

Inyecciones intravítreas, degeneración macular asociada a la edad e hipertensión ocular

Jorge Sánchez-Monroy, Inés Munuera Rufas

Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Recibido: 16 de julio de 2022.

Aprobado: 15 de octubre de 2022.

Autor corresponsal

Dr. Jorge Sánchez-Monroy
Paseo Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza, España.
jrgsanchez.cr@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)
2022; 15(4): e389-e398.

Resumen

La edad es un factor de riesgo para desarrollar glaucoma y también degeneración macular asociada a la edad (DMAE). La DMAE se trata con fármacos llamados antiangiogénicos (anti-VEGF) que se administran mediante inyecciones intravítreas en esquemas terapéuticos que requieren que ese acto sea repetitivo en el tiempo. La administración de tratamientos intravítreos se ha asociado a la producción de un pico hipertensivo que podrá ser agudo y transitorio, aunque a veces ocasionará un aumento de la presión intraocular sostenida y crónica. Un corto intervalo entre inyecciones (< de 8 semanas), una elevada cantidad de inyección (más de 7 al año), pacientes con cámara estrecha, fáquicos y con diagnóstico previo de glaucoma, son los principales factores de riesgo para el desarrollo de una elevación sostenida de la PIO tras el tratamiento intravítreo con antiangiogénicos. Por lo tanto, en esta revisión se ha evaluado la evidencia científica publicada respecto de la relación existente entre la administración de antiangiogénicos intravítreos y la elevación de la presión intraocular, tanto a corto como a largo plazo. Finalmente, se resalta la importancia de identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar hipertensión ocular tras el uso de inyecciones intravítreas y la necesidad de adoptar medidas que reduzcan tal riesgo, como la administración de hipotensores tópicos antes de la inyección.

Palabras clave: degeneración macular asociada a la edad, glaucoma, antiangiogénicos, anti-VEGF, inyecciones intravítreas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Intravitreal injections, age-related macular degeneration, and ocular hypertension

Abstract

Age is a risk factor for developing glaucoma and also age-related macular degeneration (AMD). AMD is treated with drugs called antiangiogenic drugs (anti-VEGF), which are administered by intravitreal injections, in therapeutic schemes that require this act to be repeated over time. The administration of intravitreal treatments has been associated with the production of a hypertensive peak, which may be acute and transient, although sometimes it will cause a sustained and chronic increase in intraocular pressure (IOP). A short interval between injections (< 8 weeks), a high number of injections (more than 7 per year), patients with narrow chamber, phakic and with previous diagnosis of glaucoma, are the main risk factors for the development of sustained IOP elevation after intravitreal treatment with antiangiogenics. Therefore, in this review we have evaluated the published scientific evidence regarding the relationship between intravitreal antiangiogenic administration and intraocular pressure elevation, both in the short and long term. Finally, the importance of identifying patients at high risk of developing ocular hypertension after the use of intravitreal injections and the need to adopt measures to reduce this risk, such as the administration of topical hypotensives before the injection, is emphasized.

Keywords: age-related macular degeneration, glaucoma, antiangiogenics, anti-VEGF, intravitreal injections.

Injeções intravítreas, degeneração macular relacionada à idade e hipertensão ocular

Resumo

A idade é um fator de risco para o desenvolvimento de glaucoma e também degeneração macular relacionada à idade (DMRI). A DMRI é tratada com medicamentos chamados antiangiogênicos (anti-VEGF) que são administrados por injeções

intravítreas em esquemas terapêuticos que exigem que esse ato seja repetitivo ao longo do tempo. A administração de tratamentos intravítreos tem sido associada à produção de um pico hipertensivo que pode ser agudo e transitório, embora às vezes cause um aumento sustentado e crônico da pressão intraocular. Um intervalo curto entre injeções (< de 8 semanas), um número elevado de injeções (mais de 7 por ano), pacientes com câmara estreita, fâcicos e com diagnóstico prévio de glaucoma são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de uma elevação sustentada da PIO após tratamento intravítreo com agentes antiangiogênicos. Portanto, esta revisão avaliou as evidências científicas publicadas sobre a relação entre a administração de antiangiogênicos intravítreos e o aumento da pressão intraocular, tanto a curto quanto a longo prazo.

