
INIEZIONI INTRAVITREALI DI INIBITORI DEL VEGF E RISCHIO DI GLAUCOMA

Andrea Spini, Sandra Donnini, Marina Ziche, Università degli studi di Siena

Sabrina Giometto, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa

Rosa Gini, Anna Girardi, ARS Toscana

Gianni Virgili, Queen's University Belfast

Mahyar Etminan, University of British Columbia

Matteo Posarelli, Gian Marco Tosi, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

DOMANDA

Qual è il rischio di glaucoma in pazienti che hanno ricevuto iniezioni intravitreali di inibitori del VEGF?

CONTESTO DELLA DOMANDA

L'avvento delle iniezioni intravitreali di farmaci quali bevacizumab, ranibizumab e aflibercept contro il fattore di crescita vascolare (*Vascular Endothelial Growth factor*: VEGF) per trattare cause comuni di perdita della vista, come la degenerazione maculare senile essudativa, l'edema maculare diabetico, la retinopatia diabetica proliferativa, l'edema associato all'occlusione della vena retinica e la neo-vascolarizzazione coroidale miopica, ha senza dubbio migliorato la qualità visiva per molti pazienti [1].

Bevacizumab è stato sviluppato come trattamento endovenoso per il cancro coloretale metastatico [2]. È un anticorpo monoclonale dell'immunoglobulina G1 umanizzato che lega le isoforme del VEGF di tipo A. Il legame dell'anticorpo al VEGF non permette al fattore di crescita il legame ai recettori presenti sulle cellule endoteliali inibendo così l'angiogenesi, ovvero il processo che sta alla base della creazione di nuovi vasi sanguigni a partire da altri già esistenti [3]. Oltre ad aver ricevuto l'approvazione per il trattamento di alcune patologie oncologiche, bevacizumab è usato dal 2007 per il trattamento off-label della degenerazione maculare senile essudativa e dell'edema maculare diabetico, essendo il meccanismo di angiogenesi alla base anche di queste patologie. Questo farmaco è stato reintegrato nelle liste dei farmaci per uso off-label della legge 648/96 da parte di AIFA nel 2014 per la degenerazione maculare senile dopo un periodo di sospensione durato circa due anni (a partire dal 2012) e nel 2018 per l'edema maculare diabetico [4].

A differenza di bevacizumab, ranibizumab e aflibercept hanno ricevuto autorizzazione da parte dell'Agenzia Europea del farmaco nel trattamento delle patologie sopramenzionate rispettivamente nel 2007 e nel 2012 [5, 6]. Ranibizumab è un frammento di anticorpo

monoclonale umanizzato dell'immunoglobulina G1 diretto contro le isoforme di VEGF di tipo A. Aflibercept invece è una proteina di fusione ricombinante costituita dalle porzioni di legame dei domini extracellulari dei recettori del VEGF fusi con la porzione Fc dell'immunoglobulina G1 umana. Questo farmaco lega tutte le isoforme di VEGF-A, il VEGF-B e il fattore di crescita placentare, PlGF, implicato anche esso nell'angiogenesi [3, 7, 8].

Per quanto riguarda bevacizumab e ranibizumab, lo schema terapeutico prevede l'utilizzo di tre dosi di carico nei primi tre mesi seguite da un trattamento su base mensile. Per quanto riguarda aflibercept invece lo schema terapeutico prevede, dopo le tre dosi di carico iniziali, la somministrazione del farmaco ogni due mesi. In Italia però questi farmaci vengono spesso utilizzati, successivamente alle tre dosi di carico, in regime *pro re nata*, ovvero al bisogno, oppure in regime *treat and extend* (prolungamento sempre crescente degli intervalli di somministrazione in assenza di peggioramenti della funzione visiva) [9]. Uno studio internazionale condotto tra il 2009 e il 2011 su pazienti con degenerazione maculare senile ha riportato che l'Italia presenta il numero più basso di iniezioni intravitreali tra le nazioni Europee incluse nell'analisi (circa 5 iniezioni in 2 anni) [10].

In seguito alle iniezioni intravitreali di farmaci anti-VEGF sono stati segnalati minimi eventi avversi, ma diversi studi suggeriscono che ripetute iniezioni possono portare a un aumento sostenuto della pressione intraoculare e ad una maggiore necessità di intervento chirurgico per il glaucoma [1, 8, 11].

