

玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗早产儿视网膜病变的研究进展

彭 琴¹, 王俊勇², 刘秋平¹

引用:彭琴,王俊勇,刘秋平. 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗早产儿视网膜病变的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(11):1894-1897

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81960177);江西省自然科学基金项目(No.20192BAB205049)

作者单位:¹(330006)中国江西省南昌市,南昌大学附属眼科医院;²(331200)中国江西省樟树市人民医院眼科

作者简介:彭琴,女,在读硕士研究生,研究方向:小儿眼底病。

通讯作者:刘秋平,男,毕业于南昌大学,博士,硕士研究生导师,研究方向:早产儿视网膜病变. 76655086@qq.com

收稿日期:2019-12-20 修回日期:2020-09-27

摘要

早产儿视网膜病变(ROP)是发生于早产儿的一种未成熟视网膜血管增殖性眼病,是一种严重的儿童致盲性眼病。视网膜激光光凝术是治疗 ROP 的经典方法,然而激光治疗是破坏性的,尤其是在 ROP I 区病变的情况下,视网膜激光光凝治疗会引起严重的并发症。研究表明,血管内皮细胞生长因子(VEGF)在 ROP 发生及发展过程中具有关键作用,而玻璃体腔注射抗 VEGF 药物不仅能有效控制 ROP,并且为视网膜继续发育争取了机会。本文就玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗 ROP 的治疗指征、药物筛选、注射部位、给药剂量、疗效观察以及并发症对其进行综述。

关键词:早产儿视网膜病变;血管内皮细胞生长因子;抗血管内皮细胞生长因子药物

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.11.11

Anti-VEGF therapy in retinopathy of prematurity

Qin Peng¹, Jun-Yong Wang², Qiu-Ping Liu¹

Foundation items: National Natural Sciences Foundation of China (No. 81960177); Research Grant from Jiangxi Science and Technology Department (No.20192BAB205049)

¹Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; ²Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Zhangshu City, Zhangshu 331200, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Qiu-Ping Liu. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. 76655086@qq.com

Received:2019-12-20 Accepted:2020-09-27

Abstract

• Retinopathy of prematurity (ROP) is an immature proliferative retinal vascular disease that may lead to permanent blindness in preterm infant. Retinal laser photocoagulation is used for ablation of peripheral retina and treatment of ROP, however, it is destructive. Especially for the cases with lesions in Zone I region, retinal laser photocoagulation may cause severe complications. Recently, studies have demonstrated that vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a causal role in the pathogenesis of ROP, and intravitreal injection of anti-VEGF agents can not only effectively impede ROP progression, but also gain timing for revascularization of a vascular retinal region. This article reviews the treatment indications, drug selection, injection site, dosage recommendation, follow-up of efficacy and complications of intravitreal injection of anti-VEGF agents in the treatment of ROP.

• **KEYWORDS:** retinopathy of prematurity; vascular endothelial growth factor; anti-vascular endothelial growth factor agents

Citation: Peng Q, Wang JY, Liu QP. Anti-VEGF therapy in retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(11):1894-1897

0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of premature, ROP),是一种发生在早产儿未成熟视网膜的血管增殖性眼病,1942年由 Terry^[1]首次描述该疾病,它是国内外严重的儿童致盲性眼病。ROP 的病变包括从血管增殖到出血渗出以及瘢痕牵拉导致的视网膜脱离。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)不仅在正常的血管生成中发挥重要作用,而且对 ROP 的发展也至关重要,Lashkari 等^[2]研究记录到了 ROP 4 期玻璃体腔内大量升高的 VEGF 水平。近年来,玻璃体腔注射 VEGF 抑制剂已经证明了可以显著降低新生血管反应,因此玻璃体腔注射 VEGF 抑制剂为 ROP 的治疗开辟了新的途径^[3]。本文从治疗指征、药物筛选、注射部位、给药剂量、疗效观察以及并发症几个方面对玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 ROP 进行综述总结,以期临床治疗提供一些帮助。

1 治疗指征

随着对 ROP 的研究和认识的加深,关于 ROP 的治疗指征也在不断调整。2003 年,ETROP(Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group)建议 1 型 ROP

