

Primeras experiencias españolas con el uso de los ANTIVEGF intravítreos en la retinopatía del prematuro. Estudio multicéntrico

J.L. Olea Vallejo¹, A. Campo Gesto², I. González Viejo³, A. Serra Castanera⁴,
N. Martín Begué⁵, J. Peralta Calvo⁶

1- Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. Illes Balears

2- Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cies. Vigo. Pontevedra

3- Hospital Materno-Infantil. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

4- Hospital San Juan de Dios. Barcelona

5- Hospital Materno-Infantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

6- Hospital Universitari La Paz. Madrid

Resumen

Objetivo: Evaluar el pronóstico anatómico de los niños con retinopatía del prematuro (ROP) tratados con inyecciones intraoculares de antiVEGF y laser.

Metodo: Estudio multicéntrico, intervencional y retrospectivo. En el estudio se incluyeron 15 ojos de 12 prematuros con ROP de alto riesgo de 6 hospitales diferentes. De ellos, 17 recibieron fotocoagulación e inyección intraocular de dos formas diferentes:

Grupo 1. Tratamiento combinado. Siete ojos. Ambas técnicas se aplicaron en un intervalo menor de 10 días.

Grupo 2. Tratamiento postlaser. Siete ojos. Pacientes en los que seguía progresando la retinopatía después de la fotocoagulación (la inyección se efectuó, de media, 37,4 días después).

El pronóstico se estableció por la necesidad de vitrectomía y por el resultado anatómico retiniano final. Se efectuó un estudio estadístico comparativo entre ambos grupos con test no paramétricos (U Mann-Whitney y Chi²).

Resultados: Grupo 1. Se dio laser y se puso la inyección intraocular a los 83,2 y 84,7 días de media, respectivamente. (37,8 y 38,7 semanas postmenstruales-PM-). Grupo 2. Se fotocoaguló a los 70,1 días (36,4 semanas PM) y la inyección intraocular se inyectó a los 107,5 días (41,8 semanas PM).

Sólo 4 ojos necesitaron vitrectomía, todos pertenecientes al grupo 1 (57,1 %) y por tanto ninguno del grupo 2 (p=0,07). Evolucionaron a pliegue macular o desprendimiento de retina el 14,3 % del grupo 1 y el 71,4 % del grupo 2 (p=0,1).

Conclusiones: La inyección intravítrea de antiVEGF con fotocoagulación fue más efectiva que cuando se administra en casos de ojos no respondedores a la fotocoagulación.

Palabras clave: Retinopatía del prematuro. Fotocoagulación laser. factor de crecimiento del endotelio vascular, bevacizumab, pegaptanib.

Abstract

Objective: To assess the anatomical outcome of babies with retinopathy of prematurity (ROP) treated with laser and intravitreal injection of antiVEGF.

Methods: Retrospective, interventional, multicenter trial. The study included 15 eyes of twelve preterm infants with high risk ROP (from 6 hospitals). Fourteen eyes received intravitreal injections of antiVEGF (bevacizumab or pegaptanib sodium) and laser photocoagulation in two different regimes:

Group 1 - combined treatment - (7 eyes). Laser and antiVEGF injections were performed in less than 10 days.

Group 2 - postlaser treatment - (7 eyes). Patients with progressive ROP despite peripheral laser ablation (injection antiVEGF, -mean- 37.4 days after).

The results were evaluated for the need of more surgery and the final retinal anatomical status. Outcomes for the 2 treatment groups were compared using parametric tests (U Mann-Whitney and Chi²).

Results: Group 1. Retinal photocoagulation and intraocular injection were performed at 83.2 and 84.7 days (mean values) or 37.8 and 38.7 weeks (mean values) (postmenstrual age -PMA-). Group 2. Babies underwent photocoagulation at 70.1 days (mean) [36.4 weeks PMA] and injection at 107.5 days [41.8 w. PMA]. Four eyes of group 2 needed vitrectomy (57.1 %) but none in group 1 (p=0,07). Macular fold or retinal detachment developed in 14.3 % of group 1 and 71.4 % of group 2 (p=0,1).

Conclusion: Intravitreal injection of antiVEGF with photocoagulation was more effective than intravitreal injection in eyes unresponsive to photocoagulation.