Il glaucoma è una patologia nella quale il deflusso dell'umor acqueo è rallentato/ostacolato con conseguente aumento del liquido all'interno dell'occhio, aumento della pressione intraoculare e compressione del nervo ottico che può provocare un danno irreversibile alle fibre nervose. L'aumento della pressione oculare è il principale fattore di rischio per il glaucoma, o la sua progressione, su cui è possibile intervenire. Il trattamento del glaucoma prevede l'utilizzo di farmaci per ridurre la pressione intraoculare, ma se i farmaci si dimostrano inefficaci, la chirurgia può essere considerata per diminuire la pressione intraoculare [12].

I risultati pubblicati di uno studio caso-controllo condotto in Canada da *Eadie* e colleghi hanno mostrato che il rischio di intervento chirurgico per il glaucoma sembra essere evidente per quei pazienti che hanno ricevuto sette o più iniezioni intravitreali di bevacizumab all'anno [1]. Poiché il diabete rappresenta un fattore di rischio nello sviluppo del glaucoma, gli autori dello studio avevano incluso solo i pazienti con degenerazione maculare senile essudativa. Gli autori concludevano che i medici dovrebbero essere

sensibilizzati sulla potenziale associazione di ripetute iniezioni intravitreali di farmaci anti-VEGF con la successiva necessità di un intervento chirurgico per il glaucoma in questo tipo di pazienti [1]. Inoltre, sebbene altri studi abbiano valutato gli innalzamenti di pressione intraoculare in seguito a somministrazione intravitreale di questi farmaci [11, 13], a nostra conoscenza nessuno studio ha ancora valutato il rischio di incorrere in una diagnosi di glaucoma per questi pazienti.

L'obiettivo di questa scheda è quello di valutare il rischio di incorrere in una diagnosi di glaucoma in pazienti non diabetici comparato tra i nuovi utilizzatori che avevano ricevuto iniezioni intravitreali di bevacizumab, ranibizumab e aflibercept, in Toscana.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Fonti dato

Per rispondere alla nostra domanda sono state utilizzate le banche dati amministrative regionali toscane, le quali tracciano le prestazioni di assistenza sanitaria erogate agli abitanti toscani e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale. In particolare, sono stati utilizzati i seguenti flussi: l'anagrafe regionale degli assistibili, il flusso della specialistica ambulatoriale (SPA), le schede di dimissione ospedaliera (SDO), i flussi dei farmaci (sia ospedalieri che territoriali), e il registro delle esenzioni.

Identificazione della coorte di studio e degli esiti

È stato identificato in totale di 30.198 soggetti incidenti con una prima iniezione intravitreale tra il primo gennaio 2011 e il 30 giugno 2020. Sono stati successivamente esclusi 3.483 pazienti che erano usciti dall'anagrafe prima della data di iniezione o che non erano residenti in Toscana. Successivamente, 1.077 pazienti sono stati esclusi perché avevano meno di 5 anni di look-back e 94 perché il follow-up disponibile era inferiore a un anno.

Infine, sono stati esclusi dalla coorte i pazienti con un record di impianto di desametasone nel periodo di look-back ($n=85$), i pazienti con una precedente diagnosi di diabete registrata nel registro delle esenzioni / SDO o che avevano fatto utilizzo di un qualsiasi farmaco antidiabetico nel periodo di look-back ($n=7.582$), e quei pazienti per i quali non era stato possibile associare la prima iniezione intravitreale a nessun farmaco ($n=9.180$).

La data del primo record di iniezione intravitreale è stata considerata come la data indice, e il farmaco anti-VEGF associato all'iniezione intravitreale come farmaco indice.

Infine, sono stati esclusi anche coloro che avevano una storia di glaucoma precedente alla data indice per un totale di 6.593 pazienti valutabili. La diagnosi di glaucoma è stata identificata dai dati amministrativi tramite un record di esenzione/diagnosi di glaucoma oppure attraverso i flussi di farmaci (l'aver ricevuto almeno due dispensazioni di farmaci per il glaucoma nell'arco di 180 giorni). La prescrizione di questi farmaci, che possono essere utilizzati anche per trattare pazienti con ipertensione oculare ad alto rischio, è stata utilizzata come proxy di glaucoma.