和阈值 ROP 需要治疗^[4]。2006 年美国儿科学院的治疗建议是需要对 1 型 ROP 患儿进行治疗。其中 1 型 ROP 为 I 区存有附加病变 (plus) 的任一期以及不伴随附加病变的 3 期病变, II 区伴附加病变的 2 期或 3 期病变。而 2013 年美国儿科学会早产儿视网膜病变诊疗指南^[5]提出的治疗指征更加详细,包括:(1) I 区可见附加病变的任何阶段 ROP 或无附加病变的 3 期 ROP, II 区可见附加病变的 2 期或 3 期 ROP;(2) 阈值 ROP。以上情况一旦发现,需要尽快在 72h 内对可治疗的病变区域进行治疗,以降低发生视网膜脱离的风险。我国目前关于 ROP 治疗指征主要依据我国 2014 年 ROP 筛查指南,确诊阈值病变或者是 1 型阈值前病变之后,应尽可能在 72h 内接受治疗,无治疗条件要及时转诊^[6]。以上所介绍的治疗指征并没有明确指出玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 ROP 的治疗指征,综合目前国内外关于玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗 ROP 的相关研究报道,我们可以发现确诊阈值病变或 1 型阈值前病变的早产儿,均可考虑该项治疗方案。此外玻璃体腔注射抗 VEGF 药物还可以联合视网膜激光光凝或玻璃体切除术治疗 4、5 期的 ROP^[7-10]。

2 药物筛选

临床上应用的 VEGF 抑制剂包括哌加他尼钠、贝伐单抗、雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普。经美国 FDA 认证可用于成人新生血管性眼病[如年龄相关性黄斑变性 (ARMD)] 的有雷珠单抗和阿柏西普。除雷珠单抗外,其他抗 VEGF 药物都没有明确地说明具有治疗早产儿视网膜病变的适应证(属于超适应证用药),目前国内外报道的临床工作中治疗 ROP 的抗 VEGF 药物主要有哌加他尼钠、贝伐单抗、雷珠单抗和康柏西普。

哌加他尼钠 (pegaptanib, 商品名 macugen), 于 2004-12 成为第一个获得美国 FDA 批准用于治疗眼部新生血管性疾病的抗 VEGF 药物,是一种 VEGF RNA 适配体,能特异性与 VEGF165 结合,阻断其生物活性,且不影响其他 VEGF 异构体的活性。用于治疗所有类型的新生血管性 ARMD。pegaptanib 的批准代表了药物开发的一个里程碑,它是第一个成功开发出人类治疗剂的适配体,0.3mg 是 FDA 批准用于临床的剂量^[7,11-12]。

贝伐单抗 (bevacizumab, 商品名 avastin), 分子量 148kD。2004-02 获得美国 FDA 批准,联合 5-FU 治疗转移性结肠癌,它是一种重组的人源化单克隆 IgG1 抗体,可与所有已知的 VEGF 异构体结合,通过抑制其生物学活性,从而阻止血管渗漏以及新生血管的形成^[3,13-14]。

雷珠单抗 (ranibizumab, 商品名 lucentis), 分子量 48kD,是第二代人源化抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段 Fab 部位 (recombinant humanized anti - gen - binding fragment, rhuFab),对 VEGF 的所有亚型均有较强的亲和力,能够迅速且长期封闭 VEGF-A,从而减少血管内皮细胞增殖和降低血管通透性,抑制新生血管生成,修复血-视网膜屏障。该药已在国内外多个国家(美国、欧洲、日本、中国)批准上市,2010 年在我国已获批准应用于在湿性(新生血管性) ARMD 的临床应用^[15]。

康柏西普 (conbercept, 商品名 郎沐), 分子量为 141.7kD,为我国自主研发的含有 VEGF 受体 1 和 2 胞外

段的融合蛋白,能够与 VEGF 高亲和力结合进而发挥效应。于 2013-12 被中国食品药品监督管理局批准用于治疗新生血管性 ARMD。目前已在美国开展 ARMD 治疗的 3 期临床试验。conbercept 可阻断 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C 和 PlGF 的所有同种型,其对 VEGF-A 和它的亚型具有高结合亲和力并且在玻璃体腔中具有较长的半衰期^[16-18]。