Finalmente, destaca-se a importância de identificar pacientes com alto risco de desenvolver hipertensão ocular após o uso de injeções intravítreas e a necessidade de adotar medidas que reduzam esse risco, como a administração de hipotensores tópicos antes da injeção.

Palavras-chave: degeneração macular relacionada à idade, glaucoma, antiangiogênico, anti-VEGF, injeções intravítreas.

Introducción

El glaucoma y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) son dos de las patologías más frecuentes en la práctica oftalmológica habitual. El glaucoma supone la segunda causa de ceguera a nivel mundial y la segunda causa de ceguera y discapacidad visual en nuestro medio¹. Por otro lado, la DMAE es la principal causa de ceguera en mayores de 55 años y tiene una elevada prevalencia en las últimas décadas de la vida¹. Tanto el glaucoma como la DMAE suponen una causa importante de discapacidad y una disminución y empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes, por ello implican un reto terapéutico cuando coexisten. Entre ambas patologías existe una relación en términos epidemiológicos demostrándose una mayor prevalencia de glaucoma en pacientes con DMAE exudativa

versus controles con un riesgo del doble, como se verá en este trabajo. Además, la coexistencia de ambas supone una dificultad añadida en la práctica clínica ya que se dificulta la valoración de la progresión del glaucoma y su diagnóstico cuando existe una afectación central.

En los últimos años, la aparición de los fármacos antiangiogénicos ha revolucionado el tratamiento de numerosas enfermedades de la retina². Asimismo, la asociación del uso de estos fármacos y la aparición de hipertensión ocular (HTO) tras las inyecciones ha sido objeto de estudio en numerosas ocasiones, estableciéndose una relación directa tanto en el momento agudo como a largo plazo³⁻⁹. Dado que la coexistencia de pacientes con glaucoma y DMAE es una situación habitual⁸⁻⁹ y que la HTO es el principal factor de riesgo para el desarrollo y avance del glaucoma, se plantea un nuevo escenario en la práctica clínica, siendo necesario categorizar mejor a nuestros pacientes e individualizar el riesgo de desarrollo o empeoramiento de su glaucoma si están sometidos a una terapia intravítrea intensiva y a adoptar medidas que eviten o reduzcan las posibles consecuencias negativas derivadas de tal procedimiento. En este contexto se ha realizado el presente trabajo de revisión.

a. Relación temporal entre terapia intravítrea de ANTI-VEGF y el aumento de la PIO: aguda, intermedia y tardía

El tratamiento con anti-VEGF intravítreo es un procedimiento oftalmológico realizado más habitualmente en las consultas oftalmológicas de todo el mundo y es el principal tratamiento para numerosas enfermedades de la retina: en concreto, para la DMAE¹⁰⁻¹¹. Varios estudios han mostrado aumento tanto agudo como crónico en la PIO tras la administración de estos fármacos^{3-9, 12}, pero su mecanismo es diferente, como también su manejo y sus posibles implicancias, como fue publicado por de Vries y colaboradores en un meta-análisis de 46 artículos (2.872 ojos) donde la diferencia media de PIO encontrada fue de 23,41 mmHg, comparando antes con el minuto inmediato posterior a la inyección, que

disminuyó a 2,51 mmHg luego de 30 minutos y que a partir de las 24 horas se restableció en los valores previos a la inyección¹³. Pero también encontraron que en algunos casos la elevación de la PIO se mantenía más tiempo, incluso una semana y recién posteriormente comenzaba a disminuir. De esa forma postularon que existirían 3 categorías de aumento de PIO postinyección: agudo, cuando persiste algunas horas y luego se normaliza; intermedio, que dura algunos días; y crónico, donde la elevación de la PIO persiste incluso durante meses.

