

玻璃体腔注射贝伐单抗和雷珠单抗治疗 1 型 ROP 疗效的 Meta 分析

曹荣霞,李雁杰,刘为晒,白子超,杨柳森,李 鲜

引用:曹荣霞,李雁杰,刘为晒,等. 玻璃体腔注射贝伐单抗和雷珠单抗治疗 1 型 ROP 疗效的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2021; 21(3):487-492

基金项目:山西省科技厅重点研发计划项目(No. 201803D31095);山西省人力资源与社会保障厅 2019 年省留学人员科技活动项目(No.2019-91-4)

作者单位:(030001)中国山西省太原市,山西医科大学第一医院眼科

作者简介:曹荣霞,在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:李雁杰,毕业于山西医科大学,博士研究生,副教授,眼科副主任,眼科教研室主任,硕士研究生导师,研究方向:玻璃体视网膜疾病. liyanjie_0311@126.com

收稿日期:2020-06-23 修回日期:2021-02-02

摘要

目的:评价玻璃体腔注射贝伐单抗(IVB)和雷珠单抗(IVR)治疗 1 型早产儿视网膜病变(ROP)的疗效。

方法:通过检索 PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、CQVIP、CBM、OVID、中国知网和万方数据库,检索时间为建库至 2020-04-01。纳入所有比较 IVB 和 IVR 治疗 ROP 疗效的研究。由两位研究员进行独立的数据提取和质量评估。使用 Review Manager 5.3 软件进行统计分析。本研究观察的主要结局指标为再治疗率,次要结局指标包括:完全血管化比例和等效球镜度。

结果:共纳入了 8 篇病例对照研究,共 885 眼。与 IVB 治疗组相比,IVR 治疗组有更高的再治疗率($OR=0.55$, 95% $CI: 0.34\sim 0.88$, $P<0.05$)及更低的等效球镜度数($WMD=-1.44$, 95% $CI:-2.28\sim -0.00$, $P<0.05$),对于完全血管化比例,两组比较无差异($OR=2.15$, 95% $CI:0.80\sim 0.576$, $P>0.05$)。

结论:IVR 和 IVB 治疗 1 型 ROP 均可以完成视网膜的完全血管化,但两种治疗方法各有优势,IVR 对于儿童屈光的影响较小,但在降低再发率方面其作用较 IVB 差。

关键词:早产儿视网膜病变;贝伐单抗;雷珠单抗;Meta 分析;系统评价

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.22

Meta-analysis of comparison of IVB and IVR used for retinopathy of prematurity

Rong-Xia Cao, Yan-Jie Li, Wei-Shai Liu, Zi-Chao Bai, Liu-Sen Yang, Xian Li

Foundation items: Key Research and Development (R&D) Projects

of Shanxi Province (No.201803D31095); Science and Technology Activity Project for Overseas Students of Shanxi Province in 2019 (No.2019-91-4)

Department of Ophthalmology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Yan-Jie Li. Department of Ophthalmology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. liyanjie_0311@126.com

Received:2020-06-23 Accepted:2021-02-02

Abstract

• **AIM:** To evaluate the effectiveness of intravitreal bevacizumab (IVB) and ranibizumab (IVR) for the treatment of type 1 retinopathy of prematurity (ROP) by Meta-analysis.

• **METHODS:** The PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI, CQVIP, CBM, OVID and Wanfang were systematically searched. All comparative studies of IVB or IVR as treatment for ROP were included. Two independent reviewers performed the data extraction and assessed study quality. Meta-analysis was performed using Review Manager 5.3 software. The retreatment rate was defined as the primary outcome. Secondary outcomes were prevalence of complete vascularization and myopic (spherical equivalent, SE).

• **RESULTS:** Eight non-randomized studies, including a total of 885 eyes were included in this study. Compared with IVB-treated children, IVR-treated children have higher retreatment rate [$OR=0.55$, 95% $CI:0.34\sim 0.88$, $P<0.05$], less spherical equivalent [$WMD=-1.44$, 95% $CI:-2.28\sim -0.00$, $P<0.05$], and the same percentage of complete vascularization [$OR=2.15$, 95% $CI: 0.80\sim 0.576$, $P>0.05$].

• **CONCLUSION:** Both IVR and IVB can complete the vascularization of the retina in the treatment of type 1 ROP, but the two treatments have their own advantages. IVR has little effect on the refractive effect in children, but its effect in reducing the retreatment rate is worse than IVB.

