Vakros G, Su K, Chen M, Li H, Tian R, Li N, Tang S, He H, Tan W, Song X, Zhuang R, Shenzhen Screening for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. COMPARISON OF INTRAVITREAL INJECTION OF RANIBIZUMAB VERSUS LASER THERAPY FOR ZONE II TREATMENT-REQUIRING RETINOPATHY OF PREMATURITY. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2017;37(4):710-717.

13. Araz-Ersan B, Kir N, Tuncer S, Aydinoglu-Candan O, Yildiz-Inec D, Akdogan B, Ekici B, Demirel A, Ozmen M. Preliminary anatomical and neurodevelopmental outcomes of intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *Current eye research*. 2015;40(6):585-91.
14. Axer-Siegel R, Snir M, Ron Y, Friling R, Sirota L, Weinberger D. Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or monotherapy for severe retinopathy of prematurity. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2011;31(7):1239-47.
15. Bancalari MA, Schade YR, Peña ZR, Pavez PN. Intravitreal bevacizumab as single drug therapy for retinopathy of prematurity in 12 patients. *Archivos argentinos de pediatria*. 2014;112(2):160-3.
16. Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(7):816-9.
17. Chen SN, Lian I, Hwang YC, Chen YH, Chang YC, Lee KH, Chuang CC, Wu WC. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2015;35(4):667-74.
18. Chen YH, Chen SN, Lien RI, Shih CP, Chao AN, Chen KJ, Hwang YS, Wang NK, Chen YP, Lee KH, Chuang CC, Chen TL, Lai CC, Wu WC. Refractive errors after the use of bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: 2-year outcomes. *Eye (London, England)*. 2014;28(9):1080-6; quiz 1087.
19. Cheng HC, Lee SM, Hsieh YT, Lin PK. Efficacy of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents for stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2015;35(4):660-6.
20. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2007;245(11):1727-30.
21. Dani C, Frosini S, Fortunato P, Bertini G, Pratesi S, Pollazzi L, Caputo R, La Torre A. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity as first line or rescue therapy with focal laser treatment. A case series. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2012;25(11):2194-7.
22. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2010;30(4 Suppl):S24-31.
23. Gunay M, Celik G, Gunay BO, Aktas A, Karatekin G, Ovali F. Evaluation of 2-year outcomes following intravitreal bevacizumab (IVB) for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2015;78(5):300-4.
24. Gunay M, Celik G, Tuten A, Karatekin G, Bardak H, Ovali F. Characteristics of Severe Retinopathy of Prematurity in Infants with Birth Weight above 1500 Grams at a Referral Center in Turkey. *PLoS one*. 2016;11(8):e0161692.
25. Gunay M, Sukgen EA, Celik G, Kocluk Y. Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Turkey. *Current eye research*. 2017;42(3):462-469.

26. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(6):1119-1124.e1.
27. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2011;27(6):623-7.
28. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta ophthalmologica*. 2014;92(6):577-81.
29. Harder BC, von Baltz S, Schlichtenbrede FC, Jonas JB. Early refractive outcome after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. 2012;130(6):800-1.
30. Henaine-Berra A, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti-VEGF therapy. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2014;18(2):120-3.
31. Hoang QV, Kiernan DF, Chau FY, Shapiro MJ, Blair MP. Fluorescein angiography of recurrent retinopathy of prematurity after initial intravitreal bevacizumab treatment. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. 2010;128(8):1080-1.
32. 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' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2008;246(7):1061-3.
33. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(5):1008-15.
34. Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2015;19(2):140-4.
35. Jang SY, Choi KS, Lee SJ. Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2010;14(5):457-9.
36. Kong L, Mintz-Hittner HA, Penland RL, Kretzer FL, Chévez-Barríos P. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: a morphologic study. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. 2008;126(8):1161-3.
37. Kuniyoshi K, Sugioka K, Sakuramoto H, Kusaka S, Wada N, Shimomura Y. Intravitreal injection of bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Japanese journal of ophthalmology*. 2014;58(3):237-43.
38. Kuo HK, Sun IT, Chung MY, Chen YH. Refractive Error in Patients with Retinopathy of Prematurity after Laser Photocoagulation or Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2015;234(4):211-7.
39. Kusaka S, Shima C, Wada K, Arahori H, Shimojyo H, Sato T, Fujikado T. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *The British journal of ophthalmology*. 2008;92(11):1450-5.

40. Kychental A, Dorta P. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina*. 2010;30:S32–S36.
41. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, Buch M, Cardone S, Hess D, Johnson RA, Puliafito CA. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2008;28(3 Suppl):S13-8.
42. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, Donahue SP, Estes RL. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2010;14(1):6-10.
43. Lee JY, Chae JB, Yang SJ, Yoon YH, Kim JG. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2010;248(9):1257-62.
44. Martínez-Castellanos MA, Schwartz S, Hernández-Rojas ML, Kon-Jara VA, García-Aguirre G, Guerrero-Naranjo JL, Chan RV, Quiroz-Mercado H. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2013;33(2):329-38.
45. Moran S, O'Keefe M, Hartnett C, Lanigan B, Murphy J, Donoghue V. Bevacizumab versus diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity. *Acta ophthalmologica*. 2014;92(6):e496-7.
46. Mueller B, Salchow DJ, Waffenschmidt E, et al.. Treatment of type I ROP with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation according to retinal zone. *Br J Ophthalmol*.. 2016;Jun 14. pii: bjophthalmol-2016e308375.
47. Nazari H, Modarres M, Parvaresh MM, Falavarjani KG.. Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity(ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.. 2010;248:1713–1718.
48. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2008;28(3 Suppl):S19-25.
49. Salman AG, Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic research*. 2015;53(1):15-20.
50. Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, Raghuram A, Narendran K. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian journal of ophthalmology*. 2007;55(1):75-6.
51. Spandau U, Tomic Z, Ewald U, Larsson E, Akerblom H, Holmstrom G.. Time to consider a new treatment protocol for aggressive posterior retinopathy of prematurity?. *Acta Ophthalmol*.. 2012;Epub ahead of print January 23.
52. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, Prieto I, Pires G, van Velze R, Valido A, Machado Mdo C. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*. 2007;38(3):233-7.

53. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, 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. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(1):150-158.e1.
54. Wu WC, Yeh PT, Chen SN, Yang CM, Lai CC, Kuo HK. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. *Ophthalmology*. 2011;118(1):176-83.
55. Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoglu Z. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity - 27 month follow-up results from Turkey. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2015;253(10):1677-83.
56. Şahin A, Şahin M, Cingü AK, Çınar Y, Türkcü FM, Yüksel H, Kaya S, Arı Ş, Çaça İ. Intravitreal bevacizumab monotherapy for retinopathy of prematurity. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2013;55(5):599-603.