La coorte è stata seguita dalla data indice fino all'esito (diagnosi di glaucoma), morte, switch (se un paziente aveva un record di iniezione intravitreale senza un farmaco associato durante il follow-up quel paziente era ancora considerato in trattamento con il farmaco indice), record di impianto intravitreale di desametasone oppure fino a 6 mesi dall'ultima iniezione di farmaco intravitreale ricevuto. In queste situazioni, i soggetti sono stati censurizzati. Il periodo di studio terminava il 30 giugno 2021.

Descrizione della coorte di studio

Le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio sono riportate in **Tabella 1** stratificate per farmaco indice.

Su 6.593 pazienti inclusi per la valutazione dell'obiettivo primario 1.749, 1.115 e 3.729 avevano ricevuto come farmaco indice rispettivamente aflibercept, bevacizumab e ranibizumab. La percentuale di donne era circa il 60% in ciascun gruppo. Mentre i pazienti che avevano ricevuto bevacizumab e ranibizumab presentavano alla data indice una età comparabile (73 anni), i pazienti che avevano ricevuto aflibercept avevano una età leggermente superiore (76 anni). Circa il 3% dei pazienti aveva utilizzato corticosteroidi sistemici nei 6 mesi precedenti alla data indice senza particolari differenze tra i pazienti che avevano ricevuto bevacizumab, ranibizumab o aflibercept. Non sono state osservate differenze tra i vari gruppi di pazienti stratificati per farmaco indice nella presenza o meno di comorbidità quali stroke (circa 2,5%) e infarto del miocardio (1,5%). I pazienti che avevano ricevuto farmaci anticoagulanti nei 6 mesi precedenti o successivi alla data indice erano circa il 16% della coorte. I pazienti che avevano ricevuto questi farmaci erano in percentuale leggermente maggiore nel gruppo che aveva come farmaco indice ranibizumab (17,6%) rispetto ad aflibercept e bevacizumab (14,4% e 15,5%, rispettivamente). L'utilizzo di anticoagulanti è stato valutato perché questi farmaci possono essere utilizzati nel trattamento della occlusione di vena retinica, ovvero un fattore di rischio conosciuto per lo sviluppo di glaucoma e la cui diagnosi non è stata possibile identificare dai dati amministrativi.

Nella nostra coorte, inoltre, una differenza significativa tra i vari gruppi di pazienti stratificati per farmaco indice è stata osservata anche per quanto riguarda la sospetta

binocularità intesa come utilizzo di 3 iniezioni in meno di 55 giorni o 2 iniezioni in meno di 25 giorni durante il periodo di follow-up (aflibercept: 11,9%; bevacizumab: 9,7%; ranibizumab: l'8,4%). In totale, i pazienti presentavano un tempo mediano all'interno della coorte di 346 giorni con un range interquartile compreso tra 183 e 1.041 giorni.

Tabella 1

Caratteristiche dei pazienti inclusi per la valutazione del rischio di diagnosi di glaucoma