• **KEYWORDS:** retinopathy of prematurity; Bevacizumab; Ranibizumab; Meta-analysis; systematic review

Citation: Cao RX, Li YJ, Liu WS, et al. Meta-analysis of comparison of IVB and IVR used for retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(3):487-492

0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是世界范围内主要的儿童致盲性眼病之一^[1]。严重的

ROP可引起视网膜脱离,导致视力丧失。全球平均每年约有28300~45600例婴幼儿被诊断为与ROP相关的不可逆性视力损害^[2]。ROP的发病机制包括两个阶段,第一阶段发生在矫正胎龄约为22~30wk,这一阶段早产儿处于相对高氧的环境,并且VEGF分泌减少;第二阶段发生在矫正胎龄约为31~44wk,早产儿这一阶段处于相对缺氧的环境,VEGF分泌增加。所以,对于ROP的抗VEGF治疗需要掌握合适的时机,以达到预期治疗目的^[3-4]。

ROP作为一种新生血管性眼底病变,其治疗方式也经历了从冷冻治疗到激光治疗的变革。以上治疗方法均通过破坏新生血管区视网膜来达到减少VEGF产生的目的,进而阻止疾病的进一步进展^[5]。随着抗VEGF治疗眼底新生血管疾病的广泛应用,抗VEGF药物在ROP的治疗中也逐步开展。2011年,BEATROP(Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity)研究首次提出玻璃体腔注射贝伐单抗(intravitreal bevacizumab, IVB)的治疗方法可以消退ROP的新生血管,与传统的激光治疗相比,经过这种治疗ROP有明显更低的复发率^[3]。尽管目前激光治疗仍为ROP治疗的金标准,但由于激光治疗具有视野损害、术后高度近视发生率及全身麻醉手术风险等副作用^[6-7]。所以,抗VEGF药物治疗ROP也逐渐被广泛应用于临床中^[8-9]。目前,临床工作中广泛应用的抗VEGF药物主要包括:雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普、康柏西普等。本文评价IVB和玻璃体腔注射雷珠单抗(intravitreal ranibizumab, IVR)治疗1型ROP的疗效。

1 资料和方法

1.1 资料 由两名研究员分别通过计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、CQVIP、CBM、OVID、中国知网和万方数据库,检索时间为建库至2020-04-01。在PubMed数据库中具体检索策略为: (“retinopathy of prematurity” or “ROP”), and (“bevacizumab” or “avastin” or “intravitreal of bevacizumab” or “IVB”), and (“ranibizumab” or “lucentis” or “intravitreal of ranibizumab” or “IVR”)。中国知网的检索关键词包括:早产儿视网膜病变、贝伐单抗、雷珠单抗。使用EndNote X7对文献进行管理。

1.1.1 纳入标准 (1)早产儿出生体质量 $\leq 1500\text{g}$,或孕周 $\leq 30\text{wk}$ ^[10]; (2)ROP治疗标准为ETROP^[4]研究提出的1型ROP,具体为:I区有附加病变的任何期ROP, I区3期有或无附加病变, II区2期或3期有附加病变的ROP; (3)比较IVB和IVR对1型ROP治疗作用的随机对照研究或者非随机对照研究(病例对照研究); (4)研究至少包括一种以下结局指标:再治疗率、完全血管化比例、等效球镜度数(spherical equivalent, SE); (5)纳入研究的贝伐单抗和雷珠单抗治疗剂量具体为:贝伐单抗:0.625mg/0.025mL,雷珠单抗:0.25mg/0.025mL; (6)纳入研究的ROP患者治疗后屈光检查年龄1~1.5岁。