3 注射部位

临床上常规成人玻璃体腔注药的注射部位是睫状体平坦部,即角膜缘后 3.5~4mm,虽然早产儿玻璃体腔注药的注射部位也是选择睫状体平坦部,但是由于早产儿眼球仍处于发育的阶段^[19],且早产儿的晶状体为球形,因此对早产儿进行玻璃体腔注药选择的进针位置及方向与成人有所不同。Shah 等^[20]主张于角膜缘后 1.0mm 处使用 30G 注射针头经睫状体冠状部垂直于球面进针注入抗 VEGF 药物,而 Travassos 等^[21]认为在角膜缘后 1.5mm 处进针。因此,角膜缘后 1.0~1.5mm 均可以作为 ROP 玻璃体腔注药的进针部位。

4 给药剂量

通常给药剂量需要考虑玻璃体腔容积及眼球的代偿程度等多个因素,结合目前所有的使用抗 VEGF 药物治疗 ROP 的研究报道来看,绝大多数是按照不同药物的成人剂量的一半剂量给药。Aurata 等^[12]研究中使用玻璃体腔注射 pegaptanib (0.3mg/0.02mL) 联合激光治疗 ROP,可降低 1 型 ROP 婴儿视网膜脱离的风险。

贝伐单抗的给药剂量,多为单眼单次注射 0.625mg/0.025mL。Mintz-Hittner 等^[3]的一项多中心试验中,婴儿被随机分配接受双侧玻璃体腔注射贝伐单抗 (0.625mg/0.025mL) 或常规激光治疗,结果表明玻璃体腔注射贝伐单抗单药治疗对 ROP I 区 3 期病变更有效。Travassos 等^[21]报道了 3 例玻璃体腔注射贝伐单抗在 AP-ROP 患者中的解剖变化,剂量为 0.75mg 作为单药治疗或较差眼的补充治疗,在 24h 内所有注射眼均显示出异常血管的退化及虹膜血管扩张的减轻。Wallace 等^[22]于 2015-05/2016-09 对 61 例单眼或双眼 1 型 ROP 早产儿进行了一项 1 期剂量降级研究,10~14 例婴儿的一眼接受 0.25mg 玻璃体腔注射贝伐单抗治疗,如果成功,则将下一组婴儿的剂量降低至 0.125mg,然后为 0.063mg,最后为 0.031mg,治疗 4wk 后,发现 0.25mg 的 11 眼中有 11 眼,0.125mg 的 14 眼中有 14 眼,0.063mg 的 24 眼中有 21 眼,0.031mg 的 9 眼中有 9 眼获得了成功,在此 1 期研究中,当贝伐单抗的剂量低至 0.031mg 时在 9 眼中仍然有效。

雷珠单抗的给药剂量,多为单眼单次注射 0.25mg/0.025mL。Huang 等^[23]回顾性分析了诊断为 1 型 ROP 并接受玻璃体腔注射雷珠单抗 (0.25mg/0.025mL) 作为主要治疗方法的婴儿,在最后一次访视时,有 278 眼 (98.2%) 未发生视网膜脱离,有 5 眼 (1.8%) 发生视网膜脱离。Mota 等^[9]的一项病例报告中,2 例 AP-ROP 早产儿接受联合激光光凝和玻璃体腔注射雷珠单抗 (0.3mg/0.03mL) 治疗。Stahl 等^[24]的一项试验筛选了出生体质量小于 1500g 且符合视网膜病变治疗标准的婴儿,并平均随机分配患者接受单侧玻璃体腔注射雷珠单抗 0.2mg 或雷珠单

抗 0.1mg 或激光治疗,研究结果显示在 ROP 的治疗中,雷珠单抗 0.2mg 可能优于激光治疗,与激光治疗相比,其眼部不良预后更少,并且 24wk 安全性可接受。Chen 等^[25]报道了 72 眼(37 例患者),玻璃体腔注射贝伐单抗(0.625mg)或雷珠单抗(0.25mg)治疗 1 型 ROP,随访至 1 岁,贝伐单抗组中除 1 眼对治疗没有反应而接受了光凝治疗,其余均没有出现复发。