Se ha demostrado que la inyección del anti-VEGF aumenta la PIO a corto plazo, produciéndose un aumento inmediato en todos los pacientes entre 0 y 30 minutos siendo transitorio y normalizándose antes de los 60 minutos tras pinchazo⁴. Parece que la producción de un pico hipertensivo posterior a la inyección es un resultado lógico al producirse una expansión de volumen en el globo ocular, considerando que el volumen de una inyección intravítrea es de 0,05 ml y donde se han descrito que hasta un tercio de los pacientes pueden tener un pico de hipertensión ocular de hasta 50 mmHg⁵. Levi y colaboradores plantean un escenario clínico que a veces genera controversia: si se está frente a un paciente con PIO previa normal, sin glaucoma, que se aplica una inyección de anti-VEGF pero que inmediatamente luego tiene un pico de 45 mmHg de PIO que resuelve posteriormente a lo largo del día, ¿cuál sería la conducta a seguir ante una nueva próxima aplicación?¹². Con los datos que se presentarán en esta revisión se abordarán opciones de respuesta a esta pregunta. Pero independientemente de la actitud que se tome, está claro en la actualidad que luego de realizar una inyección intravítrea existirá un aumento súbito de la PIO, transitorio, que resolverá espontáneamente con un posible efecto sobre la elevación a largo plazo de la PIO o afectación en mayor o menor medida de la afectación glaucomatosa de los pacientes, si la presentaran. Teniendo en cuenta esta información, será relevante considerar las condiciones oculares previas de cada persona y serán importantes incluso aspectos anatómicos, como el tamaño de la cámara anterior y el ángulo, la condición de ojos fágicos versus

pseudofáquicos; además, claro está, de si se trata de un paciente que tenga o no antecedente de glaucoma o que haya tenido un procedimiento quirúrgico de glaucoma previo.

En relación con el aumento crónico, existe una mayor controversia en los resultados publicados. En un análisis post-hoc de los ensayos MARINA y ANCHOR3 se demostró una elevación sostenida de la PIO tras las inyecciones de anti-VEGF, hallazgo que fue apoyado por numerosos estudios posteriores^{5-6, 9, 12}. En este caso, el mecanismo es más controvertido e incluso resulta algo confuso, donde tendría un papel específico el efecto farmacológico de anti-VEGF en la vía del óxido nítrico, como se verá de las hipótesis fisiopatológicas a continuación.

b. Fisiopatología

Si bien hay un aspecto directamente relacionado con la cantidad del volumen inyectado y que se asocia al aumento transitorio agudo de la PIO, es interesante destacar que la característica de un aumento intermedio o mantenido en el tiempo se relaciona principalmente con el potencial efecto mecánico obstructivo que se produciría en el trabeculado, lo cual fue corroborado en modelos animales¹⁴⁻¹⁵ y fue atribuido a residuos de aceite de silicona de las jeringas que quedaban retenidos en el vítreo¹⁶⁻¹⁷. De hecho, sobre esta teoría se propuso un preparado en jeringas que sean libres de silicona¹⁸. Mientras que en personas, Wen y colaboradores demostraron mediante la utilización de la tonografía electrónica de Schiots, que en ojos que recibieron un mayor número de inyecciones intravítreas existía una relación con la elevación de la PIO, planteando como mecanismo que ocurría daño del trabeculado por repetidos episodios de inyectar un volumen de fluido dentro del ojo, como también una alteración en los niveles de moduladores de la vasodilatación como el óxido nítrico y efectos tóxicos de las drogas utilizadas y/o de los sistemas de liberación de fármacos, ocasionando un daño inflamatorio¹⁹. En relación con la vía del óxido nítrico, se ha descrito un mecanismo mediante el cual un agente anti-VEGF disminuiría los niveles de óxido nítrico

mediante la inhibición de su síntesis, ocasionando una disminución del movimiento de potasio y de calcio en las células del trabeculado, alterando la contractibilidad y finalmente disminuyendo la salida del humor acuoso de los espacios intercelulares²⁰. Resta conocer si sobre este mecanismo propuesto hay en la actualidad diferencias entre las nuevas terapias intravítreas de anti-VEGF y para esto serán necesarios estudios tanto de laboratorio como clínicos.

Estos mecanismos tendrían un efecto sobre la anatomía del nervio óptico que implicarían sus posteriores consecuencias funcionales como son la profundización de la copa del nervio óptico, el aumento de la abertura de la membrana de Bruch o una posible compresión de las fibras nerviosas prelaminares⁷. La posible HTO generada por la administración intravítrea de anti-VEGF se ha asociado con una posible disminución del espesor de las capas internas de la retina tanto de la capa de fibras nerviosas retinales (CFNR) como en la capa de células ganglionares (CCG)¹³. Además, se ha afirmado que podría existir una reducción del espesor de la CCG tanto en pacientes glaucomatosos como no glaucomatosos²¹. Si existe una asociación entre las inyecciones y la pérdida de RNFL es probable que algunos ojos, pero no todos, se vean afectados y se necesitan estudios más amplios para describir adecuadamente esta asociación. También se debe tener en cuenta que estos estudios son difíciles de interpretar, ya que el grosor de la RNFL puede verse afectado por las inyecciones y la patología retinal.

c. Factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión ocular

Independientemente del hecho de inyectar un volumen determinado de una sustancia antian-giogénica intravítrea e independientemente de cuál sea ésta, existen características oculares de los pacientes que son relevantes en cuanto su potencial peso como factor de riesgo⁵. Entre los factores que se han asociado con un aumento del riesgo de HTO sostenida se destaca el elevado número de inyecciones al año (más de 7/ año), así como un intervalo de tiempo corto entre

ellas (<8 semanas)⁶. Por lo tanto, y ante diferentes estudios que afirman ese concepto, el antecedente del número de inyecciones que se han aplicado en un ojo está en relación con el posterior riesgo de tener un aumento crónico de la PIO²²⁻²⁴, por lo que este es otro aspecto más para considerar y preferir terapias que requieran de una menor cantidad de inyecciones intravítreas al año.

Otros factores para tener en cuenta están en relación con características anatómicas. Los pacientes fáquicos y aquellos con cámara estrecha, pero —como se ha expresado anteriormente— hasta la actualidad no existe consenso sobre el tipo de anti-VEGF empleado y si alguno de estos tiene mayor riesgo para el desarrollo de la HTO posterior²⁴. Pero quizás el dato más relevante sea el antecedente de glaucoma, donde las publicaciones existentes son coincidentes en reportar que son casos donde existe mayor riesgo de sufrir un aumento persistente de la PIO^{9, 25-27}. El último estudio publicado (hasta noviembre 2022) es de Shah y colaboradores, quienes evaluaron de forma retrospectiva en un estudio de casos y controles (707 vs 1.008 ojos) pacientes que habían recibido inyecciones intravítreas de anti-VEGF desde el año 2004 hasta el año 2013 para el tratamiento de DMAE⁹. Concluyeron que los ojos tratados con anti-VEGF por DMAE exudativa no tenían un riesgo agregado para desarrollar glaucoma en comparación con los controles que no tenían glaucoma previo. Sin embargo, los ojos de pacientes que tenían DMAE exudativa y glaucoma previo que recibieron tratamientos intravítreos con anti-VEGF requirieron utilizar tratamientos hipotensores por desarrollo de glaucoma. Por tanto, si se evalúa el riesgo de progresión de glaucoma en pacientes que reciben tratamientos intravítreos de anti-VEGF, encontramos reportes donde se ha documentado una exacerbación del glaucoma después del uso de anti-VEGF, asociándose también a un aumento en el riesgo de necesitar cirugía de glaucoma en la mayoría de los pacientes cuanto mayor es el número de inyecciones, una tasa más alta de disminución del campo visual con pérdida de CFNR y la CCG²¹.

No se ha informado la asociación consistente entre el tipo de anti-VEGF inyectado y un mayor riesgo de desarrollo de HTO. Algunos autores

Tabla 1. Resumen de factores de riesgo de HTO tras inyecciones intravítreas.

Principales factores de riesgo de HTO tras anti-VEGF
Corto intervalo entre inyecciones (<8 semanas)
Elevado número de inyecciones al año (más de 7/año)
Antecedente de glaucoma
Pacientes fáquicos y/o con cámara estrecha

han asignado al ranibizumab un posible mayor riesgo de HTO que al aflibercept^{6, 28}. Son necesarios más estudios para poder determinar si el agente inyectado juega un papel relevante. Un trabajo realizado con datos del mundo real reportó resultados muy interesantes: el aflibercept se asoció con menos elevaciones de la PIO clínicamente significativas, mientras que los ojos con glaucoma preexistente tenían un mayor riesgo⁶. El empleo de aflibercept —afirman los autores— puede ser más seguro que bevacizumab o ranibizumab en ojos con neuropatía óptica glaucomatosa o hipertensión ocular (tabla 1).