1.1.2 排除标准 (1)未报道本次统计需要的结局指标,或者结局指标无法提取或推算; (2)研究分组信息不完善的研究。

1.2 方法

1.2.1 数据提取 由两位研究员根据纳入及排除标准进

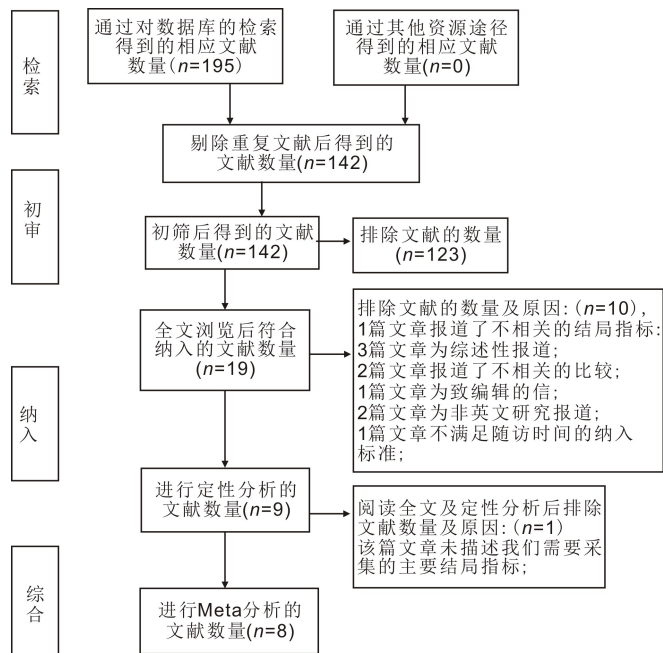


图1 文献筛选流程图。

行文献筛选和质量评估,当两位研究员有疑问时,通过阅读全文达成一致。在目标数据库中一共检索到195篇文章,其中53篇重复的文章被移除,通过阅读标题和摘要,剔除123篇文章,通过阅读全文,11篇文章被排除。最终,有8篇文章符合纳入标准^[11-18]。文章筛选流程见图1。

从纳入研究的文献中提取的数据包括:基本研究信息:文章标题、作者、发表时间;样本量、研究设计类型、治疗计划和随访时间,结果信息:再治疗率、完全血管化比例和SE。纳入研究的基本信息见表1。

1.2.2 质量评价 对纳入的文献(本研究纳入的文献均为病例对照研究)使用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[19]。NOS量表满分为9颗星,0~3、4~6和7~9颗星分别代表低质量、中等质量和高质量,见表2。

统计学分析:使用Review Manager 5.3进行统计分析。连续性变量(等效球镜度数)采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)和95%置信区间为效应分析统计量,二分类变量(再治疗率和完全血管化比例)采用比值比(odds ratio, OR)和95%置信区间为效应分析统计量。使用 χ^2 检验来判断纳入研究之间的异质性。当 $P < 0.1$ 或者 $I^2 > 50\%$ 时认为有明显异质性,使用随机效应模型,当 $P > 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$ 时使用固定效应模型。当存在明显的异质性时,通过使用逐一排除某些研究的敏感性分析来进行异质性处理。采用Stata 16.0软件进行偏倚检验,包括Begger检验和Egger检验。

2 结果

2.1 文献质量评估 对纳入的8篇文献进行质量评价,见表2。其中Kang等^[18]研究得分为5星,为中等质量,其余研究得分7~8星,均为高质量。

2.2 治疗作用评价

2.2.1 再治疗率 纳入的8项文献中均报道了再治疗率,分析各研究结果间无明显异质性($P = 0.78, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型。结果显示,IVR组比IVB组有明显更高

表1 纳入研究的文献基本信息

纳入研究	年份	设计类型	IVB(眼)	IVR(眼)	IVB	IVR
Kimyon 等 ^[11]	2018	病例-对照	40	28	0.625mg/0.025mL	0.25mg/0.025mL
Gunay 等 ^[13]	2017	病例-对照	107	44	0.625mg/0.025mL	0.25mg/0.025mL
Kabatas 等 ^[12]	2017	病例-对照	24	12	0.625mg/0.025mL	0.25mg/0.025mL
Chen 等 ^[14]	2015	病例-对照	41	31	0.625mg/0.025mL	0.25mg/0.025mL
Alyamaç Sukgen 等 ^[15]	2016	病例-对照	44	46	0.625mg/0.025mL	0.25mg/0.025mL
Erol 等 ^[16]	2015	病例-对照	21	15	0.625mg/0.025mL	0.25mg/0.025mL
Kang 等 ^[18]	2018	病例-对照	101	52	0.625mg/0.025mL	0.25mg/0.025mL
Ling 等 ^[17]	2020	病例-对照	231	48	0.625mg/0.025mL	0.25mg/0.025mL

