

Hoge myopie bij Prematuren Retinopathie:

Intra Vitreaal Bevacizumab versus Laser Photo Coagulatie



Uitvoeren van Onderzoek

08 juni 2015

Orthoptie - Optometrie

Onderwijs instelling:

Hogeschool Utrecht

Docenten:

Louise van Doorn
Mari Gutter

Auteurs:

Daisy Laan
daisy.laan@student.hu.nl
1591848

Celia Siebel
celia.siebel@student.hu.nl
1593439

Samenvatting

Probleemstelling: Prematuren Retinopathie (ROP) is een van de meest voorkomende oorzaken van vermijdbare blindheid bij kinderen. Hoge myopie is een van de bijkomende complicaties welke voor retina problematiek kan zorgen. De behandelingen Laser Photocoagulatie (LPC) en Intra Vitreaal Bevacizumab (IVB) hebben invloed op de prevalentie van hoge myopie (≥ -5.00). Dit gevolg wordt niet altijd overwogen.

Vraagstelling: Wat is de invloed van Intra Vitreaal Bevacizumab ten opzichte van Laser Photo Coagulatie op de prevalentie van hoge myopie bij kinderen onder de 8 jaar met prematuren retinopathie?

Methode: Voor deze literatuurstudie zijn Engelstalige recente (≥ 2010) artikelen geïnccludeerd. De kinderen zijn onder de 8 jaar op moment van onderzoek. Artikelen waarbij beide behandelmethodes gecombineerd worden zijn geëxcludeerd.

Resultaten: Er zijn 8 artikelen geanalyseerd waarbij type 1 ROP is behandeld. Het aantal onderzochte patiënten varieerde per artikel tussen de 13 en 133, hierbij werden tussen de 18 en 211 ogen onderzocht. Het refractie moment vindt plaats tussen de 1 en 7 jaar. De zwangerschapsduur varieerde van gemiddeld 25.2 tot 29.3 weken en het gemiddelde geboortegewicht varieerde tussen de 622 en 1233.3 gram. Het gemiddelde SE (Sferisch Equivalent) na LPC is plan tot -8.44 dioptrieën. IVB heeft een gemiddelde SE tussen -0.58 tot -3.15 dioptrieën. Het percentage hoge myopie na LPC is 1.4 tot 96% en bij IVB 4.4 tot 40%.

Conclusie: Beide behandelmethodes hebben te maken met de complicatie van hoge myopie. De prevalentie van hoge myopie is lager na IVB dan na LPC ($p=0.001$; $p=0.02$).

Trefwoorden: Retinopathy of Prematurity, Bevacizumab, Laser Photocoagulation, Myopia, Refract*

Abstract

Problem: Retinopathy of Prematurity (ROP) is a common cause of avoidable blindness among children. High myopia is additional which causes several retinal complications. Laser Photo Coagulation (LPC) and Intra Vitreal Bevacizumab (IVB) as treatment has a different influence on the prevalence of high myopia (≥ -5.00). This result is not always considered.

Research question: What is the influence of Intra Vitreal Bevacizumab compared to Laser Photo Coagulation on the prevalence of high myopia in children under the age of 8 years with Retinopathy of Prematurity?

Methods: Recent (≥ 2010) English publications are included in this literature study. The children were under 8 years of age at the moment of research. Studies who combined both treatments were excluded.

Results: Eight articles were analyzed where type 1 ROP was treated. A total of 13 to 133 patients, in which 18 to 211 eyes were examined. The moment of refraction took place between 1 and 7 years of age. The mean gestational age varies from 25.2 to 29.3 weeks and the mean birth weight is between 622 and 1233.3 gram. The mean SE (Spherical Equivalent) after LPC is plano to -8.44 diopters. IVB has a mean SE between -0.358 and -3.15 diopters. The percentage of high myopia (≥ -5.00) after LPC is 1.4 to 96%. Those values were with IVB 4.4 to 40%.

Conclusion: Both treatments deal with the complication of high myopia. The prevalence of high myopia after IVB is lower than after LPC ($p=0.001$; $p=0.02$).

Keywords: Retinopathy of Prematurity, Bevacizumab, Laser Photocoagulation, Myopia, Refract*

Inleiding

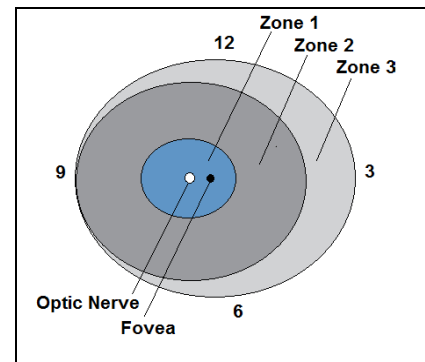
‘Prematuren retinopathie (Retinopathy of Prematurity = ROP) is de meest voorkomende oorzaak van vermijdbare blindheid op kinderleeftijd in ontwikkelde landen’ (NOG, 2012).

Definitie

ROP wordt gedefinieerd als een onvolgroeide retina bij prematuren waarbij de bloedvaten zijn aangedaan. Bij ROP kunnen er afwijkingen ontstaan in het overgangsgebied tussen de gevasculariseerde retina en de avasculaire retina (NOG, 2012). ROP doet zich voor bij prematuren met een te laag geboorte gewicht en/of te korte zwangerschapsduur (Tasman, 2011).

Locatie

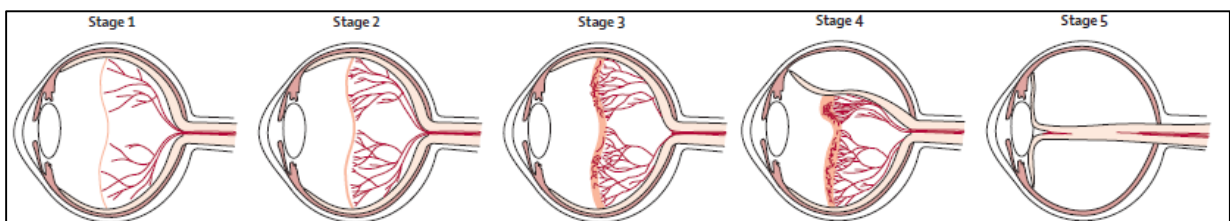
Voor het bepalen van de locatie en mate van ROP is de retina in 3 zones verdeeld. De mate van betrokkenheid wordt bepaald door het aantal klokuren op de retina (Hellström et al., 2013) (Figuur 1).



Figuur 1 - Indeling zones en klokuren van de retina (Kanski & Bowling, 2011)

Verdeling

ROP is te verdelen in 5 stadia, (Figuur 2). Stadium 1 wordt gekenmerkt door ‘een demarcatieline’, stadium 2 door ‘een wal’, stadium 3 door ‘neovascularisatie door de wal heen’, stadium 4 door ‘partiële netvlies loslating’ en in stadium 5 is er sprake van ‘een totale netvlies loslating’ (Mintz-Hittner, Kenney, & Chuang, 2011).