	Aflibercept	Bevacizumab	Ranibizumab	Totale	P test*
n	1.749	1.115	3.729	6.593	
Donne, n (%)	1.053 (60,2)	662 (59,4)	2.272 (60,9)	3.987 (60,5)	0,625
Età, media anni (DS)	75,9 (10,7)	72,8 (13,2)	72,7 (12,6)	73,5 (12,3)	<0,001
Anno indice, n (%)					<0,001
2011	0	263 (23,6)	292 (7,8)	555 (8,4)	
2012	0	166 (14,9)	361 (9,7)	527 (8,0)	
2013	21 (1,2)	78 (7,0)	485 (13,0)	584 (8,9)	
2014	133 (7,6)	69 (6,2)	402 (10,8)	604 (9,2)	
2015	244 (14,0)	59 (5,3)	532 (14,3)	835 (12,7)	
2016	418 (23,9)	52 (4,7)	358 (9,6)	828 (12,6)	
2017	351 (20,1)	27 (2,4)	344 (9,2)	722 (11,0)	
2018	290 (16,6)	142 (12,7)	465 (12,5)	897 (13,6)	
2019	242 (13,8)	252 (22,6)	402 (10,8)	896 (13,6)	
2020	50 (2,9)	7 (0,6)	88 (2,4)	145 (2,2)	
Utilizzatori corticosteroidi, n (%)	43 (2,5)	32 (2,9)	119 (3,2)	194 (2,9)	0,323
Utilizzatori anticoagulanti, n (%)	251 (14,4)	173 (15,5)	655 (17,6)	1.079 (16,4)	0,008
Comorbidità					
Stroke, n (%)	31 (1,8)	23 (2,1)	96 (2,6)	150 (2,3)	0,156
Infarto del miocardio, n (%)	33 (1,9)	20 (1,8)	55 (1,5)	108 (1,6)	0,483
Sospetta binocularità, n (%)	209 (11,9)	108 (9,7)	312 (8,4)	629 (9,5)	<0,001
Tempo nella coorte, mediana [IQR]	442 [246-1.148]	253 [183-714]	337 [183-1.097]	346 [183-1.041]	<0,001
Pazienti con esito di diagnosi di glaucoma prima della censura, n (%)	35 (2,0)	66 (5,9)	196 (5,3)	297 (4,5)	<0,001

*X² test per variabili categoriche; ANOVA per variabili continue

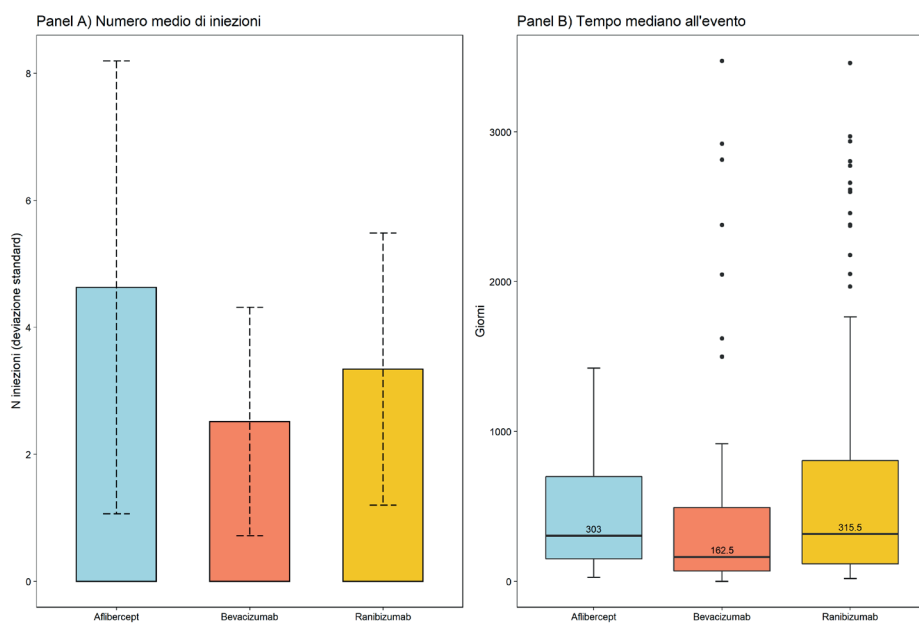
Un totale di 297 eventi (4,5%) di diagnosi per il glaucoma è stato osservato: 35 eventi (2,0%) nel gruppo con aflibercept, 66 (5,9 %) nel gruppo con bevacizumab e 196 eventi (5,3%) nel gruppo che aveva ricevuto ranibizumab come farmaco indice. L'incidenza di una diagnosi di glaucoma durante il follow-up in pazienti che avevano ricevuto iniezioni intravitreali di anti-VEGF è stata valutata anche in un altro studio condotto dal 2005 al 2013 negli Stati Uniti da Wingard e colleghi attraverso l'analisi di cartelle cliniche. Gli autori riportavano che su 1.078 soggetti inclusi 63 eventi di glaucoma (o ipertensione oculare sostenuta) erano stati identificati - pari quindi al

5,8% della coorte inclusa, una incidenza paragonabile a quella osservata nel nostro studio [14].