表2 纳入研究的文献 NOS 量表质量评价

评价标准	Kimyon 等 ^[11]	Gunay 等 ^[13]	Kabatas 等 ^[12]	Chen 等 ^[14]	Erol 等 ^[16]	Ling 等 ^[17]	Alyamaç Sukgen 等 ^[15]	Kang 等 ^[18]
病例确定是否恰当(1星)	★	0	★	★	0	★	★	★
病例的代表性(1星)	★	★	★	★	★	0	★	0
对照的设计(1星)	0	0	0	0	0	0	0	0
对照的确定(1星)	★	★	★	★	★	★	★	★
设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性(2星)	★★	★★	★	★★	★★	★★	★★	0
暴露因素的确定(1星)	★	★	★	★	★	★	★	★
采用相同方法确定病例和对照组暴露因素(1星)	★	★	★	★	★	★	★	★
无应答率(1星)	★	★	★	★	★	★	★	★
总计	8	7	7	8	7	7	8	5

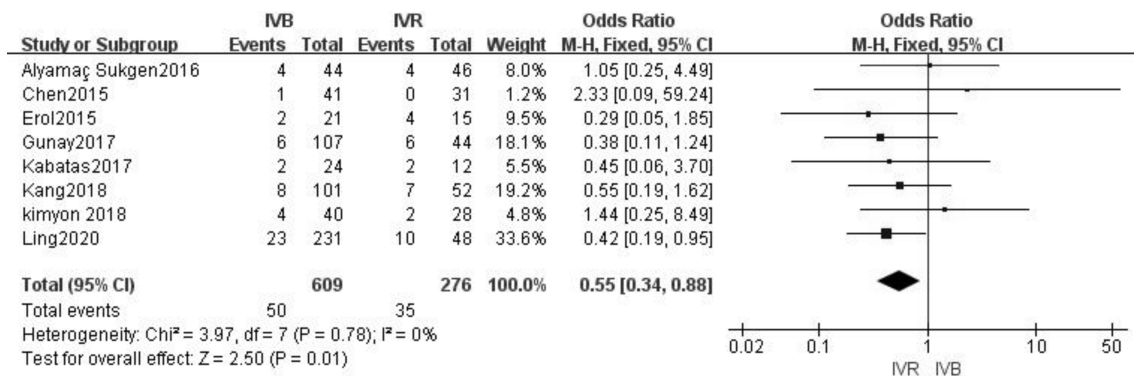


图2 再治疗率的森林图。

的再治疗率,差异有统计学意义($OR = 0.55, 95\% CI: 0.34 \sim 0.88, P < 0.05$),见图2。

2.2.2 完全血管化比例 纳入的4项研究中(Gunay 等^[13], Kang 等^[18], Kimyon 等^[11], Alyamaç Sukgen 等^[15])报告了完全血管化比例,数据分析各研究结果间存在异质性,且有统计学意义($I^2 = 74\%, P = 0.01$),使用随机效应模型计算合并统计量,分析结果表明,在IVB和IVR组中完全血管化比例差异无统计学意义($OR = 2.15, 95\% CI: 0.80 \sim 5.76, P > 0.05$)(图3)。分析其异质性来源,可能与Kang 等^[18]中等质量的研究有关,通过剔除Kang 等^[18]研究进行敏感性分析,异质性从74%降低为0%,且总体效应量无变化(表3)。

2.2.3 SE 在8项研究中,共有4项研究报道了等效球镜度数(SE),对数据进行分析结果显示,各研究间异质性较大($I^2 = 63\%, P = 0.05$),使用随机效应模型计算合并统

计量,结果表明IVR比IVB治疗组有更低的SE,差异有统计学意义($WMD = -1.44, 95\% CI: -2.28 \sim -0.00, P = 0.05$),见图4。通过逐一剔除每篇文献进行敏感性分析,剔除Kimyon 等^[11]的研究,结果表明两组间差异无统计学意义($WMD = -0.71, 95\% CI: -1.59 \sim 0.17, P > 0.05$);通过剔除Gunay 等^[13]的研究,结果显示两组间差异无统计学意义($WMD = -0.98, 95\% CI: -2.69 \sim 0.73, P > 0.05$),见表4。分析其异质性来源可能与受检者屈光检测年龄、散瞳方法以及检影验光屈光检查设备不同有关。Chen 等^[14]和Kimyon 等^[11]屈光检测年龄为1.5岁,Gunay 等^[13]和Kabatas 等^[12]为1岁;Chen 等^[14]使用两次间隔10min的2%环喷托酯以及1次1%托吡卡胺后1h行屈光检查,Kabatas 等^[12]使用两次间隔5min的1%环喷托酯50min后行屈光检查,而Kimyon 等^[11]和Gunay 等^[13]使用2次间隔10min的1%环喷托酯滴眼液45min后行屈光检查。