Figuur 2 - Stadia van ROP en groei van de vaten (Hellström, 2013)

Indien er kronkelingen van de arteriën en dilatatie van de venen aanwezig zijn in minstens 2 kwadranten van de retina is er sprake van plus-disease (NOG, 2012). Aggressive posterior ROP (AP-ROP) wordt gekenmerkt door plus-disease en is een snelle progressieve vorm van ROP (Sanghi, Dogra, Katoch, & Gupta, 2013).

In het onderzoek van *The Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity* (ETROP, 2010) worden 2 classificaties weergegeven (Tabel 1).

Type 1 bestaat uit ROP zone I elk stadium met plus-disease, ROP zone I stadium 3 zonder plus-disease, ROP zone II stadium 2 of 3 met plus-disease. Hierbij is behandelen noodzakelijk. Type 1 wordt daarnaast nog onderverdeeld in Pre-Threshold en Threshold ROP (Tabel 2).

Type 2 bestaat uit ROP zone I stadium 1 of 2 zonder plus-disease en ROP zone II stadium 3 zonder plus-disease. Deze groep kan spontaan herstellen tot de 50^e postmenstruele week (Ni et al., 2014). Controles dienen uitgevoerd te worden om te behandelen bij progressie.

Tabel 1 - Classificatie types ROP (ETROP, 2010)

Tabel 2 - Classificatie Threshold ROP (ETROP, 2010)

Type 1		Pre-Threshold	
Zone I	Elk stadium ROP met plus-disease	Zone I	Stadium 3
Zone I	Stadium 3 ROP zonder plus-disease	Zone II	Stadium 2 met plus-disease
Zone II	Stadium 2 of 3 ROP met plus-disease	Zone II	Stadium 3
Type 2		Threshold	Stadium 3 met 5 aaneengesloten of 8 onderbroken klokuren met of zonder plus-disease
Zone I	Stadium 1 of 2 ROP zonder plus-disease	Zone I / II	
Zone II	Stadium 3 ROP zonder plus-disease		

Behandelmethodes

ROP is in 1980 behandeld met cryotherapie (Hellström, Smith, & Dammann, 2013), in de jaren negentig wordt deze behandeling grotendeels vervangen door Laser Photo Coagulatie (LPC) (Hendson, Phelps, & Andersen, 2002). LPC kan worden toegepast bij ROP type 1 (NOG, 2012). LPC geeft permanente schade aan de retina (Hwang, Hubbard, Hutchinson, & Lambert, 2015). Door de laserschoten wordt het retinaal pigment epitheel (RPE) stuk gelaserd en worden de producerende groeiactiviteit van de cellen van het vasculaire endotheel (vascular endothelial growth factor = VEGF) hierbij vernietigd (Menke et al., 2015). LPC geeft minder bijwerkingen, betere gezichtsscherpte ($p=0.015$, Ng et al., 2002) en minder myopie ten opzichte van cryotherapie (Paysse, Luiz, Coats, Contant, & Steinkuller, 1999). Het NOG (2012) beschrijft de handelingen bij LPC. Het laseren van de perifere avasculaire retina vindt van de wal tot de ora serrata plaats, exclusief de wal.

Sinds 2004 wordt ook Intra Vitreaal Bevacizumab (IVB) gebruikt voor het behandelen van ROP. IVB kan worden toegediend bij ROP type 1 (Hwang et al., 2015). IVB is een antilichaam dat met behulp van biotechnologisch veranderde cellen is gemaakt (Aiello, 1997). Het remt de biologische groeiactiviteit van VEGF en vermindert daardoor de neovascularisatie (Karaca, Oner, Mirza, Polat, & Sahiner, 2013). Dit leidt tot het stoppen van de progressie bij ROP (Araz-Ersan et al., 2014).

Complicaties

Volgens Ruth, Hutchinson, & Hubbard (2008) kan ROP zorgen voor een levenslang risico op retina complicaties, zoals late glasvocht bloedingen ten gevolge van vitreoretinale tractie.

Netvlies loslatingen is de grootste zorg bij ROP, maar andere complicaties die volgens Bremer et al. (1998) worden geassocieerd met ROP zijn onder andere strabismus, amblyopie en myopie. Hoge myopie (≥ 5.00 dpt) is vaak gekoppeld aan retinacomplicaties zoals posterior staphyloom, lacquer cracks, chorioretinale atrofie, optic disc veranderingen (Gupta et al., 2015) en als meest voorkomende complicatie een netvlies loslating (ETROP, 2010).

Complicaties na LPC zijn onder andere cornea oedeem, intra-oculaire bloedingen, cataract en gezichtsvelduitval (Chen, Stahl, Hellström, & Smith, 2011; Hwang et al., 2015; Visser, Singh, Young, Lewis, & McKerrow, 2013). Daarnaast veroorzaakt LPC door de laserschoten myopie. Elke 100 laserschoten zorgt voor ongeveer -0.14 dpt toename van de myopie (Geloneck et al., 2014).

Mogelijk tijdelijke oogheelkundige complicaties ten gevolge van de behandeling van IVB zijn onder andere corneale abrasie, chemosis en inflammatie. Naast deze tijdelijke complicaties kan ook cataract ontstaan doordat de naald het posterieure kapsel kan beschadigen tijdens het geven van de injectie (Shima et al., 2008). Systemische complicaties zijn lange tijd onderschat (Matsuyama et al., 2011). Oorspronkelijk wordt gedacht dat IVB de bloed-retina barrière niet doorbreekt, maar wanneer er unilateraal IVB wordt toegediend blijkt dit ook effect te hebben op het contralaterale oog (Karaca et al., 2013). IVB bevat een concentratie van anti-VEGF dat hoog genoeg is om de neovascularisatie van het andere oog ook te remmen. De bloed-retina barrière houdt IVB niet tegen en kan in de systemische circulatie terecht komen. Enkele organen in het lichaam die VEGF nodig hebben voor de ontwikkeling zijn onder andere de longen, hersenen en de nieren (Sato, Ramsubir, Higuchi, Yanagisawa, & Medin, 2009). Na het behandelen van IVB zijn de VEGF concentraties in het bloed verlaagd (Sato et al., 2012). De systemische complicaties die hierbij kunnen optreden zijn verhoogde bloeddruk, CVA en / of een hartinfarct (Wu et al., 2008; Shima et al., 2008). Araz-Ersan et al. (2014) hebben 2 jaar lang bij 13 prematuren met ROP type 1 de bijwerkingen van IVB onderzocht. De onderzoeken zijn uitgevoerd op het moment dat de prematuren de neonatale intensive care mochten verlaten. Op tweejarige leeftijd is er een groter onderzoek uitgevoerd en is er geconstateerd dat 23.1% een cognitieve achterstand heeft en 38.5% een motorische achterstand.