Key Words: laser photocoagulation, retinopathy of prematurity, vascular endothelial growth factor, bevacizumab, pegaptanib.

Correspondencia

Dr. José Luis Olea Vallejo. · C/ Des Barranc 32, 2 - 2. Cas Catala.Calvia. 07181 Balears.
e-mail: jose.l.olea@gmail.com

Introducción

En Estados Unidos, en 2007 el 12,8 % de los nacidos vivos eran prematuros (<37 semanas) y un 4 % eran menores de 34 semanas¹, siendo la retinopatía del prematuro (ROP) una de las complicaciones que pueden dejarles graves secuelas, y es la segunda causa de ceguera en niños menores de 6 años².

El tratamiento actual consiste en la ablación retiniana de la retina periférica avascular con laser. El estudio multicéntrico ETROP publica en 2003 los resultados de la fotocoagulación más precoz y la tasa de casos desfavorables funcionales y anatómicos descendía del 19,5 % al 14,5 % y del 15,6 % al 9,1 % respectivamente³. Todavía un número importante de niños prematuros quedan con afectación permanente de la visión por la ROP.

Modelos animales y el análisis de las muestras de vitrectomías de niños intervenidos de ROP, demuestran que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) juega un importante papel en la formación de la neovascularización retiniana periférica, que es la clave en la patogenia de esta patología^{4,5}. El uso intravítreo de anticuerpos capaces de bloquear esta molécula se ha extendido en otras entidades que comparten patogenia, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la retinopatía diabética proliferante o el glaucoma neovascular⁶⁻⁹.

Tanto el pegaptanib sódico (inhibidor selectivo de la isoforma 165 del VEGF) como el bevacizumab (inhibidor de todas las isoformas de VEGF) se han aplicado en el tratamiento de la ROP, primero utilizándolo en casos clínicos aislados y luego en series cortas con retinopatías de mal pronóstico, con resultados aceptables¹⁰⁻¹³.

Pronto se vio la necesidad de un estudio comparado, prospectivo entre la fotocoagulación y la inyección intravítrea de un antiVEGF, el más utilizado ha sido el bevacizumab (Avastin®) y fue el elegido para este trabajo por el denominado *BEAT-ROP Cooperative Group*, en marzo del 2008 comenzó la fase de reclutamiento que acabó en Agosto del 2010 y cuyos resultados se acaban de publicar¹⁴, el 4 % de los tratados con bevacizumab recurrió la retinopatía antes de las 54 semanas frente al 22 % del grupo de laser, las diferencias eran significativas. A partir de aquí empieza una nueva era en la que tiene que definirse un manejo nuevo de esta enfermedad.

Pero desde que se publicaron los primeros casos hasta que comenzó el estudio multicéntrico, que levantó muchas expectativas, los antiVEGF se aplicaron en algunos casos puntuales; este trabajo recoge estas primeras experiencias en la mayoría de los hospitales españoles que lo utilizaron, aunque fuera de forma combinada con el laser .

Material y métodos

Estudio retrospectivo, intervencional, multicéntrico. En octubre de 2009 se contactó, por parte de dos de los autores (NMB,JLO), con los responsables oftalmológicos de las unidades nacionales y comunidades autónomas que asisten a los niños pretérmino en todo el estado. Se envió un formulario que recogía los aspectos clínicos y epidemiológicos de los niños tratados con antiVEGF intravítreo (bevacizumab o pegaptanib sódico). Sólo un hospital de referencia de una comunidad autónoma, con 3 casos no remitió sus datos por problemas legales. Por lo que prácticamente se recogieron la mayoría de los niños tratados en el estado, entre febrero de 2007 y octubre de 2009.

En total se recogieron datos de 12 niños, de 6 centros. Nueve niños recibieron tratamiento monolateral y 6 bilateral, lo que hace un total de 15 ojos. Catorce recibieron tratamiento combinado de inyección intravítrea y fotocoagulación con laser de diodo o argón, y en un ojo con estadio avanzado (IV B), recogido de un centro nacional se efectuó solo tratamiento con bevacizumab, que evolucionó a un desprendimiento de retina mixto (regmatógeno y traccional) y preciso vitrectomía; dadas las características especiales del caso no se incluyó en ninguno de los 2 grupos en los que se dividieron los ojos.