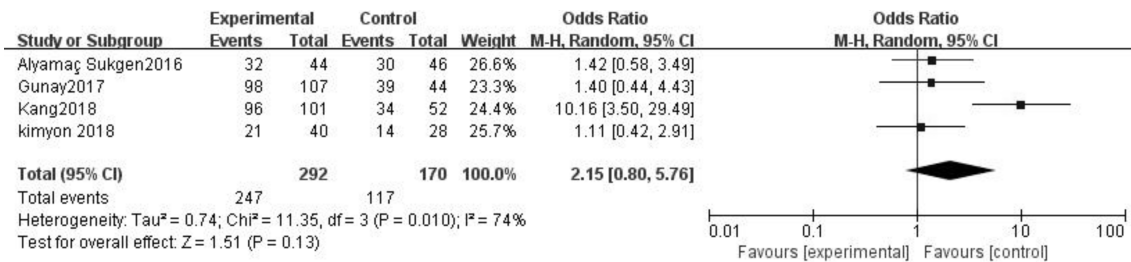


图3 完全血管化比例的森林图。

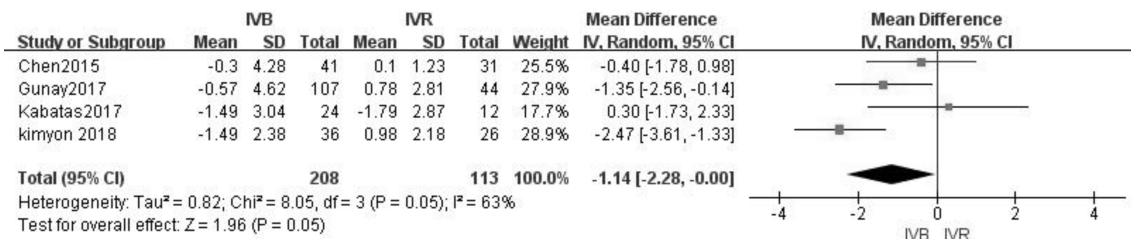


图4 SE的森林图。

表3 完全血管化比例敏感性分析

剔除文献	合并量	异质性
剔除前	OR = 2.15, 95% CI: 0.80 ~ 5.76	I ² = 74%, P = 0.01
剔除后		
剔除 Gunay 等 ^[13]	OR = 2.46, 95% CI: 0.67 ~ 9.11	I ² = 81%, P = 0.005
剔除 Kang 等 ^[18]	OR = 1.30, 95% CI: 0.73 ~ 2.30	I ² = 0%, P = 0.92
剔除 Kimyon 等 ^[11]	OR = 2.70, 95% CI: 0.75 ~ 9.73	I ² = 78%, P = 0.01
剔除 Alyamaç Sukgen 等 ^[15]	OR = 2.49, 95% CI: 0.62 ~ 10.07	I ² = 81%, P = 0.006

表4 SE敏感性分析

剔除文献	合并量	异质性
剔除前	WMD = -1.41, 95% CI: -2.28 ~ -0.00	I ² = 63%, P = 0.05
剔除后		
剔除 Chen 等 ^[14]	WMD = -1.38, 95% CI: -2.75 ~ -0.00	I ² = 65%, P = 0.06
剔除 Gunay 等 ^[13]	WMD = -0.98, 95% CI: -2.69 ~ 0.73	I ² = 75%, P = 0.02
剔除 Kabatas 等 ^[12]	WMD = -1.46, 95% CI: -2.62 ~ -0.30	I ² = 62%, P = 0.07
剔除 Kimyon 等 ^[11]	WMD = -0.71, 95% CI: -1.59 ~ 0.17	I ² = 10%, P = 0.33

Gunay 等^[13]未详细阐述所用屈光检查设备, Kabatas 等^[12]使用 Welch Allyn Sure Sight 检影设备, 而 Kimyon 等^[11]以及 Chen 等^[14]使用 K-Plus 2 Nikon 检影设备。

