



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE



**ARS TOSCANA**  
agenzia regionale di sanità



UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240



UNIVERSITÀ DI PISA



Azienda Ospedaliera  
Universitaria Senese  
Complesso Ospedaliero  
di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione  
Policlinico Santa Maria alle Scotte



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

Andrea Spini – Università di Siena  
(Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze)

Report sui farmaci in Toscana 2021

# Farmaci intravitreali: inibitori del VEGF

Il Vascular Endothelial Growth factor (VEGF):

- Uno dei fattori responsabili dell'angiogenesi
- Sviluppo di alcune patologie retiniche
  - Degenerazione maculare senile essudativa, retinopatia diabetica proliferativa, edema maculare diabetico, occlusione di vena retinica e neo-vascolarizzazione coroidale

Farmaci che bersagliano il VEGF a livello intraoculare:

- Bevacizumab (utilizzato in maniera off label per degenerazione maculare senile e edema maculare diabetico)
- Ranibizumab (approvato nel 2007)
- Aflibercept (approvato nel 2012)

# Farmaci intravitreali: inibitori del VEGF

---

## Bevacizumab

- Anticorpo umanizzato che lega tutte le isoforme del VEGF
- Progenitore degli attuali farmaci anti-VEGF

## Ranibizumab

- Frammento di anticorpo monoclonale umanizzato che lega tutte le isoforme attive del VEGF-A

## Aflibercept

- Proteina ricombinante in grado di legare tutte le isoforme di VEGF-A VEGF-B e PlGF

# Glaucoma

---

## Deflusso dell'umor acqueo rallentato/ostacolato

- conseguente aumento del liquido all'interno dell'occhio
- aumento della pressione intraoculare
- compressione del nervo ottico che può provocare un danno irreversibile alle fibre nervose

## Trattamento del glaucoma:

- Farmaci per ridurre la pressione intraoculare
- Chirurgia

# Association of Repeated Intravitreal Bevacizumab Injections With Risk for Glaucoma Surgery

Brennan D. Eadie, MD, PhD; Mahyar Etminan, PharmD, MSc; Bruce C. Carleton, PharmD; David A. Maberley, MD, FRCSC; Frederick S. Mikelberg, MD, FRCSC

**Author Affiliations:** Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada (Eadie, Etminan, Maberley, Mikelberg); Division of Translational Therapeutics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada (Carleton); Child and Family Research Institute, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada (Carleton); Pharmaceutical Outcomes Programme, British Columbia Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada (Carleton).

**OBJECTIVE** To determine the risk of glaucoma surgery following repeated intravitreal bevacizumab injections.

**DESIGN, SETTING, PARTICIPANTS** This nested, case-control study acquired and analyzed data from large, population-based, linked health databases supported by the British Columbia Ministry of Health in Canada. Study participants included all patients with ophthalmic issues in British Columbia, such as those of the Provincial Retinal Diseases Treatment Program, who had received intravitreal bevacizumab injections for exudative age-related macular degeneration between January 1, 2009, and December 31, 2013. Cases were identified using glaucoma surgical codes for trabeculectomy, complicated trabeculectomy, glaucoma drainage device, and cycloablative procedure. For each case, 10 controls were identified and matched for age, preexisting glaucoma, calendar time, and follow-up time. The number of intravitreal bevacizumab injections received per year—3 or fewer, 4 to 6, or 7 or more—was determined for both cases and controls. Data analysis was performed from February 23, 2016, to November 14, 2016.

**RESULTS** Seventy-four cases of glaucoma surgery and 740 controls were identified, with a mean (SD) age of 81.3 (8.4) years for cases and 81.4 (7.9) for controls. The case group had more males than the control group (38 [51.4%] vs 272 [36.8%]). The adjusted rate ratio of glaucoma surgery among those who received 7 or more injections per year was 2.48 (95% CI, 1.25-4.93). There was a 10.3% higher number of 7 or more injections among cases compared with controls. The adjusted rate ratio for those who received 4 to 6 injections per year compared with those who received 3 or fewer was 1.65% (95% CI, 0.84-3.23).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Findings from this large, pharmacoepidemiologic study suggest that 7 or more intravitreal injections of bevacizumab annually is associated with a higher risk of glaucoma surgery and that 4 to 6 injections per year show a nonstatistically significant rate ratio in the same direction.