d. Sugerencias para el manejo de estos pacientes

Se han sugerido varias medidas profilácticas para prevenir el aumento agudo de la PIO después de la inyección en pacientes para los que las grandes fluctuaciones de la PIO representan un riesgo, como son los que tienen enfermedad glaucomatosa avanzada. Existe una serie de intervenciones que mitigarían el riesgo de pico hipertensivo después de cada inyección^{5, 8}. Con una alta evidencia encontramos el tratamiento previo con fármacos hipotensores tópicos como la brimonidina, timolol o acetazolamida²⁹, la punción o descompresión de la cámara anterior con paracentesis o el reflujo de vítreo tras la inyección (por el empleo de una aguja de mayor calibre e inyección recta no tunelizada)³⁰ e incluso la realización de cirugía incisional previa³¹. Todos

ellos buscan evitar o reducir la fluctuación y por consiguiente aumento de la PIO tras inyección. El más sencillo, cómodo y con menos riesgo para los pacientes sería la administración de colirios hipotensores antes del pinchazo que, además de ser efectivo en la reducción del pico hipertensivo, se ha asociado con una tasa menor de hemorragias subconjuntivales tras los pinchazos^{8, 30}.

Para evitar la elevación sostenida de la PIO después de la terapia anti-VEGF a largo plazo no se ha investigado a fondo ninguna estrategia de reducción exitosa. Con respecto de la teoría que afirma que el aceite de silicona que se origina en el recubrimiento en las jeringas finalmente ocluye la malla trabecular, Lode *et al.* han descrito un método para componer agentes anti-VEGF en jeringas sin silicona; sin embargo, es necesario investigar más sobre su eficacia¹⁸. En otro estudio se ha sugerido que los pacientes con factores de riesgo conocidos para la elevación sostenida de la PIO deberían considerar inyecciones de menor frecuencia al inicio del tratamiento y la extensión del intervalo entre inyecciones, en la medida que su enfermedad lo permitiese³³.

Por otro lado, es conveniente analizar las características clínicas de los pacientes e identificar aquellos de alto riesgo haciendo una estrecha monitorización para detectar el posible desarrollo de HTO o el empeoramiento de glaucoma, al evaluarlos periódicamente mediante control de PIO, examen mediante tomografía de coherencia óptica y campimetría visual computarizada. La derivación a un especialista en glaucoma debe considerarse en pacientes con características preocupantes.

e. Escenario clínico

A continuación, se presentará un caso clínico no por su particularidad sino, justamente, por lo contrario, ya que es algo que usualmente se puede presentar en la práctica diaria y se utilizará para repasar los conceptos descritos previamente.

Se trata de una paciente de 78 años con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) de 5 años de evolución en ambos ojos (AO). El estado de su enfermedad era estable y

se encontraba en tratamiento con una monoterapia de un análogo de las prostaglandinas alcanzando un buen control de las cifras de PIO. El campo visual de su ojo izquierdo (OI) era normal; sin embargo, el ojo derecho (OD) presentaba un escotoma paracentral. La paquimetría de la paciente era en OD de 512 μm y en OI, de 520 μm . La paciente presentaba una excavación vertical papilar más pronunciada en su OD. En el fondo de ojo (FO) se veían drusas y alteraciones del epitelio pigmentario en AO, mayor en el OD.

En un examen rutinario de su enfermedad, la paciente refirió una disminución de visión en su OD de días de evolución que resultó ser secundaria al desarrollo de una membrana neovascular tipo 1 objetivada en el examen con OCT, angiografía fluoresceínica y angio-OCT (figs. 1 y 2), y a la presencia de una hemorragia macular en el FO. La paciente inició tratamiento con aflibercept intravítreo en régimen de *treat and extent* recibiendo inyecciones intravítreas con un intervalo de 6 semanas.

Durante los más de 3 años en los que precisó de tratamiento para su DMAE, se fue acentuando la progresión de su glaucoma aumentando el defecto en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) objetivado con OCT (figs. 3 y 4) y el daño en el campo visual, observándose una progresión evidente, más si se compara con el ojo contralateral (fig. 5). Se sospechó una posible relación causal entre el empeoramiento de su glaucoma y la intensa terapia intravítrea administrada en el OD, por lo que se aumentó la terapia de la paciente prescribiéndose una combinación fija de latanoprost y timolol más colirio de brimonidina en el OD antes de cada inyección intravítrea.