2.3 发表偏倚 发表偏倚使用 Begger 检验和 Egger 检验, 再治疗率 (P = 0.386 和 P = 0.194), 完全血管化比例 (P = 0.734 和 P = 0.643), SE (P = 0.734 和 P = 0.996), 结果表明存在发表偏倚的可能性较小。

3 讨论

目前, ROP 治疗的金标准依然是激光治疗。但是, 随着抗 VEGF 治疗已经成功应用于糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME)、视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO)、年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 等眼底新生血管性疾病, 抗 VEGF 治疗也在 ROP 的治疗中逐步开展。由于成人与婴幼儿的生理代谢特点等不同, 抗 VEGF 应用于 ROP 治疗仍有很大的争议。由于受试者的特殊性, 目前对于抗 VEGF 药物治疗 ROP 的临床研究绝大部分均为病例对照

研究, 极少数为随机对照研究。目前在临床上关于 ROP 抗 VEGF 治疗开展的研究包括: 激光治疗与抗 VEGF 治疗的比较, 不同类型抗 VEGF 药物治疗的比较, 不同剂量抗 VEGF 药物的比较等。

在 ROP 的临床治疗过程中, 面临的最大问题为 ROP 治疗后复发。但是, 目前世界范围内仍缺乏对 ROP 复发的精确定义。所以, 在不同的研究中, 对 ROP 复发所使用的定义不同。Gunay 等^[13]认为 ROP 的复发为首次治疗后视网膜血管化的停滞并伴随视网膜分界线的出现, 伴或者不伴附加病变。Ling 等^[17]认为复发是初始治疗后视网膜状况好转, 但是随后附加病变或者新生血管的出现或恶化。而 Kang 等^[18]认为 ROP 的复发为需要再治疗, 这与“RAINBOW (Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity)”^[20]研究相似, 所以在本次研究当中, 我们使用再治疗率来作为 ROP 治疗后复发的评价指标。

在本次 Meta 分析中, 发现与 IVB 治疗组相比, IVR 治

疗组有明显更高的再治疗率。我们推测这可能是与雷珠单抗有更小的分子量、更短的半衰期及更快的清除率有关。

雷珠单抗是一个分子质量为 48kDa 的人源化单克隆抗体片段,贝伐单抗是分子质量为 149kDa 的重组全长人源化单克隆抗体片段^[21-22]。动物研究显示,雷珠单抗的半衰期为 2.88d,而贝伐单抗为 4.32d。所以雷珠单抗比贝伐单抗有更小的分子量,及更短的半衰期。换言之,即雷珠单抗对眼内 VEGF 因子的抑制时间较贝伐单抗更短^[23-24]。

但是,由于雷珠单抗和贝伐单抗都是通过作用于 VEGF-A 发挥作用,所以其抗 VEGF 的机制基本类似。抗 VEGF 治疗后,对于 ROP 患者完全血管化比例方面,两种药物无统计学差异。但有研究显示,经两种药物治疗后,婴幼儿在完成血管化的时间方面,均晚于正常生理血管化时间,这可能是抗 VEGF 的治疗作用^[15]。

婴幼儿正视化的发展是一个及其复杂的过程,它与眼内聚焦、视网膜光感受器发展、脉络膜厚度及基因等因素相关^[10]。本次 Meta 分析中,可以发现 IVR 治疗组比 IVB 组有明显更低的 SE。我们推测这可能与多个因素相关:(1)有研究表明早产本身是近视发生的危险因素^[25]。(2)与雷珠单抗相比,贝伐单抗有更长时间的视网膜 VEGF 抑制,这可能导致周边视网膜恶化加重,进而影响正视化过程。因为完整的周边视网膜可能会促进正视化过程的正常发展^[26]。

此外,还有研究表明,通过 VEGF^[27]、成纤维细胞生长因子^[28]等在内的多种生长因子的共同作用,脉络膜可能在巩膜的重塑过程中发挥重要的作用。有研究发现,在 DME、ARMD 等的治疗过程中,IVB 和 IVR 治疗可以明显减少脉络膜厚度和体积^[29-31]。而与雷珠单抗相比,贝伐单抗有更长的半衰期,可以使脉络膜厚度更大程度地降低,从而影响正视化过程,导致更大程度的近视发生。