# Intraocular Pressure rise after Anti-VEGF Treatment: Prevalence, Possible Mechanisms and Correlations

10.5005/jp-journals-10008-1132

REVIEW ARTICLE

<sup>1</sup>George Kampougeris,<sup>2</sup>Dimitrios Spyropoulos,<sup>3</sup>Adrianna Mitropoulou

*Journal of Current Glaucoma Practice, January-April 2013;7(1):19-24*

Ophthalmology Retina

Volume 4, Issue 9, September 2020, Pages 861-870

## 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

Pierre-Henry Gabrielle MD <sup>1, 2</sup>  , Vuong Nguyen PhD <sup>2</sup>, Benjamin Wolff MD <sup>3</sup>, Rohan Essex MBBS <sup>4</sup>, Stephanie Young MBBS <sup>5</sup>, Adrian Hunt MBBS <sup>2</sup>, Chui Ming Gemmy Cheung MBBS <sup>6</sup>, Jennifer J. Arnold MBBS <sup>7</sup>, Daniel Barthelmes MD, PhD <sup>2, 8</sup>, Catherine Creuzot-Garcher MD, PhD <sup>1</sup>, Mark Gillies MBBS, PhD <sup>2</sup>, Fight Retinal Blindness! Study Group

Introduzione

Obiettivo

Metodi

Risultati

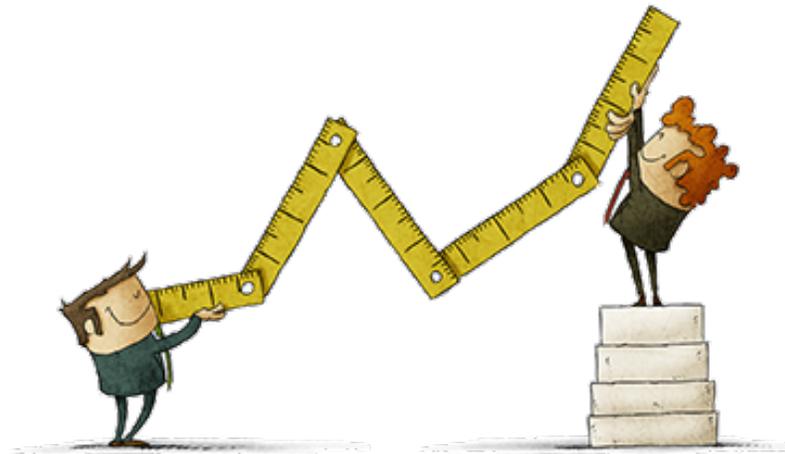
Conclusioni



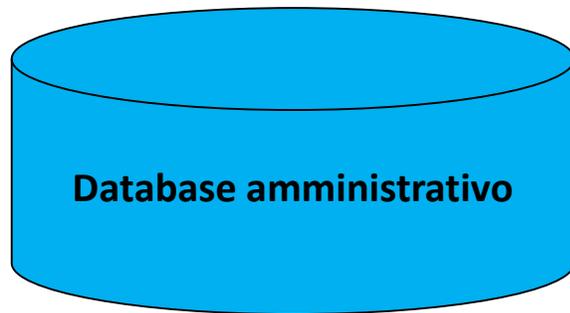
- <sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Dijon University Hospital, Dijon, France
- <sup>2</sup> Save Sight Institute, Discipline of Ophthalmology, Sydney Medical School, The University of Sydney, Sydney, Australia
- <sup>3</sup> Centre Ophtalmologique Maison Rouge, Strasbourg, France
- <sup>4</sup> Academic Unit of Ophthalmology, Australian National University, Acton, Australia
- <sup>5</sup> Gladesville Eye Specialists, Gladesville, Australia
- <sup>6</sup> Singapore National Eye Centre, Singapore, Republic of Singapore
- <sup>7</sup> Marsden Eye Research, Sydney, Australia
- <sup>8</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland

# Obiettivo

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



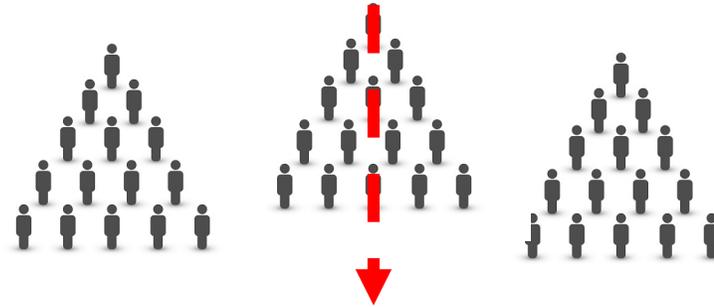
# Metodi: fonti di dato custodite da ARS