Myopie

Myopie komt zeer vaak voor bij ROP. De prevalentie is 21-100% bij kinderen met ROP ten opzichte van 0-16% bij kinderen zonder ROP (Hwang et al., 2015). Verschillende oorzaken voor de hoge prevalentie van myopie bij ROP zijn de vlakke cornea, verdikte ooglens en een minder diepe voorste oogkamer (Geloneck et al., 2014). Deze 3 afwijkingen kunnen zijn ontstaan door de prematuriteit, maar de ondiepe voorste oogkamer heeft daarbij ook een vasculaire oorzaak. Door de incomplete ontwikkeling van de bloedvaten bij ROP kunnen de bloedvaten in de meeste gevallen de ora serrata niet bereiken. Hierdoor worden er geen lokale groeifactoren afgegeven die er voor zorgen dat het voorste oogsegment zich verder ontwikkelt. Indien dit zich niet verder ontwikkelt ontstaat er een minder diepe voorste oogkamer. Ontwikkeling van hoge myopie is het gevolg (Geloneck et al., 2014).

LPC vindt plaats van de wal tot de ora serrata. De bloedvaten worden hier dicht gebrand en stoppen met groeien richting de ora serrata (Mintz-Hittner et al., 2011). IVB geeft geen schade aan de retina, het remt de groei van neovascularisatie, maar volgens Mintz-Hittner et al. (2011) stimuleert het de bloedvaten om door te groeien tot de ora serrata waar de groei van de voorste oogkamer hervat kan worden.

Zowel LPC- en IVB-behandeling hebben invloed op de mate van myopie bij ROP. Hoge myopie is vaak gerelateerd aan retinacomplicaties. Hieruit leidt de onderzoeksvraag:

“Wat is de invloed van Intra Vitreaal Bevacizumab ten opzichte van Laser Photo Coagulatie op de prevalentie van hoge myopie bij kinderen onder de 8 jaar met prematuren retinopathie?”

Materiaal en methode

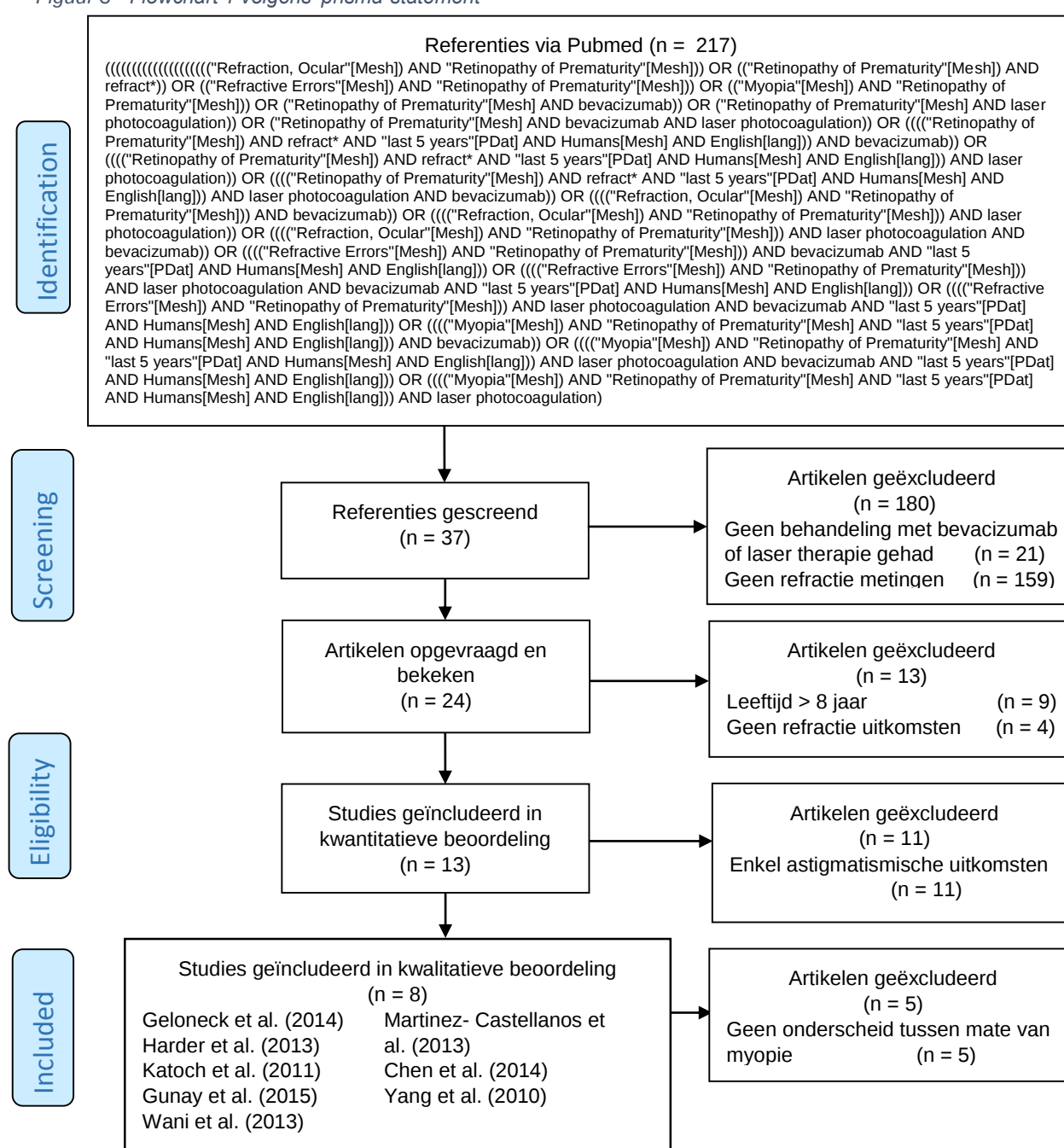
Het onderzoek is in de vorm van een literatuurstudie uitgevoerd. De medische zoekmachine ‘PubMed’ is gebruikt om de literatuur te vinden, hierbij zijn er een aantal inclusie en exclusie criteria opgesteld (Tabel 3). De zoektermen zijn op de Booleaanse methode uitgewerkt (Bijlage 1). De zoekstrategie is uitgewerkt in een flowchart (Figuur 3) volgens Prisma-Statement (2009). De eerste filters toegepast in PubMed zijn: ‘Engelstalige publicaties’, ‘mensen’ en ‘publicatie binnen 5 jaar’. Als resultaat zijn er 217 artikelen, waarvan 180 geëxcludeerd worden omdat deze artikelen geen refractie metingen bevatten of niet behandeld hebben met IVB of LPC. De 37 overgebleven artikelen zijn gescreend op leeftijd en refractie uitkomsten waardoor er 13 geëxcludeerd worden. Een totaal van 24 artikelen zijn opgevraagd en bekeken. Het blijkt dat 11 artikelen hiervan alleen astigmatistische uitkomsten beschreven na de refractie metingen waardoor deze geëxcludeerd zijn. Voor de

kwantitatieve beoordeling van deze studie zijn er 13 artikelen geïnccludeerd. In de laatste beoordeling zijn er nogmaals 5 artikelen geëxcludeerd omdat deze artikelen geen onderscheid maken in mate van myopie. De kwalitatieve beoordeling omvat 8 artikelen.