Los resultados de los 14 ojos correspondientes a los 11 niños restantes, se dividieron en 2 grupos en función de las características del régimen de tratamiento combinado:

Grupo 1. Tratamiento combinado. Se incluyeron los ojos en los que la administración del laser y la inyección intravítrea se efectuó en menos de 10 días, es un verdadero régimen combinado (similar a como se hace en los casos de vitrectomía en retinopatía diabética proliferante). El efecto del antiVEGF actúa antes de que tenga efecto la laserterapia, que precisa entre 2 y 4 semanas para descender los niveles de VEGF en vítreo.

Grupo 2. Tratamiento postlaser. Se incluyen los ojos que tras efectuar la fotocoagulación, y considerarse que no se había producido la respuesta completa se procedió a inyectar el antiVEGF. En definitiva se uso tras fracaso parcial o completo de la fotocoagulación.

La fotocoagulación se efectuó bajo sedación o anes-

tesia general rellenando toda la retina avascular de forma confluyente, con laser indirecto de argón o diodo (según los centros) y ajustando los parámetros de potencia y tiempo de exposición hasta lograr un impacto blanco o blanco-grisáceo.

La inyección intraocular se efectuó con anestesia tópica y sedación, asepsia local de párpados y fondos de saco conjuntivales, y con dosis de 625 ó 750 mg de bevacizumab (volumen 0,025 ó 0,03 ml de Avastin®) ó 0,1 mgr de pegaptanib sódico (volumen 0,03 ml de Macugen®). Se efectuaba bajo midriasis con blefaróstatos y bajo control oftalmoscópico hasta que se observaba el latido de arteria central de la retina.

Los datos se recopilaron y unificaron en una tabla excell, las variables elegidas para estudio estadístico se exportaron al programa SPSS 17.0. Se efectuó un estudio descriptivo de las variables y se efectuaron test no paramétricos, prueba U Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas y test de Fisher para cualitativas; se consideraron diferencias significativas para valores de $p \leq 0,05$.

Resultados

La serie global consistía en 12 niños, seis varones y seis hembras. La edad de gestación media fue de 25,8 s (DS 0,5) [IC95 24,6 - 27] y el peso medio de 853, 3 gr. (DS 77,3) [IC95 683,1 - 1023,5]. Nueve niños recibieron tratamiento monolateral y 6 bilateral, lo que hace un total de 15 ojos. Los datos epidemiológicos y retinianos, en el momento de la realización del primer tratamiento aparecen en la tabla 1, mientras que en la tabla 2 se muestran las características de los ojos tratados en el momento de la inyección del antiangiogénico y sus resultados finales.

Tabla 1. Datos Epidemiológicos. Indicación del primer tratamiento.

#	EG (se)	Peso (gr)	Sexo	Treatment		Ed. Cron	Edad Post.
				OD	OI		
1	24	570	H	E 1/2 I/+	E 1/2 I/+	77	35
2	27	910	V	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	100	41
3	25	998	H	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	76	36
4	26	750	H	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	59	24
5	26	696	H	E 3/2 I/-	E 3/2 I/-	117	43
6	23	950	V	E 4/0	E 2/2 I/-	159	46
7	25	790	H	E 3/2 I/+	E 2/2 I/+	59	33
8	25	620	V	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	59	33
9	30	1400	V	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	61	36
10	28	1300	V	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	35	33
11	25	796	V	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	92	36
12	26	560	H	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	62	38

EG, Edad gestacional en el nacimiento (semanas)
H, Hembra; M, Varón.
E, Estado; Z, Zona; +, "plus"; OD, Ojo derecho; OI, Ojo izquierdo.
Ed. Cron, Edad cronológica (días); Edad Post., Edad postnatal (semanas)

Tabla1. Datos epidemiológicos. Indicación del primer tratamiento

Tabla 3. Características de ambos grupos.