康柏西普成人推荐的玻璃体腔注射治疗剂量是 0.5mg/0.05mL, Jin 等^[26]进行了一项玻璃体腔注射康柏西普(intravitreal injection of conbercept, IVC)或雷珠单抗(intravitreal injection of ranibizumab, IVR)治疗 ROP 的一系列病例回顾性研究,IVC 组给药量为 0.25mg/0.025mL, IVR 组剂量为 0.25mg/0.025mL,结果表明康柏西普和雷珠单抗对 ROP 的治疗均有效。Cheng 等^[27]开展的一项临床试验研究表明 0.15mg IVC 对 II 区 2 期或 3 期伴有附加病变的 ROP 有效,并在随访期间没有出现不良的眼部反应。

5 疗效观察

近年来,随着玻璃体内注射抗 VEGF 药物广泛应用于治疗眼内新生血管性疾病,并且取得了良好的临床效果,使得抗 VEGF 药物的应用范围逐步扩大,临床上已有很多关于玻璃体腔注射抗 VEGF 药物成功治疗 ROP 的相关报道。Mintz-Hittner 等^[3]认为玻璃体腔注射抗 VEGF 药物能够减少对视网膜结构的破坏,尤其是对位于后极部的病变,能够预防视野缺损,促进周边部位视网膜血管化,且操作便捷、时间短,安全性好,术后眼部副作用小。Quiroz-Mercado 等^[13]进行了一项试验,将接受贝伐单抗治疗的 ROP 患者分为 3 组进行玻璃体注射:第一组,对常规治疗无反应的 4a 或 4b ROP 期患者;第二组,ROP 阈值患者由于视网膜的可视性差难以用常规疗法治疗;第三组是高危阈值前或阈值 ROP 的患者,纳入的 13 例 ROP 患者的疾病程度较治疗指征更为严重。结果 18 眼中有 17 眼发现了新生血管退化,1 眼 4a ROP 期患者玻璃体内注射后自发发生视网膜复位,没有严重的眼部或全身不良反应。Sanker 等^[28]通过回顾三项试验,结果表明玻璃体内注射贝伐单抗降低了儿童时期高度近视的风险。Li 等^[29]进行的一项 Meta 分析纳入了 10 项研究,比较抗 VEGF 治疗和激光治疗 1 型和阈值 ROP 的疗效,结果显示抗 VEGF 治疗的再治疗发生率与激光治疗相比显著增加,而眼部并发症的发生率和近视度数却显著下降。综合以上的相关研究报道来看,单独或联合使用玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗 ROP,短期来看绝大部分是有效的,而长期的疗效观察需要更多的时间。

6 并发症

玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗 ROP 的并发症主要分为两部分:一部分是抗 VEGF 药物的相关并发症,另一部分则是玻璃体腔注射操作的相关并发症。VEGF 在早产儿的生长发育过程中有着重要的作用,而在使用玻璃体腔注射 VEGF 抑制剂治疗 ROP 的过程中,药物注射至玻璃体腔内后弥散至血液循环当中,全身性副作用难以避免,由于不同药物的半衰期不同、剂量使用的差异以及早产儿本身的异质性,导致系统性延迟效应难以评价,且临床上关

于严重的全身副作用报道较少。目前关于此类药物相关的全身副作用主要有:血压急性升高、心肌梗塞、脑血管意外等,但其发生率都较低。Wu 等^[30]研究报告了在玻璃体腔注射贝伐单抗治疗 ROP 后 1d 内出现低血压的双胞胎早产儿,在接受药物治疗之前,他们的临床状态稳定且相似,注射药物剂量、注射程序和术前用药均相同,然而双胞胎其中之一出现了低血压 3d,虽然与贝伐单抗相关的低血压已在产品信息中描述(发生率 7%~15%),但这是玻璃体腔注射贝伐单抗治疗 ROP 诱发低血压的首例病例报告。抗 VEGF 药物玻璃体腔注射操作的并发症主要包括细菌性眼内炎、球结膜出血、玻璃体积血、孔源性视网膜脱离、牵拉性视网膜脱离、葡萄膜炎、一过性眼内压升高等。Honda 等^[31]研究发现 1 例妊娠 23wk 出生,出生体质量为 598g 的 I 区 3 期 ROP 女婴,在 10 周龄时进行视网膜激光光凝,尽管有足够的激光光凝治疗,但血管增殖仍然进一步发展,右眼发生部分牵拉性视网膜脱离(4a 期 ROP);在 14 周龄时进行玻璃体腔注射 0.4mg 贝伐单抗,术后 2d 发现纤维血管膜的血管成分退化,并发生急性纤维化,环形纤维血管膜向心收缩,导致部分牵拉性视网膜脱离恶化,纤维血管膜的收缩在玻璃体腔注射贝伐单抗 7d 后进展,并导致视网膜后部的漏斗状视网膜脱离。虽然国内外的研究报道中关于玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗 ROP 的并发症相对较少,但是在进行这项治疗时仍然需要谨慎操作以及长期的术后随访。