Conclusiones

Como se ha revisado en el presente trabajo, existe evidencia que demuestra que los pacientes con glaucoma previo tienen un riesgo mayor de la progresión de esta enfermedad cuando comienzan a recibir tratamientos intravítreos, independientemente del fármaco utilizado. Por lo tanto, es necesario adoptar medidas como la individualización de los tratamientos específicamente

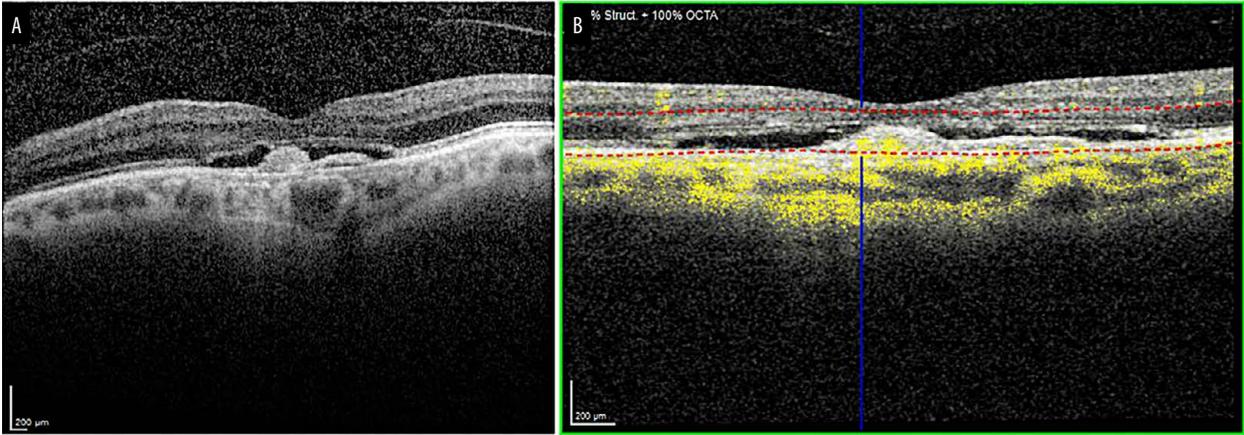


Figura 1. A) OCT-A de la membrana neovascular tipo 1: aparece flujo en su interior, en el área correspondiente al complejo avascular, indicativo de actividad neovascular. B) OCT B-scan de la membrana neovascular tipo 1: material hiperreflectivo por debajo del epitelio pigmentario de la retina en forma de desprendimiento de epitelio pigmentario convexo rodeado de fluido subretinal, indicativo de exudación.



Figura 2. Angiografía fluoresceínica de la membrana neovascular. Se observa hiperfluorescencia punteada que difunde en tiempos tardíos sin delimitar claramente los bordes de la membrana neovascular.

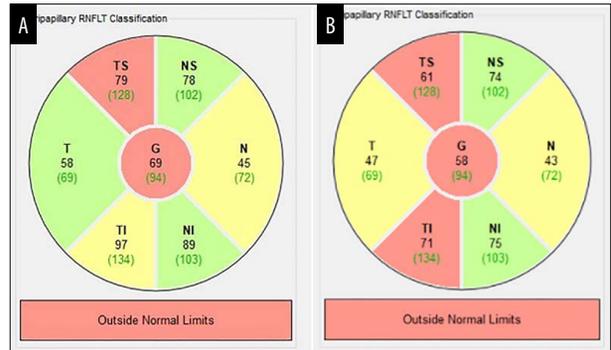


Figura 3. Evaluación de cambios en el espesor de la CFNR, donde se observa la pérdida ocurrida desde el comienzo del tratamiento intravítreo al momento actual. A) Cuantificación de CFNR por sectores al inicio del tratamiento anti-VEGF. B) Cuantificación de CFNR por sectores en la actualidad.