- Registro anagrafico
- Schede di dimissione ospedaliera
- Registro esenzioni
- Schede di prestazione ambulatoriale
- Flusso di farmaci (ospedalieri e territoriali)

# Metodi: popolazione di studio

2011 Prima iniezione di farmaco intravitreale 2020



- Pazienti non residenti
- Pazienti con meno di cinque anni di look back e meno di un anno di follow up
- Pazienti con diagnosi di diabete nel look back
- Pazienti con record di impianto di desametasone nel look back
- Pazienti per cui non era possibile associare la prima iniezione a nessun farmaco
- Pazienti con una precedente diagnosi di glaucoma

# Metodi: identificazione evento di glaucoma

---

## Diagnosi di glaucoma:

- Identificata da schede di dimissione ospedaliera, registro di esenzione o flussi di farmaci (almeno due somministrazioni nell'arco di 180 giorni)

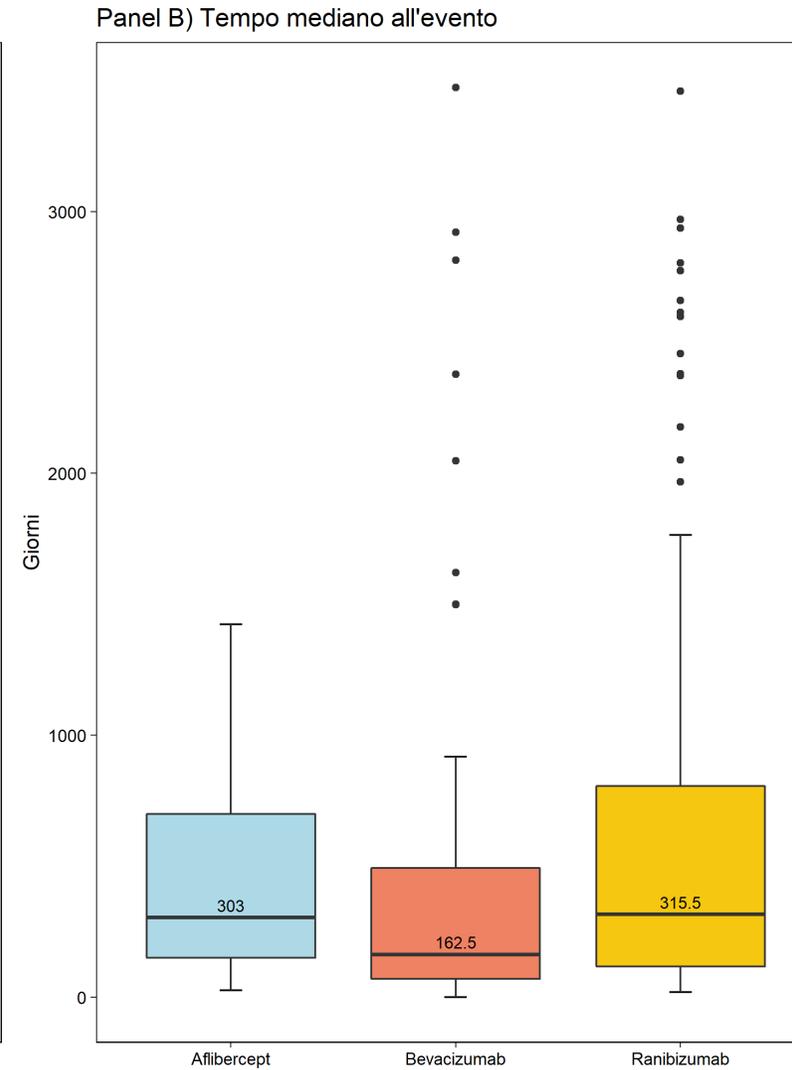
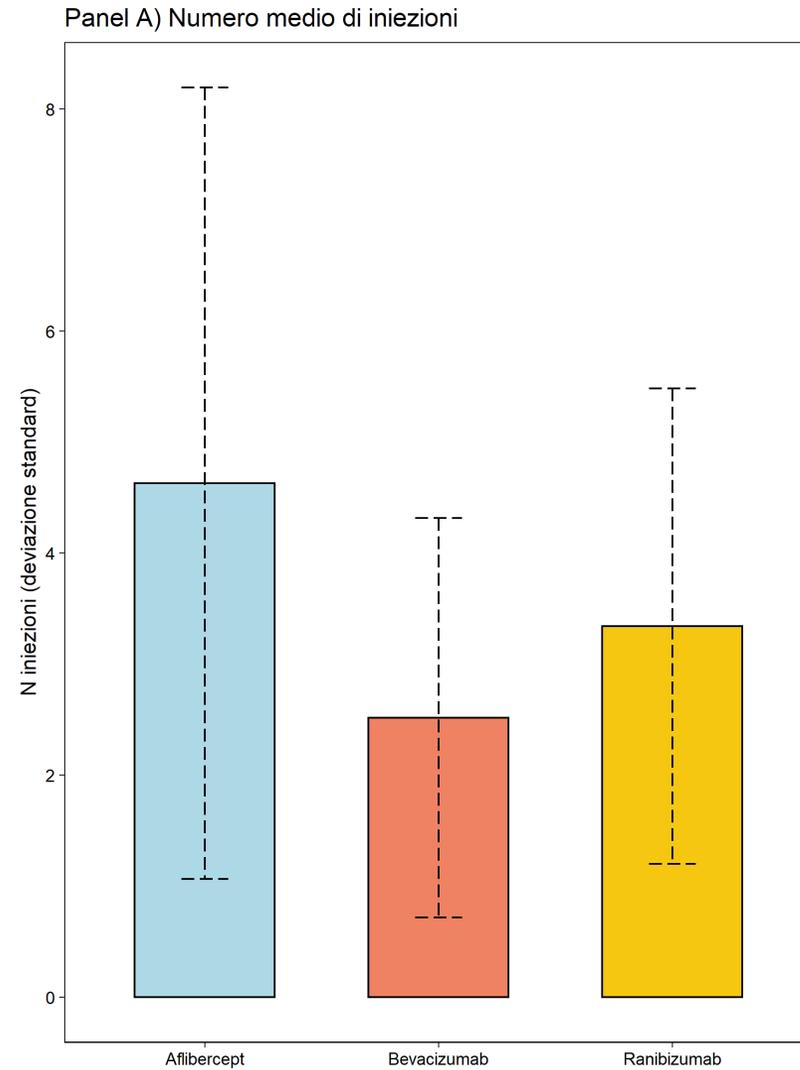
## Censura:

- 1) morte
- 2) uscita dall'anagrafe
- 3) fine del periodo di studio
- 4) switch
- 5) record di impianto di desametasone
- 6) sei mesi dall'ultimo record di farmaco anti-angiogenico registrato

# Risultati: caratteristiche dei pazienti

	Aflibercept	Bevacizumab	Ranibizumab	Totale
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)
Età, media anni (DS)	75,9 (10,7)	72,8 (13,2)	72,7 (12,6)	73,5 (12,3)
Anno indice, n (%)				
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)
Utilizzatori anticoagulanti, n (%)	251 (14,4)	173 (15,5)	655 (17,6)	1.079 (16,4)
Comorbidità				
Stroke, n (%)	31 (1,8)	23 (2,1)	96 (2,6)	150 (2,3)
Infarto del miocardio, n (%)	33 (1,9)	20 (1,8)	55 (1,5)	108 (1,6)
Sospetta binocularità, n (%)	209 (11,9)	108 (9,7)	312 (8,4)	629 (9,5)
Tempo nella coorte, mediana [IQR]	442 [246-1.148]	253 [183-714]	337 [183-1.097]	346 [183-1.041]
Pazienti con esito di diagnosi di glaucoma, n (%)	35 (2,0)	66 (5,9)	196 (5,3)	297 (4,5)