Tabel 3 - Inclusie- en Exclusie criteria

Inclusie criteria	Exclusie criteria
Artikel niet ouder dan 5 jaar	Kinderen boven de 8 jaar
Engelse publicatie	Refractie waardes enkel in weergegeven in astigmatisme
Mensen	Geen combinatie behandeling
Refractie na behandeling met IVB of LPC	uitgevoerd

Figuur 3 - Flowchart 1 volgens 'prisma-statement'



Resultaten

Er zijn 8 artikelen geanalyseerd welke voldoen aan de gestelde selectie criteria (Tabel 4). Het aantal onderzochte patiënten varieerde van 13 tot 113 prematuren, hierbij zijn tussen de 18 en 211 ogen onderzocht. De gemiddelde leeftijd van de prematuren op het moment van onderzoek bevindt zich tussen de 1 en 7 jaar.

Behandeling

Geloneck et al. (2014) en Harder et al. (2013) beschrijven beide de refractie afwijkingen tussen de behandeling van IVB en LPC bij prematuren met ROP. Chen et al. (2014) en Martinez-Castellanos et al. (2013) onderzoeken de uitkomsten na behandeling met IVB. Gunay et al. (2015), Yang et al. (2010), Wani et al. (2013) en Katoch, Sanghi, Dogra, Beke, & Gupta (2011) onderzoeken de refractie afwijkingen bij prematuren na behandeling met LPC. De refractie onderzoeken zijn uitgevoerd in cycloplegie.

Verdeling ROP

In de geïncludeerde literatuur is er onderscheid gemaakt tussen de verschillende zones en stadia van ROP. Zone 1 en 2 zijn verdeeld en apart onderzocht door Geloneck et al. (2014), Harder et al. (2013) en Wani et al. (2013). Chen et al. (2014) en Martinez-Castellanos et al. (2013) laten de resultaten bij ROP type 1 zien. Geloneck et al. (2014) heeft het onderzoek uitgevoerd bij stadium 3 in zone I en II. Enkele onderzoeken maken onderscheid in de pre-threshold en threshold. Katoch et al. (2011) welke volledig de pre-threshold onderzoeken en Harder et al. (2013), Gunay et al. (2015) en Yang et al. (2010) welke threshold onderzoeken. Gunay et al. (2015) heeft deze 2 stadia ook onderzocht. 69.8% bestaat uit pre-threshold, 14.4% bestaat uit threshold en er is ook onderzoek gedaan naar een derde categorie, namelijk AP-ROP. Deze groep omvat 15.8% van de patiënten aantallen. Martinez-Castellanos et al. (2013) heeft onderscheid gemaakt in stadium 4 en type 1 ROP.

Artikel	Soort onder- zoek	Beh.	Type ROP	N. Pat.	M:V	Gem. GA (wkn) / BW (g)	N. Ogen	Refr. Moment (mnd)	Gem. SE (dpt)	[SD] {Median} (Range in dpt)	hoge myopie (%)
Chen et al. (2014)	Retro	IVB	Type 1	20	20:14	26.4 / 882	40	24	-0.98	[4.05] {-0.13} (-15.6 tot + 5.50)	10
Geloneck et al. (2014)	RCT	IVB	Stadium 3, Zone I	109	-	-	52	30	-1.51	[3.42] {-0.56} (-8.56 tot +6.00)	21.8
		IVB	Stadium 3, Zone II				58		-0.58	[2.53] {0.00} (-13.00 tot +2.50)	4.7
		LPC	Stadium 3, Zone I				35		-8.44	[7.57] {-8.00} (-24.88 tot +2.00)	53.4
		LPC	Stadium 3, Zone II				66		-5.83	[5.87] {-4.88} (-19.00 tot +3.50)	49.4
Gunay et al. (2015)	Retro	LPC	Prethreshold	113	49:64	28.13 / 1147	141	12	0.64	[2.00]	2
			Threshold				29		0.02	[2.09]	
			AP-ROP				32		-4.50	[1.44]	
Harder et al. (2013)	RCT	IVB	Prethreshold zone I	25	14:11	25.2 / 622	23	12	-1.04	[4.24] {0} (-12.50 tot +4.63)	26
			Threshold zone I + II								
		LPC	Prethreshold zone I				24		-4.41	[5.50] {-5.50} (-14.00 tot +4.38)	96
Katoch et al. (2011)	Retro	LPC	Prethreshold	36	-	29 / 1122	69	12	-	{+0.75} (-9.50 tot +4.00)	1.4
Martinez-Castellanos et al. (2013)	Pro	IVB	Stadium 4	13	6:7	29.3 / 1233.3	2	60	-2.75	(-2.00 tot -3.50)	0
							5		-3.15	(-0.25 tot -7.00)	40
			Type 1				9		-1.75	(-6.75 tot +2.50)	11
Wani et al. (2013)	Retro	LPC	Zone I + II	72	39:33	27.4 / 900	131	24	-1.26	[3.29] (-9.50 tot +6.00)	17.6
Yang et al. (2010)	Retro	LPC	Threshold	30	-	28.7 / 1213	60	84	-3.87	[4.78] (-19.00 tot +0.75)	38.3

Tabel 4 - Demografische gegevens en resultaten over soort onderzoek, type behandeling, type ROP, aantal patiënten, verdeling man/vrouw, gemiddelde zwangerschapsduur en geboortegewicht, refractie moment, gemiddelde sferisch equivalent, standaard deviatie, mediaan, range, percentage hoge myopie.