GRUPO 1. Tratamiento Combinado N = 7	GRUPO 2. Tratamiento Postlaser N = 7	P
Peso Nac: 820,0 (232,4) gr. Edad Gest: 26,1 (1,8) sem.	Peso Nac: 938,0 (247,8) gr. Edad Gest: 26,4 (2,5) sem.	0,40 0,59
Edad AntiVEGF: 84,7 (31,3) días 38,7 (4,4) sem post.	Edad AntiVEGF: 107,5 (24,5) días 41,8 (1,9) sem post.	0,18 0,22
Edad Laser: 83,2 (28,7) días 37,8 (3,8) sem post.	Edad Laser: 70,1 (13,4) días 36,4 (2,6) sem post.	0,74 0,68
Días entre téc.: 1,43 (0,26) días	Días entre téc.: 37,4 (19,8) días	0,002
VariaciónHembra: 2 (28,6 %) / 5 (71,4 %) OD/OI: 3 (42,9 %) / 4 (57,1 %)	VariaciónHembra: 5 (71,4 %) / 2 (28,6 %) OD/OI: 4 (57,1 %) / 3 (42,9 %)	
Cinple: NO 7 (100 %) / SI 0 (0 %)	Cinple: NO 3 (42,9 %) / SI 4 (57,1 %)	0,01*
Resultado Final Tras 1º TTD: Normal* 6 (85,7 %) / Patol. 1 (14,3 %)	Resultado Final Tras 1º TTD: Normal* 2 (28,6 %) / Patol. 5 (71,4 %)	0,1*

Peso Nac, Peso al nacer, (en gramos); Edad Gest, Edad gestacional al nacer (en semanas); Edad AntiVEGF, Edad en días y semanas postmenopausa en la inyección intravítreo de antiVEGF; Edad Laser, Edad en días y semanas postmenopausa en la fotocoagulación; Normal*, Considerancia en este grupo forma normal y leve ectopias maculares.

Tabla3

Tras la exclusión de uno de los ojos que fue tratado en estadio avanzado y solo con bevacizumab y vitrectomía, los 14 ojos restante se dividieron en los 2 grupos según el intervalo entre la fotocoagulación y la inyección del antiVEGF. Aunque 11 ojos fueron tratados con bevacizumab y 3 con pegaptanib sódico, los datos se analizan conjuntamente, y la estadística de los 2 grupos se hacen por ojos.

Los datos comparados entre el grupo 1 o de tratamiento combinado, en los que la inyección y la fotocoagulación se realizaron en menos de 10 días, y el grupo 2 o postlaser, en los que la inyección se efectuó después como complemento de una fotocoagulación con respuesta incompleta, se muestran en la tabla 3.

No existían diferencias significativas entre peso y edad de gestación. En el grupo 1 el momento de la inyección intraocular y la fotocoagulación, (similares por el sesgo de selección entre grupos) fue de 84,7 días (38,7 semanas postmenstruales) y 83,2 días (37,8 semanas postmenstruales), con un intervalo entre técnicas de 1,43 días. En el grupo 2 la fotocoagulación se realiza a los 70,1 días (36,4 semanas postmenstruales) y el antiVEGF se administra a los 107,5 días (41,8 semanas postmenstruales), con una diferencia entre tratamientos de 37,4 días. Existían diferencias significativas entre ambos grupos en el intervalo de días intertratamientos (p = 0,002).

En el análisis de los resultados se evalúa:

1. La necesidad de cirugía posterior (vitrectomía), que sólo se precisó en 4 niños pertenecientes al grupo 2 (57,1 %), mientras que ninguno del grupo 1 fue

intervenido (0 %) (p =0,07).

2. El estado final de la retina; la ectopia leve se incluyó como buen resultado, mientras que el pliegue macular y el desprendimiento de retina eran un mal resultado final. En el grupo 1 sólo 1 ojo (14,3 %) tuvo una complicación grave mientras que la tuvieron 5 del grupo 2 (71,4 %) (p = 0,1).

Discusión

Desde la aparición en 1988 de los resultados del CRYO-ROP study, la ablación retiniana con crioterapia producía un descenso del 50 % del riesgo de evolucionar a las formas graves de ROP¹⁵. La aplicación del laser en las zonas avasculares de forma confluyente, no sólo era menos traumática, sino más eficaz, especialmente en las formas posteriores, donde los éxitos anatómicos alcanzaban el 83 % frente a sólo el 25 % con crioterapia¹⁶⁻¹⁹.

En el año 2003 el ETROP cooperative group revisa las indicaciones para el tratamiento y mejoran los resultados cuando se indica el laser en cualquier estadio 2 o 3 con enfermedad plus en zona II, o lesiones en zona I plus cualquiera que sea el estadio o estadio 3 en zona 1 sin plus, que son los que actualmente se utilizan en la práctica clínica y en todos los estudios^{3,14}.