Per questi pazienti che incorrevano in una diagnosi di glaucoma durante il follow-up (da prima iniezione di farmaco intravitreale alla data del censoring), è stata poi descritta in **Figura 1**, Pannello A, la media del numero di iniezioni ricevute per farmaco indice (con rispettiva deviazione standard - DS) e nel pannello B invece il tempo mediano all'evento.

Figura 1

Numero medio di iniezioni (Pannello A) e tempo mediano all'evento (Pannello B) in pazienti che hanno avuto esito di diagnosi di glaucoma stratificati per farmaco indice



Il numero medio di iniezioni intravitreali in questi pazienti era di 4,2 (DS: 3,5), 2,2 (DS: 1,7) e di 3,1 (DS: 2,1) per coloro che avevano ricevuto come farmaco indice rispettivamente afibercept, bevacizumab o ranibizumab (Pannello A).

In merito a questo, il nostro studio si deve confrontare con il setting in cui è stato condotto e con la corrente pratica clinica di questi pazienti in Italia, dove i farmaci anti-VEGF ad uso intravitreale vengono utilizzati raramente secondo quanto previsto nelle schede tecniche, ma piuttosto al bisogno o in regime *treat and extend*. Un altro studio condotto utilizzando il database amministrativo in Toscana tra il 2012 e il 2016 e che includeva pazienti che avevano ricevuto iniezioni intravitreali di anti-

VEGF (indipendentemente dalla condizione preesistente di diabete), riportava che la percentuale di pazienti che aveva completato le dosi di carico (tre iniezioni) di ranibizumab e aflibercept era del 70,7% e dell'80,9%, rispettivamente. Mentre più del 40% dei pazienti che avevano cominciato bevacizumab avevano ricevuto solo la prima dose [15].

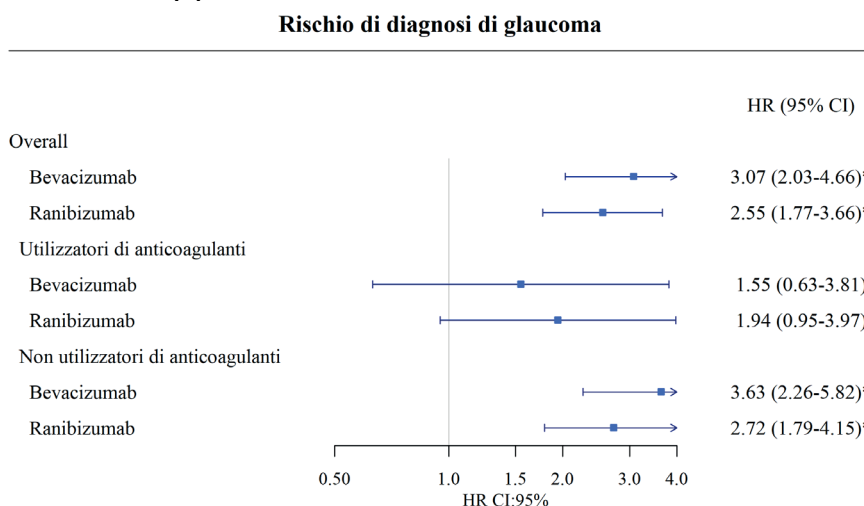
Il tempo mediano che intercorre tra la prima somministrazione del farmaco indice e l'esito di diagnosi per il glaucoma era di 303 giorni [150-699] per i pazienti che avevano ricevuto aflibercept, 163 [70-492] per bevacizumab e 316 [117-805] per ranibizumab. ($p = 0.02$) Da sottolineare anche che in questi pazienti che avevano avuto l'evento non è stata rilevata una differenza significativa nell'utilizzo di anticoagulanti nei sei mesi precedenti e successivi alla data indice. ($p = 0.50$)

Analisi del rischio

Il rischio di incorrere in una diagnosi di glaucoma durante il follow-up è stato calcolato e confrontato tra le varie classi di farmaci. I pazienti sono stati analizzati secondo il farmaco indice ricevuto e seguiti fino all'evento o censura. In **Figura 2**, è riportato il rischio di diagnosi di glaucoma (con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%) negli utilizzatori di farmaci anti-VEGF. La misura del rischio è stata aggiustata per covariate quali: genere, età, comorbidità, utilizzo di corticosteroidi e binocularità.