*Retro = Retrospectief
Pro = Prospectief
IVB = Intra Vitreaal
Bevacizumab
LPC = Laser Photo Coagulatie
N = Aantal
Pat = Patiënten
M = Man
V = Vrouw
Gem = Gemiddelde
GA = Gestational Age
(zwangerschapsduur)
BW = Birth Weight
(geboortegewicht)
Refr = Refractie
SE = Sferisch Equivalent
SD = Standaard Deviatie
G = gram
Mnd = Maand
Dpt = Dioptrie*

Geboortegewicht en zwangerschapsduur

De zwangerschapsduur wisselt per onderzoek en hierbij ook het geboortegewicht van de prematuren. Martinez-Castellanos et al. (2013) heeft het hoogst gemiddelde in deze literatuurstudie. Met een geboortegewicht bij prematuren van 1233.3 gram en daarbij ook het hoogste gemiddelde van de zwangerschapsduur met 29.3 weken. Yang et al. (2010) heeft 1213 gram als gemiddelde geboortegewicht en een zwangerschapsduur van 28.7 weken. Gunay et al. (2015) zat qua zwangerschapsduur hierbij dicht in de buurt met een gemiddelde van 28.13 weken en een geboortegewicht van 1147 gram. Katoch et al. (2011) heeft een gemiddelde zwangerschapsduur van 29 weken, maar een gemiddeld geboortegewicht van 1122 gram. Wani et al. (2013) heeft een opvallend geboortegewicht en zwangerschapsduur met 900 gram en 27.4 weken. Chen et al. (2014) heeft een laag gemiddelde van beide in deze literatuurstudie met gemiddeld 26.4 weken zwangerschap en gemiddeld 882 gram geboortegewicht. Harder et al. (2013) heeft ook een laag gemiddeld zwangerschapsduur en geboortegewicht van 25.2 weken en 622 gram. Geloneck et al. (2014) heeft geen gemiddeld geboortegewicht vermeld, ze hebben de prematuren geïnccludeerd met een geboortegewicht onder de 1500 gram en een zwangerschapsduur onder de 30 weken.

Refractie moment

Bij Harder et al. (2013), Gunay et al. (2015) en Katoch et al. (2011) is het refractie onderzoek uitgevoerd na 1 jaar. Bij Chen et al. (2014) en Wani et al. (2013) is op tweejarige leeftijd de refractie bepaald. Geloneck et al. (2014) onderzoekt de refractie waardes op twee-en-halfjarige leeftijd. Martinez-Castellanos et al. (2013) en Yang et al. (2010) hebben de refractie op latere leeftijd bepaald. Martinez-Castellanos et al. (2013) heeft dit op vijfjarige leeftijd bepaald en Yang et al. (2010) op zevenjarige leeftijd.

Refractie uitkomsten bij LPC

De refractie waardes bij de onderzoeken met LPC geven gevarieerde waardes weer. Bij Geloneck et al. (2014), waarbij ze onderzoek doen naar beide behandelmethodes, zijn de refractie waardes het hoogst van de beoordeelde literatuur; -8.44 dpt met een SD (standaard deviatie) van 7.57 bij de eerste groep waarbij stadium 3 zone I is aangedaan en -5.83 dpt met een SD van 5.87 bij de 2^e groep waarbij er stadium 3 zone II aanwezig is. Harder et al. (2013) heeft ook onderzoek gedaan naar beide behandelmethodes en meet bij de LPC resultaten een gemiddelde refractie waarde van -4.41 dpt waarbij de SD 5.50 is. Yang et al. (2010) meet -3.87 dpt en een SD waarde 4.78. Wani et al. (2013) is komt uit op -1.26 dpt met een SD van 3.29. Gunay et al. (2015) heeft in de eerste groep waarbij onderzoek is gedaan naar threshold ROP een gemiddelde van 0.02 dpt met een SD waarde van 2.09. De 2^e groep heeft een gemiddelde refractie waarde van 0.64 dpt met een SD van 2.00 bij prethreshold

ROP. De derde groep is AP-ROP en heeft een gemiddelde van -4.50 en een SD van 1.44. In het onderzoek van Katoch et al. (2011) is er geen gemiddelde waarde berekend, maar is er wel een mediaan weergegeven van +0.75 dpt en een range van -9.00 dpt tot +4.50 dpt.

Refractie uitkomsten bij IVB

De gemiddelde refractie waardes bij het gebruik van IVB is bij het onderzoek van Martinez-Castellanos et al. (2013) het hoogst van de onderzochte literatuur; -2.75 dpt bij stadium 4, -3.15 dpt bij de groep waarbij niet gelaserd kan worden doordat de retina niet goed in beeld gebracht kan worden en -0.58 dpt bij type 1 ROP. Bij Geloneck et al. (2014) is deze waarde in de eerste groep waarbij zone 1 aangedaan is -1.51 dpt en bij de 2^e groep waarbij de ROP tot zone 2 is aangedaan, -0.58 dpt. Harder et al. (2013) heeft een gemiddelde van -1.04 dpt en Chen et al. (2014) -0.98 dpt.

Percentage hoge myopie bij LPC

In de onderzoeken is een onderscheid gemaakt in de mate van myopie. Zo wordt hoge myopie vastgesteld wanneer de refractie waarde hoger of gelijk is dan -5.00 dpt. In de onderzoeken bij LPC zijn deze waardes zeer verspreid. Bij Harder et al. (2013) is 96% van de patiënten hoog myoop. Bij Geloneck et al. (2014) is er in de 1^e groep 53.4% en bij de 2^e groep 49.4% van de patiënten hoog myoop. Yang et al. (2010), waarbij weer enkel naar de LPC gekeken wordt, heeft een lagere waarde van 38.3%. Wani et al. (2013) heeft een waarde gemeten van 17.6%. Bij Gunay et al. (2015) en Katoch et al. (2011) zijn er slechts 2% en 1.4% hoog myoop in hun onderzoek.

Geloneck et al. (2014) heeft onderzocht dat de myopie hoger is wanneer er meer laserschoten zijn toegepast ($p=0.007$). Elke 100 laserschoten zorgt voor ongeveer -0.14 dpt toename van de myopie (Geloneck et al., 2014).

Percentage hoge myopie bij IVB

In de literatuur met IVB als behandelmethode is het percentage hoge myopie 26% bij Harder et al. (2013). Bij Geloneck et al. (2014) is het percentage hoge myopie 21.8% bij de eerste groep en 4.7% bij de 2^e groep. Bij Martinez-Castellanos et al. (2013) is dit 11.5%. Het onderzoek van Chen et al. (2014) geeft een waarde van 10%.

Significantie

Geloneck et al. (2014) en Harder et al. (2013) onderzoeken beide behandelmethodes. Harder et al. (2013) onderzoekt de gemiddelde refractie afwijking. IVB is hierbij significant minder myoop dan LPC ($p=0.02$). De mate van hoge myopie is ook significant minder bij IVB ten op zichte van LPC ($p=0.01$). Het geboortegewicht ($p=0.55$), geslacht ($p=0.22$) en

zwangerschapsduur ($p=0.80$) in verhouding met de refractie afwijking is niet significant. Daarentegen is de myope refractie afwijking wel significant geassocieerd met LPC en IVB ($p=0.04$).

Geloneck et al. (2014) kijkt onderling ook naar de significantie. IVB in de eerste groep met zone I is significant minder myoop dan LPC ($p<0.001$). Hetzelfde geldt voor de 2^e groep met zone II ($p<0.001$). Het percentage hoge myopie bij beide groepen is ook significant minder hoog bij IVB ten opzichte van LPC ongeacht de zones van ROP. Er is geen significant verschil in myopie tussen de zones van ROP bij IVB ($p=0.24$) of LPC ($p=0.26$).