Todos los pacientes incluidos en esta serie recibieron tratamiento siguiendo la clasificación internacional de 2005 y las indicaciones del ETROP. Existe una excepción, que es el paciente número 6 que llegó al centro de referencia con estadio IVB (desprendimiento de retina traccional parcial con afectación macular) y en el que la inyección de bevacizumab administrada a los 159 días de vida (46 semanas edad postmenstruales) produjo un desprendimiento de retina mixto y acabo con un desprendimiento de retina total, Este paciente es importante porque aunque no se pudo añadir a ninguno de los 2 grupos del estudio, puede servir de ejemplo. Un 3,5 % de los pacientes con retinopatía diabética proliferante en los que se inyecta el bevacizumab, desarrollan o se agrava un desprendimiento de retina traccional²⁰, puede que este fenómeno se produzca también en los casos avanzados de ROP y el bevacizumab empeore el cuadro como ya ha ocurrido en otros casos publicados^{13,21,22}.

En nuestra serie, las características generales y locales de los niños fueron similares en ambos grupos, esto hace que los resultados comparados sean más valorables. El primer tratamiento se efectuó alrededor de la semana 37 postmenstrual en ambos grupos. La inyección del antiVEGF en el grupo 2, se administró después de 5 semanas de media, tiempo suficiente para ver el resultado del laser y por tanto se había comprobado que no se lograron los resultados deseados. Por tanto, queda bien definido el distinto manejo en ambos grupos.

Los resultados, son diferentes en ambos grupos; cuando se han usado, el laser y el antiVEGF, en régimen combinado y simultáneo se obtuvieron mejores resultados, ninguno necesitó vitrectomía y solo 1 (14,3 %) tuvo una complicación grave, un pliegue macular. Sin embargo, el grupo 2, en los que la inyección intravítrea se administró a las 41,8 semanas en lugar de a las 38,7 y después de "fracasar" el laser, cuatro ojos (57,1 %) necesitaron cirugía posterior y el 71,4 % acabaron con lesiones graves. Dado que es una muestra muy pequeña no se alcanza la significación estadística pero muestra una tendencia, situándose la "p", en ambos casos, entre 0,05 y 0,1.

Al tratarse de un estudio retrospectivo y con una muestra pequeña tiene algunas limitaciones, puede que el grupo 2, este sesgado, y aunque las características epidemiológicas y retinianas sean similares al grupo 1, la no respuesta al laser, selecciona casos más agresivos y no se vería influenciado por el momento de la administración del antiVEGF. Sin embargo, puede que exista una ventana en el que el bevacizumab sea útil, y cuando en el curso de la enfermedad los valores intravítreos decaen, su uso ya no es necesario o podría ser incluso perjudicial.

El régimen combinado, al igual que en la retinopatía diabética²⁰, presenta una serie de ventajas, ya que el bevacizumab bloquea inmediatamente las moléculas en vítreo, y el laser impediría la producción de nuevo VEGF y del resto de las citoquinas implicadas; pero los estudios en los que se ha utilizado sólo bevacizumab intravítrea han demostrado que el mes de duración de su efecto, en lo que se autolimita la fase aguda de la ROP^{8,10-14,21}, puede ser suficiente para solucionar definitivamente el problema.

Otra inconveniente del estudio, es que se han utilizado pegaptanib sódico (0,1 mg - 0,03 ml Macugen®) y bevacizumab en dos dosis diferentes

(625 y 750 mg - 0,025 y 0,03 ml Avastin®), las dosis viene dadas por el volumen inyectado del preparado comercial, no se administra más de 0,03 ml para evitar una isquemia retiniana prolongada por obstrucción de la arteria central de la retina secundario a la hipertensión ocular. El pegaptanib actúa sobre la isoforma 165 que bloquea la formación de neovasos pero no la vasculogénesis fisiológica⁷, mientras que el bevacizumab actúa sobre todas las isoformas, su reducido costo, y su mayor potencia, así como la ausencia, hasta ahora de efectos secundarios, ha hecho que sea el que se utiliza en la actualidad.