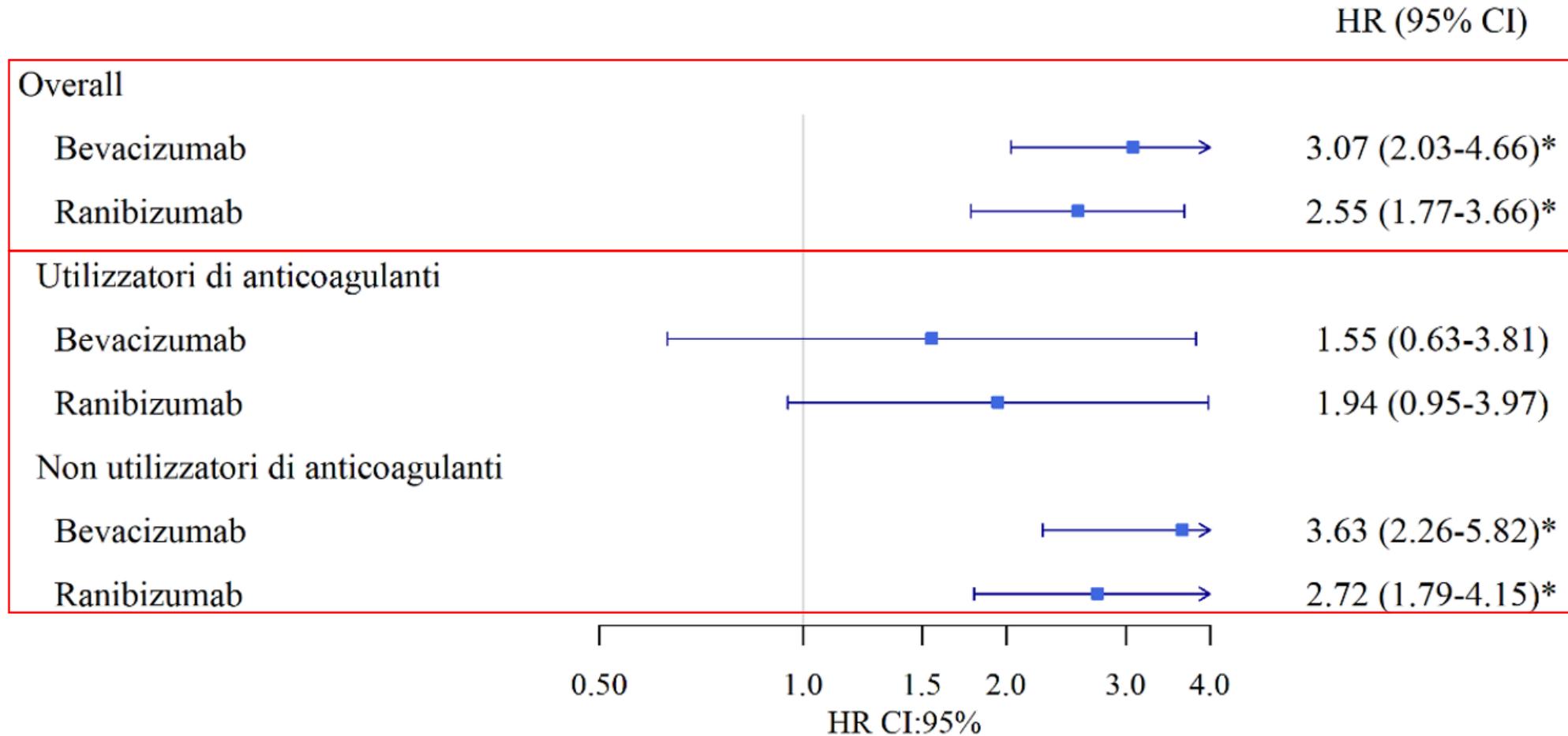
# Risultati: numero medio di iniezioni e tempo mediano all'evento



In pazienti con evento:  
No differenza di utilizzo di  
anticoagulanti ( $p > 0.05$ )

# Risultati: analisi del rischio

Analisi multivariata: Aggiustamento per sesso, età, sospetta binocularità, utilizzo di corticosteroidi



# Conclusioni: punti di forza e limiti

---

## Punti di forza

- Vasta coorte di pazienti eleggibili per la valutazione del rischio: più di 6000 soggetti
- Osservazione di circa 300 eventi di diagnosi di glaucoma nel follow-up

## Limiti

- Incapacità di individuare la diagnosi associata al farmaco indice:
  - utilizzo di proxy quale l'utilizzo di farmaci anticoagulanti per individuare pazienti con occlusione di vena retinica
- No info sulla lateralità del glaucoma, come anche la lateralità dell'iniezione intravitreale (eccetto che negli ultimi anni di studio)
  - Questo potrebbe aver portato ad una sovrastima del rischio di diagnosi del glaucoma

# Conclusioni

---

- Incidenza di diagnosi di glaucoma circa il 5% nel totale della coorte
- Tempo mediano all'evento più alto in aflibercept e ranibizumab, con anche un numero di iniezioni medio maggiore rispetto a bevacizumab
- Dall'analisi del rischio, aflibercept sembra avere un profilo di rischio migliore rispetto a bevacizumab e ranibizumab

## Ringraziamenti:

Sandra Donnini, Marina Ziche

Sabrina Giometto, Ersilia Lucenteforte

Rosa Gini, Anna Girardi

Gianni Virgili

Matteo Posarelli e Gian Marco Tosi

Mahyar Etminan



UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240



UNIVERSITÀ DI PISA



ARS TOSCANA  
agenzia regionale di sanità



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE



Azienda Ospedaliera  
Universitaria Senese  
Complesso Ospedaliero  
di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione  
Policlinico Santa Maria alle Scotte



THE UNIVERSITY  
OF BRITISH COLUMBIA