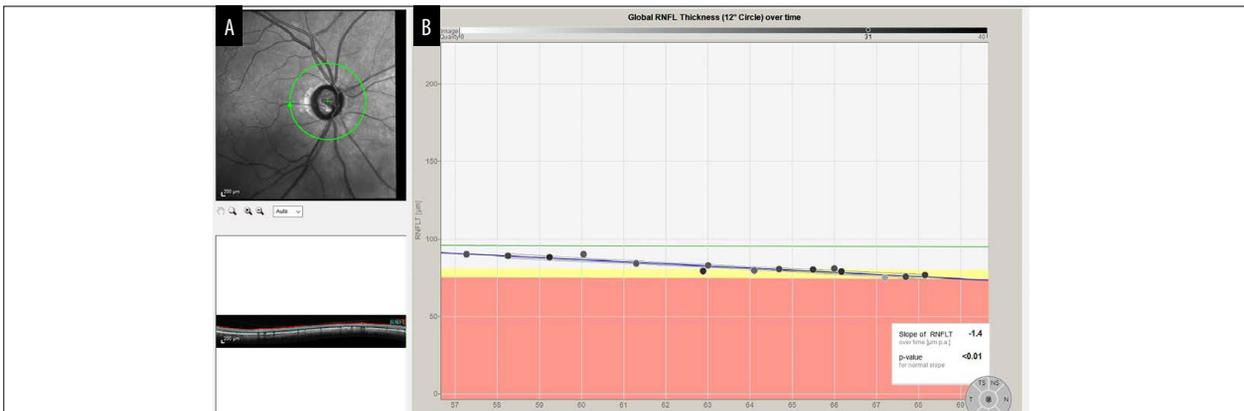


Figura 4. Análisis de tendencias indica que la progresión glaucomatosa es estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con una tasa de disminución de 1,4 μm al año.

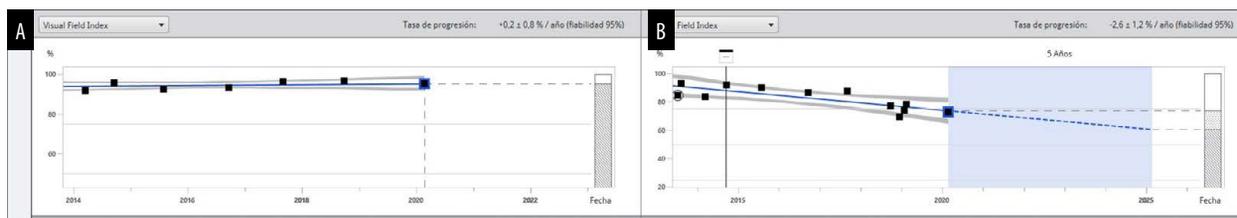


Figura 5. Se presenta el índice de afectación del campo visual evaluado mediante el programa *Guided progression analysis* (GPA). A) Ojo derecho: se puede ver el inicio del evento “intravitreas.” B) Ojo izquierdo.

para estos casos, su monitorización con controles de PIO y OCT, así como evaluar el empleo de fármacos hipotensores antes de la inyección intravítrea que ayuden a optimizar el manejo, específicamente en la población de personas con glaucoma, pero también estando alerta quienes hasta el momento no tengan diagnóstico de glaucoma, considerando que es una enfermedad que muchas veces se presenta a edades avanzadas, concomitantemente como sucede con la DMAE.

Referencias

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the right to sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 2021; 9: e144-e160.

2. Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27: 372-390.

3. Bakri SJ, Moshfeghi DM, Francom S *et al.* Intraocular pressure in eyes receiving monthly ranibizumab in 2 pivotal age-related macular degeneration clinical trials. *Ophthalmology* 2014; 121: 1102-1108.

4. Gómez-Mariscal M, Puerto B, Muñoz-Negrete FJ *et al.* Acute and chronic optic nerve head biomechanics and intraocular pressure

changes in patients receiving multiple intravitreal injections of anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257: 2221-2231.

5. Hogue A, Chen PP, Junk AK *et al.* The effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2019; 126: 611-622.

6. Bilgic A, Kodjikian L, Chhablani J *et al.* Sustained intraocular pressure rise after the treat and extend regimen at 3 years: aflibercept versus ranibizumab. *J Ophthalmol* 2020; 2020: 7462098.

7. Wang L, Swaminathan SS, Yang J *et al.* Dose-response relationship between intravitreal injections and retinal nerve fiber layer thinning in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2021; 5: 648-654.

8. Sudhalkar A, Bilgic A, Vasavada S *et al.* Current intravitreal therapy and ocular hypertension: a review. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 236-243.

9. Shah SM, Boopathiraj N, Starr MR *et al.* Risk, prevalence, and progression of glaucoma in eyes with age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Am J Ophthalmol* 2022; 243: 98-108.