Discussie

“Wat is de invloed van Intra Vitreaal Bevacizumab ten opzichte van Laser Photo Coagulatie op de prevalentie van hoge myopie bij kinderen onder de 8 jaar met prematuren retinopathie?”

De gegevens uit de gebruikte literatuur laten zien dat er daadwerkelijk een verschil is tussen de behandelmethodes met IVB of met LPC. IVB geeft statistisch gezien minder hoge myopie dan LPC (Geloneck et al., 2014; Harder et al., 2013). Percentueel gezien is er bij IVB ook minder hoge myopie aanwezig dan bij LPC maar fluctueren deze uitkomsten. Hierbij zijn een aantal punten die in overweging genomen dienen te worden.

Onderzoeksmethode

De literatuur die gebruikt is voor dit onderzoek maakt gebruik van verschillende onderzoeksmethodes. Geloneck et al. (2014) en Harder et al. (2013) hebben een *Randomized Control Trial* (RCT) uitgevoerd. De betrouwbaarheid van deze onderzoeken liggen hoog doordat er gebruik is gemaakt van een onderzoeksgroep en een controlegroep en deze gerandomiseerd gekozen zijn. Beide behandelmethodes worden hier onderzocht en met elkaar vergeleken. Martinez-Castellanos et al. (2013) hebben een prospectieve studie uitgevoerd. De overige artikelen die zijn gebruikt voor dit onderzoek zijn retrospectief uitgevoerd. Hierbij is gekeken naar de gegevens van patiënten die al behandeld zijn.

Patiënten aantallen

Martinez-Castellanos et al. (2013) onderzoeken weinig prematuren. In tegenstelling tot Gunay et al. (2015), waarbij ze meer prematuren onderzoeken. Het verschil in patiënten aantallen is daardoor zeer groot en de percentages van de hoge myopie kunnen hierdoor verkeerd worden geïnterpreteerd. Wanneer er een kleine patiënten populatie aanwezig is en er enkele prematuren hoog myoop zijn dan zal het percentage direct stijgen. In een grote

patiënten populatie zal dit percentage gematigd stijgen. Deze vergelijking maakt duidelijk dat een groot patiënten inclusie belangrijk is voor de interpretatie van de resultaten.

Verdeling

De verschillende stadia van ROP bemoeilijkt het vergelijken van de onderzoeksresultaten. In de literatuur is onderzoek verricht naar ROP type 1, waarbij behandelen noodzakelijk is. De meerderheid heeft onderzoek uitgevoerd bij ROP stadium 3 in zone I of II, welke verdeeld is in threshold of prethreshold. Chen et al. (2014) maken geen onderscheid in de stadia of zones van ROP. Hieruit lijkt het of de resultaten geen verschil maken in welk stadium of zone de ROP zich bevindt. Martinez-Castellanos et al. (2013) hebben ROP stadium 4 onderzocht. In geval van stadium 4 is er een ernstigere ROP dan bij stadium 3 aanwezig en zullen de resultaten daarom ook afwijken van de rest, waaronder de refractieafwijking. Er is te zien dat hier een hoog percentage van myopie aanwezig is. Door de verschillende verdelingen zijn de uitkomsten moeilijk te vergelijken.

Start behandeling

In de geïncludeerde literatuur is de start van behandelen niet duidelijk vermeld. Elke prematuur heeft een andere zwangerschapsduur, een verschillend geboortegewicht en verschillende stadia van ROP. De start van behandelen kan echter wel invloed hebben op het herstel van de ROP en de ontwikkeling van het oog. Yang et al. (2010) beschrijven dat binnen 72 uur na diagnose van ROP type 1 de behandeling gestart wordt. Helaas wordt dit niet in de andere literatuur beschreven. Het is niet duidelijk of er direct gereageerd is nadat de diagnose ROP type 1 is gesteld. Mogelijk is er afgewacht, hierdoor kan er meer progressie van de ROP ontstaan. Dit kan voor meer myopie zorgen.

Refractie uitkomsten

Katoch et al. (2011) geven onder de onderzoeken met LPC een positieve mediaan weer, maar vermeldt geen gemiddelde waardes. Deze waarde kan hierdoor wel mee genomen worden in de vergelijking maar geeft geen reëel beeld.

De literatuur waarbij LPC en IVB wordt onderzocht toont duidelijk een hogere myopie na het behandelen van LPC dan de literatuur die enkel LPC onderzoekt. Het verschil komt naar voren bij Harder et al. (2013) en Geloneck et al. (2014) die beide behandelingen bij ROP onderzoeken, en een hogere myope waarde vinden. In vergelijking tot Wani et al. (2013), Yang et al. (2010), Gunay et al. (2015) en Katoch et al. (2011), die enkel de behandeling van LPC bij ROP onderzoeken vinden juist een laag percentage van hoge myopie. Wani et al. (2013) en Yang et al. (2010) hebben een laag percentage aan hoge myopie, maar Gunay et al. (2015) en Katoch et al. (2011) hebben in tegenstelling tot de rest een zeer opvallend laag

percentage hoge myopie. Dit kan verklaard worden door de pre-threshold welke bij Katoch et al. (2011) het volledige patiënten aantal omvat en bij Gunay et al. (2015) ook een zeer groot deel is.

De prematuren bij Harder et al. (2013) hebben een kortere zwangerschapsduur dan bij Gunay et al. (2015), Katoch et al. (2011), Wani et al. (2013) en Yang et al. (2010). Daarbij hebben de prematuren bij Harder et al. (2013) een extreem laag geboortegewicht. Geloneck et al. (2014) hebben geen gemiddelde waardes van de zwangerschapsduur en geboortegewicht genoteerd. Hierdoor kunnen deze waardes niet worden meegenomen in een conclusie naar de oorzaken van hogere myopie bij onderzoeken naar ROP met enkel LPC ten opzichte van onderzoeken met LPC en IVB. De kleinste en meest onvolgroeide prematuren hebben de meest onvolgroeide en onderontwikkelde vasculaire retina (York, Landers, Kirby, Arbogast, & Penn, 2004). Dit maakt het verschil duidelijk waardoor er bij LPC in de combinatie studies een hogere myope refractie waarde is gevonden dan bij de studies waarbij enkel naar LPC is gekeken.

Daarnaast heeft Geloneck et al. (2014) onderzocht dat de myopie hoger is wanneer er meer laserschoten zijn toegepast. Mogelijk zou het effect ten gevolge van de verdunning van de retina kunnen zijn, het RPE verminderd namelijk met 87-95% na toepassing van LPC (Krohne, Hunt, & Holz, 2009).

Periode van refractie metingen

Opmerkelijk zijn de verschillende momenten van refractie onderzoek. Bij de onderzoeken met een lange follow-up periode moet rekening gehouden worden met de refractie uitkomsten. De waardes geven namelijk een vertekend beeld doordat niet alleen de invloeden van de behandeling en type ROP betrokken zijn, maar ook met de groei van het oog rekening gehouden moet worden. De meting van Yang et al. (2010) geeft een grote betrouwbaarheid en een meer realistisch beeld over de gegevens van de refractie door de jaren heen. De percentages van hoge myopie zijn bij Yang et al. (2010) niet uitzonderlijk in vergelijking met de onderzoeken waarbij na 1 jaar een refractie meting is uitgevoerd.