7 小结

随着对 ROP 疾病认识的不断加深,不难发现在严格把握好治疗指征的情况下,针对 ROP 的不同阶段采取个体化抗 VEGF 药物玻璃体腔注射治疗是比较安全有效的。然而由于药物本身抑制 VEGF 水平,抑制新生血管生成的同时也延迟了周边视网膜继续正常发育,术后需要更长时间的随访。而玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗对全身情况的影响,需要更多大规模的、观察时间更长的临床研究去探索。

参考文献

- 1 Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-204
- 2 Lashkari K, Hirose T, Yazdany J, et al. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Am J Pathol* 2000;156(4):1337-1344
- 3 Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603-615
- 4 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(12):1684-1694
- 5 Fierson WM. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2018;142(6):1-9
- 6 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年). *中华眼科杂志* 2014;50(12):933-935
- 7 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(5):685-686

- 8 Nazari H, Modarres M, Parvaresh MM, *et al.* 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(12):1713-1718
- 9 Mota A, Carneiro A, Breda J, *et al.* Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Case Rep Ophthalmol* 2012;3(1):136-141
- 10 Futamura Y, Asami T, Nonobe N, *et al.* Buckling surgery and supplemental intravitreal bevacizumab or photocoagulation on stage 4 retinopathy of prematurity eyes. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59(6):378-388
- 11 Ng EW, Shima DT, Calias P, *et al.* Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(2):123-132
- 12 Atrata R, Krejcirova I, Senkova K, *et al.* Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(5):687-694
- 13 Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, *et al.* Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28(3 Suppl):S19-S25
- 14 苏满想,张国强,刘春民. Bevacizumab 在早产儿视网膜病变治疗中的应用研究进展. *眼科新进展* 2009;29(3):227-230
- 15 Moreno TA, Kim SJ. Ranibizumab (Lucentis) versus Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: An Economic Disparity of Eye Health. *Semin Ophthalmol* 2016;31(4):378-384
- 16 Lu X, Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2311-2320
- 17 Wang F, Bai Y, Yu W, *et al.* Anti-angiogenic effect of KH902 on retinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(9):2131-2139
- 18 Bai Y, Nie H, Wei S, *et al.* Efficacy of intravitreal conbercept injection in the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2019;103(4):494-498
- 19 Zha Y, Zhu G, Zhuang J, *et al.* Axial Length and Ocular Development of Premature Infants without ROP. *J Ophthalmol* 2017;2017:1-4
- 20 Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2007;55(1):75-76
- 21 Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, *et al.* Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38(3):233-237
- 22 Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, *et al.* Assessment of Lower Doses of Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: A Phase 1 Dosing Study. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(6):654-656
- 23 Huang Q, Zhang Q, Fei P, *et al.* Ranibizumab Injection as Primary Treatment in Patients with Retinopathy of Prematurity: Anatomic Outcomes and Influencing Factors. *Ophthalmology* 2017;124(8):1156-1164
- 24 Stahl A, Lepore D, Fielder A, *et al.* Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10208):1551-1559
- 25 Chen SN, Lian I, Hwang YC, *et al.* Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina* 2015;35(4):667-674
- 26 Jin E, Yin H, Li X, *et al.* Short-term outcomes after intravitreal injection of conbercept versus ranibizumab for the treatment of retinopathy of prematurity. *Retina* 2018;38(8):1595-1604
- 27 Cheng Y, Meng Q, Linghu D, *et al.* A lower dose of intravitreal conbercept effectively treats retinopathy of prematurity. *Sci Rep* 2018;8(1):1-6
- 28 Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:1-59
- 29 Li Z, Zhang Y, Liao Y, *et al.* Comparison of efficacy between anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in Type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP). *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):1-10
- 30 Wu LH, Yang YH, Lin CH, *et al.* Hypotension Associated With Intravitreal Bevacizumab Therapy for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2016;137(2):1-4
- 31 Honda S, Hirabayashi 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(7):1061-1063