

Steroidbehandling og risiko for glaukom

Peter Jeppesen & Susanne Krag

STATUSARTIKEL

Øjenafdelingen, Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V02140111

Bivirkningerne ved steroidbehandling er velkendte og omfatter bl.a. intraokulær trykstigning, som kan medføre svære former for glaukom og blindhed [1]. Steroidinduceret intraokulær trykstigning blev første gang beskrevet i 1950 og er siden dokumenteret i mange studier, som har vist, at ca. en tredjedel af den normale voksne population får klinisk signifikant trykstigning under behandling med steroidholdige øjendråber [2]. Vores viden om risikoen for steroidinduceret trykstigning hos børn har derimod været begrænset, men i takt med udviklingen af nye metoder til trykmåling hos børn (**Figur 1**) er man i stigende grad blevet klar over, at børn udgør en risikogruppe for udvikling af alvorlig trykstigning ved behandling med steroid [1].

Steroidinduceret intraokulær trykstigning skyldes primært en øget modstand mod afløb af kammervæske gennem trabekelværket. Årsagen til den øgede afløbsmodstand er uafklaret, men trabekelværket har en relativt høj koncentration af glukokortikoidreceptorer, og der er beskrevet talrige morfologiske og funktionelle forandringer i trabekelværket efter steroidbehandling [3].

Formålet med denne artikel er at give en status over vores nuværende viden om risikoen for steroidinduceret intraokulær trykstigning og på den baggrund anføre retningslinjer for opsporing og forebyggelse af glaukom hos patienter i steroidbehandling (**Tabel 1**).



FIGUR 1

Trykmåling hos et barn med *rebound tonometer* (Icare).



RISIKOFAKTORER FOR STEROIDINDUCERET INTRAOKULÆR TRYKSTIGNING

Risikoen for udvikling af steroidinduceret trykstigning i øjet er relateret til præparatets applikationsmåde, dosis og potens samt individuelle risikofaktor såsom primært åbenvinklet glaukom, familiær disposition for glaukom, alder (børn) og myopi.

Glaukom og familiær disposition for glaukom (glaukom hos førstegradsslægtninge) udgør den væsentligste risikofaktor for udvikling af intraokulær trykstigning ved behandling med steroid. Andelen af patienter med glaukom og/eller familiær disposition for glaukom, som får intraokulær hypertension over 31 mmHg ved behandling med steroidøjendråber (såkaldte *high responders*), er henholdsvis 77% og 22%, hvorimod kun 5% af en normalpopulation er *high responders* [2].

Alder er en anden risiko for steroidinduceret trykstigning, idet nyere studier har vist, at børn er i høj risiko [4, 5]. *Lam et al* fandt, at 60-70% af børn i alderen 3-10 år fik intraokulær hypertension over 21 mmHg efter behandling med dexamethasonøjendråber, afhængigt af antallet af daglige doser. Andelen af børn, som var *high responders* (intraokulær hypertension > 31 mmHg), var 18-33% afhængigt af antallet af daglige doser. I overensstemmelse med tidligere studier [6] fandt *Lam et al*, at trykstigningen indtrådte hurtigere og var større hos børn under seks år end hos børn over seks år. Påvisningen af den øgede risiko for steroidinduceret trykstigning hos børn er i overensstemmelse med resultaterne af dyreeksperimentelle studier, som har vist en klar sammenhæng mellem alder og risiko for steroidinduceret trykstigning. Dette hænger formentligt sammen med mere umodne afløbsforhold for kammervæsken hos yngre.

Myopi er i adskillige studier beskrevet som en betydelig risikofaktor for steroidinduceret trykstigning [7-9]. Risikoen er relateret til graden af myopi og øjets akselængde [7].

OKULÆR TOPIKAL STEROIDBEHANDLING

Okulær behandling med steroider gives i form af øjendråber, salve samt periokulære eller intraokulære injektioner. Den hyppigst anvendte applikationsmåde er dråbe- og salvebehandling. Graden af trykstigningen efter behandling med steroidøjendråber er relateret til præparatets potens [10], hvor der på det danske marked p.t. findes følgende præparater nævnt i

rækkefølge med stigende potens: hydrocortison, fluor-metholon, rimexolon, prednisolon og dexamethason. Således fandt *Cantrill et al* en gennemsnitlig trykstigning på 22 mmHg efter behandling af *high responders* med dexamethason sammenlignet med 6 og 3 mmHg efter behandling med henholdsvis fluor-metholon og hydrocortison [10]. Steroidinduceret intraokulær trykstigning efter dråbebehandling indtræffer almindeligvis efter ugers behandling [11, 12], men kan optræde tidligere og akut. Trykstigningen er større og indtræffer hurtigere hos mindre børn og hos patienter med glaukom eller familiær disposition for glaukom [5, 11]. Den er reversibel hos størsteparten efter seponering af steroidbehandlingen, og trykket normaliseres almindeligvis 1-4 uger efter seponering [11], men det kan i nogle tilfælde tage op til måneder til år [1]. Hos enkelte patienter udvikles der irreversibel trykstigning, som ikke normaliseres efter seponering [13]. Irreversibel trykstigning ses typisk hos patienter med familiær disposition for glaukom og hos patienter, der er i langvarig (år) behandling med steroid [13].