Figura 2

Rischio aggiustato di diagnosi di glaucoma nei nuovi utilizzatori di anti-VEGF con stratificazione per utilizzo di anticoagulanti nei sei mesi precedenti o successivi alla data indice (gruppo di riferimento: aflibercept)



La Figura 2 mostra che il rischio di incorrere in una diagnosi di glaucoma rispetto a aflibercept è significativamente più alto sia in pazienti che avevano ricevuto come farmaco indice ranibizumab (hazard ratio 2,55 IC 1,77-3,66) sia in quelli con bevacizumab (hazard ratio 3,07 IC 2,03-4,66).

L'analisi è stata stratificata sulla base dell'utilizzo di anticoagulanti nei sei mesi prima o dopo la data indice.

Una volta stratificato per l'utilizzo di anticoagulanti, l'aumento del rischio rimane significativo in pazienti non utilizzatori mentre non è significativo negli utilizzatori.

Il rischio ridotto di diagnosi di glaucoma negli utilizzatori di aflibercept rispetto a ranibizumab e bevacizumab osservato in questo studio trova supporto nei risultati di un altro studio osservazionale retrospettivo. Per valutare l'aumento di pressione intraoculare di pazienti che avevano ricevuto aflibercept, bevacizumab e ranibizumab per patologie retiniche (periodo di studio: 2013-2018), lo studio utilizzava i dati del registro *The Fight Retinal Blindness! Registry* che raccoglie informazioni di pazienti affetti da queste patologie da Australia, Nuova Zelanda, Francia e Svizzera.¹³

In un'analisi multivariata, gli autori riportavano un rischio di aumento della pressione intraoculare a 12 e 24 mesi dalla data di iniezione significativamente ridotto in pazienti che avevano ricevuto aflibercept rispetto a ranibizumab e bevacizumab. Gli autori proponevano anche una interpretazione farmacologica al risultato osservato. Come già menzionato nell'introduzione di questa scheda, aflibercept legandosi anche al VEGF-B e al PlGF oltre che al VEGF-A (bersaglio di bevacizumab e ranibizumab), presenta una farmacodinamica diversa rispetto agli altri due farmaci. È noto che i farmaci anti-VEGF possono promuovere fenomeni di resistenza mediante up-regulation di altri fattori di crescita come PlGF (PlGF agisce sull'angiogenesi patologica e sull'infiammazione e non è coinvolto nei processi angiogenici fisiologici). Iniezioni ripetute di ranibizumab e bevacizumab possono indurre quindi una risposta infiammatoria progressiva secondaria all'up-regolazione dei livelli intraoculari di PlGF, che rendono questi occhi più a rischio di innalzamenti della pressione intraoculare legata all'infiammazione rispetto ad aflibercept, che, grazie al suo legame con il PlGF, potrebbe controllare questa up-regulation deleteria.¹³ Aflibercept è inoltre dotato di un meccanismo alternativo di blocco del VEGF, ed è in grado di legarsi al VEGF-A con un'affinità maggiore rispetto al ranibizumab e al bevacizumab.

Punti di forza e limiti dello studio

L'utilizzo del database amministrativo della regione Toscana ha permesso, grazie all'ampiezza del periodo di studio (più di dieci anni), l'inclusione di una vasta coorte di

pazienti eleggibili per la valutazione del rischio (più di 6000). Questa coorte di pazienti ha consentito l'osservazione di circa 300 eventi di diagnosi di glaucoma. Infine, per quella che è la nostra conoscenza, questo è il primo studio che stima il rischio di glaucoma tra i tre farmaci utilizzati per il trattamento di pazienti non diabetici con patologie oculari.