A pesar de los avances en el manejo de la ROP, todavía los niños con lesiones en zona 1 y zona 2 posterior tienen peor respuesta al laser y peor pronóstico²³⁻²⁴, los resultados del *BEAT-ROP cooperative group* son esperanzadores, el subgrupo con lesiones en zona I, tiene una tasa de recurrencia del 6 % en el grupo tratado con bevacizumab frente al 42 % en el grupo de laser, mientras que los que tienen lesiones en zona II posterior, las diferencias son del 12 y 5 % respectivamente, sin alcanzar diferencias significativas entre ambos¹⁴. Estos resultados hacen que ya tengamos que utilizar el bevacizumab en estos pacientes y no la fotocoagulación, lo que nos introduce en una nueva era en el manejo de la ROP.

Todos los indicios hablan a favor de la ventaja que supone utilizar el bevacizumab, y utilizarlo cuanto antes, además presenta otras ventajas como obtener una vascularización periférica retiniana, no dañar la coroides, y un índice menor de intubaciones ya que se efectúa con una sedación suave y es menos traumático y más rápido que el laser, la tasa de intubación pasa del 70 % al 0 %¹⁴.

Por último, hay otros factores implicados en la angiogénesis, como el *insulin-like growth factor* (IGF-1) y el *transforming growth factor* (TGF α 1)²⁵, y con este tratamiento actuamos selectivamente sobre uno de ellos, sin saber como actúan los demás, aunque a la vista de los resultados, la actuación aislada sobre el VEGF puede ser suficiente para solucionar el problema.

También se sabe que la administración intravítrea unilateral de bevacizumab a dosis de 1,25 mg llega a alcanzar niveles plasmáticos, en el modelo animal (administración monolateral), de hasta 3,3 μ gr./ml²⁶, y en ese trabajo los conejos pesan más que algunos niños en el momento del tratamiento y la administra-

ción es bilateral, por eso aunque los perfiles de seguridad a corto plazo son buenos, falta conocerlos a largo plazo.

La inyección intravítrea tiene el riesgo de la endoftalmitis, estos niños están inmunodeprimidos y muchas veces colonizados por gérmenes patógenos, a pesar de no estar publicada ninguna endoftalmitis de este tipo, en ROP, es una grave complicación local que, por lógica, aparecerá cuando se generalice su uso.

A pesar de todas estas incógnitas, el bevacizumab se perfila como un arma de primera línea en la lucha contra la ceguera en estos niños.

Bibliografía

1. Salvin Jh, Lehman Ss, Jin J, Hendricks Dh. Update on retinopathy of prematurity: treatment options and outcomes. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21:329-334.
2. Haddad MA, Sei M, Sampaio MW et al. Causes of visual impairment in children: a study of 3210 casos. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 2007; 44:232-240.
3. 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 Study Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-1696.
4. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004;14(Suppl A):S140-44.
5. Sonmez K, Drenser KA, Capone A Jr, et al. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2008;115:1065-70.e1
6. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
7. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
8. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.e1-15.
9. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:155-8.
10. Treses MT, Capone A, Drenser K. Macugen in Retinopathy of Prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:E-Abstract 2330.
11. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28:S19-S25.
12. Kusaka S, Shima C, Wada K, Arahori H. et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1450-1455.
13. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG. et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28:S13-S18.
14. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ for the BEAT-ROP Cooperative Group. *N Eng J Med* 2011; 364:603-615.
15. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:471-479.
16. Hurley BR, McNamara JA, Fineman MS, et al. Laser treatment for retinopathy of prematurity: evolution in treatment technique over 15 years. *Retina* 2006; 26:S16-S17.
17. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: Part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002; 109:928-934.
18. Pearce IA, Pennie FC, Gannon LM, et al. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1254-1259.
19. Capone A Jr, Diaz-Rohena R, Sternberg P Jr, et al. Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1993; 116:444-450.
20. Fernando-Arevalo J, Sanchez JG, Lasave AF. et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Retinopathy: The 2010 GLADAOF Lecture. *Journal of Ophthalmology* 2011; ID 584238.
21. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;148:536-543.
22. Honda S, Hirabayasi H, Tsukahara Y et al. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of

bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:1061-1063.

23. Kychental A, Dorta P, Katz X. Zone I retinopathy of prematurity. Clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina* 2006; 26:S11-S15.

24. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease.

25. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor 1 measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1711–1718.

26. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of Intravitreal Bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855–859.