本次 Meta 分析,所有纳入的研究均为病例对照研究,无随机对照研究的纳入,并且纳入研究的数量有限。在统计分析中,未分析抗 VEGF 治疗后患者眼内及全身的并发症。同时,由于本次研究纳入的抗 VEGF 治疗剂量均为成人的一半,没有分析不同治疗剂量对 ROP 的作用。并且没有更长随访时间的 SE 改变的分析。

对于 ROP 治疗,IVB 和 IVR 均可以完成视网膜的完全血管化,并且这两种治疗在视网膜完全血管化比例方面无统计学差异。与 IVB 治疗相比,IVR 治疗有更高的再治疗率及更低的 SE。由于本研究证据质量有限,故需要更多随机对照研究来证明。

参考文献

- 1 Choi AY, Cho H, Kim YC. Effect of two different doses of intravitreal bevacizumab with temporal retina-sparing laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(1):166-169
- 2 Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013; 74 (suppl 1): 35-49
- 3 Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, et al. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *New 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 Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(12):5177-5182
- 6 McLoone E, O'Keefe M, McLoone S, 等. 早产儿视网膜病激光治疗后功能与结构的远期预后. 世界核心医学期刊文摘·眼科学分册 2006;12:25
- 7 Axer-Siegel R, Maharshak I, Snir M, et al. Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes. *Retina* 2008;28(6):839-846
- 8 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(5):1008-1015
- 9 Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28(6):831-838
- 10 Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, et al. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2013;131(1):189-195
- 11 Kimyon S, Mete A. Comparison of Bevacizumab and Ranibizumab in the Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity Affecting Zone 1. *Ophthalmologica* 2018;240(2):99-105
- 12 Kabataş EU, Kurtul BE, Altaylık Özer P, et al. Comparison of Intravitreal Bevacizumab, Intravitreal Ranibizumab and Laser Photocoagulation for Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity in Turkish Preterm Children. *Curr Eye Res* 2017; 42(7): 1054-1058
- 13 Gunay M, Sukgen EA, Celik G, et al. Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Turkey. *Curr Eye Res* 2017; 42(3): 462-469
- 14 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
- 15 Alyamaç Sukgen E, Çömez A, Koçluk Y, et al. The Process of Retinal Vascularization after Anti-VEGF Treatment in Retinopathy of Prematurity: A Comparison Study between Ranibizumab and Bevacizumab. *Ophthalmologica* 2016;236(3):139-147
- 16 Erol MK, Coban DT, Sari ES, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol* 2015;78(6):340-343
- 17 Ling KP, Liao PJ, Wang NK, et al. Rates and risk factors for recurrence of retinopathy of prematurity after laser or intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monotherapy. *Retina* 2020; 40(9): 1793-1803
- 18 Kang HG, Choi EY, Byeon SH, et al. Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Retinopathy of Prematurity: Efficacy, Safety, and Anatomical Outcomes. *Korean J Ophthalmol* 2018;32(6):451-458
- 19 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25(9):603-605
- 20 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

21 Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, *et al.* Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(5):391-400

22 Ferrara N, Damico L, Shams N, *et al.* Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(8):859-870

23 Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, *et al.* Pharmacokinetics of Intravitreal Bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007; 114(5):855-859

24 Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, *et al.* Pharmacokinetics of Intravitreal Ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007; 114(12):2179-2182

25 O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye (Lond)* 2007;21(10):1254-1260

26 Smith EL. Prentice Award Lecture 2010: A Case for Peripheral

Optical Treatment Strategies for Myopia. *Optom Vis Sci* 2011;88(9):1029-1044

27 Saint-Geniez M, Maldonado AE, D'Amore PA. VEGF expression and receptor activation in the choroid during development and in the adult. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):3135-3142

28 Frank RN, Amin RH, Elliott D, *et al.* Basic Fibroblast Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Are Present in Epiretinal and Choroidal Neovascular Membranes. *Am J Ophthalmol* 1996; 122(3):393-403

29 Kniggenndorf VF, Novais EA, Kniggenndorf SL, *et al.* Effect of intravitreal anti-VEGF on choroidal thickness in patients with diabetic macular edema using spectral domain OCT. *Arq Bras Oftalmol* 2016; 79(3):155-158

30 Palkovits S, Seidel G, Pertl L, *et al.* Macular Choroidal Volume Changes After Intravitreal Bevacizumab For Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2017;37(12):2262-2268

31 Ellabban AA, Tsujikawa A, Ogino K, *et al.* Choroidal thickness after intravitreal ranibizumab injections for choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol* 2012;6:837-844