10. Pradeep T, Melachuri S, Arun S *et al.* Trends in anti-VEGF injection medicare part b claims among male and female ophthalmologists from 2012-2016. *Semin Ophthalmol* 2021; 36: 628-632.

11. Rosenberg D, Deonarain DM, Gould J *et al.* Efficacy, safety, and treatment burden of

- treat-and-extend versus alternative anti-VEGF regimens for nAMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)* 2022; 10.1038/s41433-022-02020-7.
12. Levin AM, Chaya CJ, Kahook MY, Wirostko BM. Intraocular pressure elevation following intravitreal anti-VEGF injections: short- and long-term considerations. *J Glaucoma* 2021; 30: 1019-1026.
 13. de Vries VA, Bassil FL, Ramdas WD. The effects of intravitreal injections on intraocular pressure and retinal nerve fiber layer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 13248.
 14. Gal-Or O, Dotan A, Dachbash M *et al.* Bevacizumab clearance through the iridocorneal angle following intravitreal injection in a rat model. *Exp Eye Res* 2016; 145: 412-416.
 15. Huet F, Miller J, Miller PE *et al.* Observation of silicone oil within the vitreous and sclera following intravitreal administration of biotherapeutics using insulin syringes in cynomolgus monkeys. *Toxicol Pathol* 2021; 49: 590-597.
 16. Liu L, Ammar DA, Ross LA *et al.* Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1023-1034.
 17. Kahook MY, Liu L, Ruzycski P *et al.* High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab. *Retina* 2010; 30: 887-892.
 18. Lode HE, Gjørberg TT, Foss S *et al.* A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. *Sci Rep* 2019; 9: 18021.
 19. Wen JC, Reina-Torres E, Sherwood JM *et al.* Intravitreal anti-VEGF injections reduce aqueous outflow facility in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 1893-1898.
 20. Ricca AM, Morshedi RG, Wirostko BM. High intraocular pressure following anti-vascular endothelial growth factor therapy: proposed pathophysiology due to altered nitric oxide metabolism. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 31: 2-10.
 21. Saleh R, Karpe A, Zinkernagel MS, Munk MR. Inner retinal layer change in glaucoma patients receiving anti-VEGF for neovascular age related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 817-824.
 22. Hoang QV, Mendonca LS, Della Torre KE *et al.* Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology* 2012; 119: 321-326.
 23. Vo Kim S, Fajnkuchen F, Sarda V *et al.* Sustained intraocular pressure elevation in eyes treated with intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema in a real-life setting. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 2165-2171.
 24. Cui QN, Gray IN, Yu Y *et al.* Repeated intravitreal injections of antivascular endothelial growth factors and risk of intraocular pressure medication use. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257: 1931-1939.
 25. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, Cover DJ. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of antivascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 930.e1-934.e1.
 26. Foss AJE, Scott LJ, Rogers CA *et al.* Changes in intraocular pressure in study and fellow eyes in the IVAN trial. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 1662-1667.
 27. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1111-1114.
 28. Freund KB, Hoang QV, Saroj N, Thompson D. Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration receiving intravitreal aflibercept or ranibizumab. *Ophthalmology* 2015; 122: 1802-1810.
 29. Carnota-Méndez P, Méndez-Vázquez C, Otero-Villar J, Saavedra-Pazos JA. Effect of prophylactic medication and influence of vitreous reflux in pressure rise after intravitreal injections of anti-VEGF drugs. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24: 771-777.
 30. Bach A, Filipowicz A, Gold AS *et al.* Paracentesis following intravitreal drug injections in maintaining physiologic ocular perfusion pressure. *Int J Ophthalmol* 2017; 10: 1925-1927.
 31. Lam J, Luttrell I, Ding L *et al.* Effect of prior

glaucoma surgery on intraocular pressure immediately after anti-vascular endothelial growth factor injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257: 2489-2494.

32. Wingard JB, Delzell DA, Houlihan NV, Lin J, Gieser JP. Incidence of glaucoma or ocular hypertension after repeated anti-vascular endothelial growth factor injections for macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 2563-2572.

33. Gabrielle PH, Nguyen V, Wolff B *et al.* Intraocular pressure changes and VEGF inhibitor use in various retinal diseases: long-term outcomes in routine clinical practice: data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retina* 2020; 4: 861-870.