Bijwerkingen IVB

In de geïncludeerde literatuur is geen rekening gehouden of beschreven dat er systemische bijwerkingen zijn bij het gebruik van IVB. Mogelijk is er vanuit gegaan dat de ontwikkelingsachterstanden veroorzaakt kunnen worden door de prematuriteit. Indien de bijwerkingen ten gevolge van IVB zijn is het van belang dat er een weloverwogen beslissing wordt genomen voor de keuze van behandeling.

Betrouwbaarheid

Geloneck et al. (2014) en Harder et al. (2013) hebben een RCT uitgevoerd en meten berekenen beide de significante resultaten bij het onderzoek naar de myope refractie afwijking. Uit de onderzoeken blijkt een significant hogere myope refractie afwijking bij LPC in tegenstelling tot IVB. Het geboortegewicht, geslacht, zwangerschapsduur (Harder et al., 2013) en onderlinge zone verschil in ROP (Geloneck et al., 2014) hebben geen significante invloed op de mate van myopie. Uit deze brede gegevens kan geconcludeerd worden dat de mate van myopie inderdaad afhankelijk is van de behandelmethode. Andere artikelen hebben ook gekeken naar de prevalentie van myopie. Hier kan geen significantie aan gekoppeld worden omdat het verschillende onderzoeken zijn waarbij niet beide behandelmethodes onderzocht zijn. Geloneck et al. (2014) en Harder et al. (2013) hebben dit juist wel onderzocht, dit maakt deze literatuur betrouwbaarder.

Reflectie op eigen studie

Zoals voorheen is beschreven bemoeilijken de verschillende stadia van ROP waarin onderzoek is gedaan het vergelijken van de resultaten. Een betere vergelijking zou gemaakt kunnen worden als er alleen 1 stadia van ROP wordt onderzocht met de 2 verschillende behandelmethodes. De mate van myopie zal dan minder uiteen lopen en de percentages kunnen beter vergeleken worden.

In dit onderzoek is gekozen om de literatuur zo recent mogelijk te houden. Inclusie criterium is dat het artikel in de afgelopen 5 jaar gepubliceerd is. LPC wordt al langere tijd toegepast, hierdoor zullen er waarschijnlijk meer bruikbare artikelen ouder dan 5 jaar aanwezig zijn. De kwaliteit van dit onderzoek kan verbeterd worden door meer RCT's te kiezen en meer dezelfde stadia te vergelijken.

Conclusie

De uitkomsten van deze literatuurstudie laten zien dat kinderen met ROP onder de 8 jaar bij de behandelmethodes LPC en IVB nog steeds te maken hebben met de complicatie hoge myopie. In de geïnccludeerde literatuur zijn er verschillen qua patiënten aantallen, stadia van ROP en refractie momenten aanwezig. Echter is de prevalentie van hoge myopie na IVB percentueel gezien lager dan na LPC. IVB geeft minder permanente schadelijke werking en stimuleert de groei van de vasculaire retina.

Aanbevelingen

Indien het onderzoek opnieuw zou worden uitgevoerd zou alleen literatuur moeten worden geïnccludeerd waarbij er enkel naar 1 stadia van ROP wordt gekeken. Dit kan behaald worden door gebruik te maken van de behandeling van LPC met literatuur ouder dan 5 jaar. In de toekomst zal de start van behandelen beschreven moeten worden omdat dit invloed heeft op het herstel van ROP. Tevens kan er een standaard richtlijn ontwikkeld worden voor de follow-up waarbij de refractie momenten na 1 en 5 jaar worden uitgevoerd. De refractie waardes zijn dan samen met externe factoren door de jaren heen te vergelijken. Tot slot zullen de bijwerkingen onderzocht en beschreven moeten worden in de onderzoeken om een betere afweging te maken voor een voorkeur tussen beide behandelmethodes.

Literatuurlijst

- Aiello, L.P. (1997). Clinical implications of vascular growth factors in proliferative retinopathies. *Current Opinion in Ophthalmology*, 8(3), 19-31.
- Araz-Ersan, B., Kir, N., Tuncer, S., Aydinoglu-Candan, O., Yildiz-Inec, D., Akdogan, B., Ekici, B., Demirel, A., & Ozmen, M. (2014). Preliminary Anatomical and Neurodevelopmental Outcomes of Intravitreal Bevacizumab as Adjunctive Treatment for Retinopathy of Prematurity. *Current eye research*, 1-7.
- Bremer, D.L., Palmer, E.A., Fellows, R.R., Bakers, J.D., Hardy, R.J., Tung, B., & Rogers, G.L (1998). Strabismus in premature infants in the first year of life. *Archives of Ophthalmology*. 116, 329-333.
- Chen, Y.H., Chen, S.N., Lien, R.I., Shih, C.P., Chao, A.N., Chen, K.J., Hwang, Y.S., Wang, N.K., Chen, Y.P., Lee, K.H., Chuang, C.C., Chen, T.L., Lai, C.C., & Wu, W.C. (2014). Refractive errors after the use of bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: 2-year outcomes. *Eye*, 28, 1080-1087.
- Chen, J., Stahl, A., Hellström, A., & Smith, L.E., (2011). Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Current Opinion in Pediatrics*, 23(2), 173-178.
- ETROP Study (2010). Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Archives of Ophthalmology*, 128(6), 663-671.
- Geloneck, M.M., Chuang, A.Z., Clark, W.L., Hunt, M.G., Norman, A.A., Packwood, E.A., Tawansy, K.A., & Mintz-Hittner, H.A. (2014). Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *Jama Ophthalmology*, 132(11), 1327-1333.
- Gunay, M., Celik, G., Ovali, F., Yetik, H., Aktas, A., & Gunay, B.O. (2015). One-year clinical outcome after laser treatment for retinopathy of prematurity at a tertiary center in Turkey. *International Ophthalmology*, 35, 27-35.