È necessario, però, riportare anche alcune limitazioni dello studio. La prima riguarda l'incapacità dei dati amministrativi di individuare la diagnosi associata al farmaco indice. Questo non ha permesso l'esclusione di pazienti che avevano ricevuto il farmaco per una occlusione di vena retinica che è un fattore di rischio per lo sviluppo di glaucoma. Tuttavia, l'utilizzo di proxy quale l'utilizzo di farmaci anticoagulanti nei sei mesi precedenti o successivi alla data indice, ha permesso di avere una idea dell'impatto di questa popolazione sul nostro studio. Mentre nella coorte generale, è stata osservata una percentuale diversa di utilizzatori di anticoagulanti per farmaco indice, questa differenza nell'utilizzo, sebbene più alta, non è stata identificata in pazienti che avevano avuto gli eventi. Infine, l'analisi del rischio per entrambi gli esiti è stata stratificata per questa variabile.

Inoltre, l'informazione sulla lateralità del glaucoma, come anche la lateralità dell'iniezione intravitreale (eccetto che negli ultimi anni di studio) non è disponibile. Questo potrebbe aver portato ad una sovrastima del rischio di diagnosi del glaucoma.

Infine, sebbene sia stata fatta una censorizzazione a 6 mesi dopo l'ultima iniezione ricevuta (stimando che eventi avvenuti oltre quella data non siano eventi legati al farmaco), sarà condotta un'analisi di sensibilità che consideri l'esposizione in maniera "tempo-dipendente".

RISPOSTA

Il nostro studio ha riportato una incidenza di circa il 5% di diagnosi di glaucoma in pazienti non diabetici in trattamento con farmaci anti-VEGF. I pazienti con esito di diagnosi di glaucoma che avevano ricevuto aflibercept come farmaco indice presentavano un numero medio di iniezioni leggermente superiore rispetto a coloro che avevano ricevuto bevacizumab o ranibizumab.

Un aumento significativo del rischio di diagnosi di glaucoma durante il periodo di follow-up è stato osservato per quei pazienti che avevano ricevuto ranibizumab e bevacizumab come farmaco indice rispetto ad aflibercept. Successive analisi di sensibilità saranno condotte (i.e. esposizione tempo dipendente), per verificare la riduzione del rischio di diagnosi di glaucoma che è stata osservata in pazienti non diabetici che ricevono aflibercept.

Riferimenti bibliografici

1. Eadie, B. D., Etminan, M., Carleton, B. C., Maberley, D. A. & Mikelberg, F. S. Association of Repeated Intravitreal Bevacizumab Injections With Risk for Glaucoma Surgery. *JAMA Ophthalmol* **135**, 363–368 (2017).
2. Homsy, J. & Daud, A. I. Spectrum of Activity and Mechanism of Action of VEGF/PDGF Inhibitors. *Cancer Control* **14**, 285–294 (2007).
3. Meyer, C. H. & Holz, F. G. Preclinical aspects of anti-VEGF agents for the treatment of wet AMD: ranibizumab and bevacizumab. *Eye (Lond)* **25**, 661–672 (2011).
4. Gazzetta Ufficiale. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/04/17/18A02769/sg>.
5. Anonymous. Eylea. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea> (2018).
6. Anonymous. Lucentis. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis> (2018).
7. Ohr, M. & Kaiser, P. K. Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis* **3**, 153–161 (2012).
8. MD, B. L. B. and R. K. M. & Specialist, R. IOP and anti-VEGF drugs: What we know so far. <http://www.retina-specialist.com/article/iop-and-antivegf-drugs-what-we-know-so-far>.
9. Principi di appropriatezza anti VEGF IVT.
10. Holz, F. G. *et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* **99**, 220–226 (2015).
11. Kampougeris, G., Spyropoulos, D. & Mitropoulou, A. Intraocular Pressure rise after Anti-VEGF Treatment: Prevalence, Possible Mechanisms and Correlations. *J Curr Glaucoma Pract* **7**, 19–24 (2013).
12. Glaucoma. *Humanitas* <https://www.humanitas.it/malattie/glaucoma/>.
13. Gabrielle, P.-H. *et al.* Intraocular Pressure Changes and Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Use in Various Retinal Diseases: Long-Term Outcomes in Routine Clinical Practice: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retina* **4**, 861–870 (2020).
14. Wingard, J. B., Delzell, D. A., Houlihan, N. V., Lin, J. & Gieser, J. P. Incidence of Glaucoma or Ocular Hypertension After Repeated Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections for Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol* **13**, 2563–2572 (2019).
15. Rapporto Farmaci 2017