- Harder, B.C., Schlichtenbrede, F.C., Baltz, S., Jendritza, W., Jendritza, B., & Jonas, J.B. (2013). Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Refractive Error Results. *American Journal of Ophthalmology*, 155(6), 1119-1124.
- Hellström, A., Smith, L.E.H., & Dammann, O. (2013). Retinopathy of prematurity. *Lancet*, 382, 1445-1457.
- Hendson, L., Phelps, D., & Andersen, C. (2002). Protocol: Laser photocoagulation versus transscleral cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity. *Cochrane Library*, 3, 1-9.
- Hwang, C.K., Hubbard, G.B., Hutchinson, A.K., & Lambert, S.R. (2015). Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity. *American Journal of Ophthalmology*, 1-8.
- Kanski, J.J., & Bowling, B. (2011). *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach* (7^e dr.). Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Expert Consult.
- Karaca, C., Oner, A.O., Mirza, E., Polat, O.A., & Sahiner, M. (2013). Bilateral effect of unilateral bevacizumab injection in retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmology*, 131(8), 1099–1101.
- Katoch, D., Sanghi, G., Dogra, M.R., Beke, N., & Gupta, A. (2011). Structural sequelae and refractive outcome 1 year after laser treatment for type 1 prethreshold retinopathy of prematurity in Asian Indian eyes. *Indian Journal of Ophthalmology*, 59(6), 423-426.
- Krohne, T.U., Hunt, S., & Holz, F.G. (2009) Effect of 308 nm excimer laser irradiation on retinal epithelium cell viability in vitro. *Journal of Ophthalmology*, 93, 91-95.
- Martinez-Castellanos, M.A., Schwartz, S., Hernandez-Rojas, M.L., Kon-Jara, V.A., Garcia-Aguirre, G., & Guerrero-Naranjo, J.L. (2013). Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina*, 28(3), 329–338.
- Matsuyama, K., Ogata N., Matsuoka, M., Wada, M., Nishimura, T., & Takahashi, K. (2011). Effects of intravitreally injected bevacizumab on vascular endothelial growth factor in fellow eyes. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 27(4), 379–383.
- Menke, M.N., Framme, C., Nelle, M., Berger, M.R., Sturm, V., Wolf, S., (2015) Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat reinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BioMed Central*, 15(20), 1-6.
- Mintz-Hittner, H.A., Kennedy, K.A., & Chuang, A.Z. (2011). Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *New England Journal of Medicine*, 364, 603-615.

- NOG (2012). Richtlijn Prematuren Retinopathie, Nederland.
- NG. E.Y.J., Connolly, B.P., McNamara, J., Regillo, C.D., Vander, J.F., & Tasman, W. (2002). A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. *Ophthalmology*, 109, 928-935
- Ni, Y., Huang, X., Xue, K., Yu, J., Ruan, L., Shan, H., & Xu, G. (2014). Natural Involution of Acute retinopathy of prematurity not requiring treatment: factors associated with the time course of involution. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(5), 3165-3170.
- Paysse, E.A., Luiz, J.E., Coats, D.K., Contant, C.F., & Steinkuller, P.G. (1999). Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS*, 3(4), 234-240.
- Prisma Statement (2009). *Flow Diagram*. Geraadpleegd op 19 februari 2015 via <http://www.prisma-statement.org/2.1.4%20-%20PRISMA%20Flow%202009%20Diagram.pdf>
- Ruth, A., Hutchinson, A.K., & Hubbard, G.B. (2008). Late vitreous hemorrhage in patients with regressed retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS*, 12(2), 181-185.
- Sanghi, G., Dogra, M.R., Katoch, D., & Gupta, A. (2013) Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity: Risk Factors for Retinal Detachment Despite Confluent Laser Photocoagulation. *American Journal of Ophthalmology*, 155(1), 159-164.
- Sato, T., Ramsubir., Higuchi, K., Yanagisawa, T., & Medin, J.A., (2009). Vascular endothelial growth factor broadens lentivector distribution in the heart after neonatal injection. *Journal of Cardiology*, 54, 245-254.
- Sato, T., Wada, K., Arahori, H., Kuno, N., Imoto, K., Iwahashi-Shima, C., & Kusaka, S. (2012). Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *American Journal of Ophthalmology*, 153, 327-333.
- Shima, C., Sakaguchi, H., Gomi, F., Kamei, M., Ikuno, Y., Oshima, Y., Sawa, M., Tsujikawa, M., Kusaka, S., & Tano, Y. (2008). Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmologica*, 86, 372-376.
- Tasman, W. (2011). Retinopathy of Prematurity: Do We Still Have a Problem? *Archives of Ophthalmology*, 129(8), 1083-1086.
- Visser, L., Singh, R., Young, M., Lewis, H., & McKerrow, N. (2013). Guideline for the prevention, screening and treatment of retinopathy of prematurity. *South African Medical Journal*, 103(2), 116-125.
- Wani, V.B., Sabti, K.A., Kumar, N., Raizada, J.A., Kandari, J.A., Harbi, M.A., Sawaan, R., Rajaram, U., Al-Nageeb, N., & Shukkur, M. (2013). Structural and functional results of

indirect diode laser treatment for retinopathy of prematurity from 1999 to 2003 in Kuwait. *Clinical Ophthalmology*, 7, 271-278.

Wu, L., Martinez-Castellanos, M.A., Quiroz-Mercado, H., Arevalo, J.F., Berrocal, M.H., Farah, M.E., Maia, M., Roca, J.A., & Rodriguez, F.J. (2008). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Archive for Clinical Experimental Ophthalmology*, 246, 81-87.

Yang, C.S., Wang, A.G., Sung, C.S., Hsu, W.M., Lee, F.L., Lee, S.M. (2010). Long-term visual outcomes of laser treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years. *Eye*, 24, 14-20.

York, J.R., Landers, S., Kirby, R.S., Arbogast, P.G., & Penn, J.S. (2004). Arterial Oxygen Fluctuation and Retinopathy of Prematurity in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Journal of Perinatology*, 24, 82-87.

Auteursrechten

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming.”

Bijlage 1

Bijlage 1 Booleaanse zoekmethode

#	Zoekterm	Na filter*	Artikelen
#1	Retinopathy of Prematurity [MeSH]	815	
#2	Refract*	23048	
#3	Refraction, Ocular [MeSH]	1964	
#4	Refractive Errors [MeSH]	4208	
#5	Myopia [MeSH]	2288	
#6	Bevacizumab	4575	
#7	Laser photocoagulation	1201	
#8	#1 AND #2	41	
#9	#1 AND #3	12	
#10	#1 AND #4	30	
#11	#1 AND #5	12	Iwase et al. (2014)
#12	#1 AND #6	97	
#13	#1 AND #7	128	
#14	#12 AND #7	35	
#15	#8 AND #6	7	Aras-Ersan et al. (2014)
#16	#8 AND #7	15	Katoch et al. (2011)
#17	#15 AND #7	5	Harder et al. (2012)
#18	#9 AND #6	2	
#19	#9 AND #7	4	
#20	#18 + #7	1	
#21	#10 + #6	4	
#22	#10 + #7	11	
#23	#21 + #7	3	
#24	#11 + #6	3	Chen et al. (2014) Martinez-Castellanos et al. (2013)
#25	#11 + #7	7	Gunay et al. (2014) Hsieh et al. (2012)
#26	#24 AND #7	2	Geloneck et al. (2014) Harder et al. (2013)
#27	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	217	
* Filters geselecteerd:		Publication dates	5 years
		Species	Humans
		Languages	English