Injektionsbehandling med steroider gives periokulært (subkonjunktivalt, subtenonalt eller transseptalt) og intraokulært evt. med depotpræparater. Denne behandlingsform anvendes ved øjensygdomme, hvor dråbebehandling ikke har tilstrækkelig effekt, f.eks. ved inflammation i øjets bagerste afsnit (posterior uveitis) og kan i mange tilfælde erstatte systemisk steroidbehandling. Trykstigning forekommer hos 15-50% efter periokulære injektioner [8, 14] og hos 15-80% efter intraokulære (intravitreale) injektioner afhængigt af præparat og individuelle risikofaktorer. Således fandt *Kiddee et al* [15] i en metaanalyse en betydelig forskel i trykstigning efter intravitreal behandling med dexamethason (Ozurdex), trimamcilonol 4 mg (Kenalog) og fluocinolonimplantat (Retisert) på henholdsvis 15%, 32% og 79%, hvilket formentligt er relateret til forskelle i præparaternes lipofilitet. Trykstigningen efter peri- og intraokulære steroidinjektioner med depotpræparater forekommer typisk senere (uger til måneder) end efter dråbebehandling og kan være langvarig og medicinsk intraktabel [8, 15].

PERIOKULÆR KUTAN STEROIDBEHANDLING

Der er publiceret talrige kasuistiske meddelelser om udvikling af svære former for glaukom efter periokulær kutan applikation af steroid specielt hos patienter med risikofaktorer for udvikling af steroidinduceret trykstigning. Der er imidlertid kun publiceret enkelte systematiske studier. I en efterundersøgelse af 58 patienter, som var i alderen 37 ± 14 år, havde atopisk dermatitis og var blevet behandlet periokulært kutant



TABEL 1

Opsporing af patienter med steroidinduceret okulær trykstigning.

<p>Patienter med glaukom og familiær disposition (glaukom hos førstegradsslægtninge) bør generelt – og <i>specielt</i> under steroidbehandling – kontrolleres af en øjenlæge</p> <p>Topikal okulær steroidbehandling bør kun gives under kontrol af øjentryk</p>
<p>Patienter i længerevarende behandling med systemisk steroid (> 3 mdr.) i ufylogiske doser bør have kontrolleret øjentryk under behandlingen</p>
<p>Patienter i længerevarende periokulær kutan potent steroidbehandling bør have kontrolleret øjentryk under behandlingen</p>

med potent steroid (gruppe III, IV) gennemsnitligt fire dage ugentligt i ca. fem år, fandt *Haack et al* kun én patient med intraokulær hypertension (32 mmHg) [16]. *Lee et al* fandt derimod steroidinduceret okulær hypertension > 20 mmHg hos 50% af 96 børn i alderen 3-13 år efter behandling i 2-3 uger med dexamethasonsalve 2-3 gange dagligt, appliceret på øjenlåget efter øjenlågsoperation. 8,3% af børnene var *high responders* og havde en trykstigning > 16 mmHg [17].

INHALATIONSSTEROID

I litteraturen findes enkelte, ældre kasuistiske meddelelser om trykstigning og udvikling af svært glaukom efter behandling med inhalationssteroider samt et ældre databasebaseret case-kontrol-studie, som viste en lille signifikant øget risiko for udvikling af glaukom hos patienter, som var i langtidsbehandling med højdosisinhalationssteroid [18]. Efterfølgende er der publiceret adskillige studier til belysning af denne risiko, såvel prospektive, placebokontrollerede studier som databasebaserede studier. I ingen af disse studier er der blevet påvist øget risiko for okulær trykstigning ved behandling med inhalationssteroider hos hverken voksne eller børn [19, 20]. Risikoen for trykstigning ved brug af inhalationssteroider må således betragtes som minimal hos patienter uden risikofaktorer. Hos patienter med glaukom og familiær disposition for glaukom er der nok en potentiel risiko for trykstigning ved anvendelse af inhalationssteroider, idet et større populationsstudie har vist øget risiko for intraokulær trykstigning og glaukom hos patienter med familiær disposition for glaukom. Risikoen var relateret til steroiddosis [21].

NASALSTEROID

Der findes enkelte ældre kasuistikker om intraokulær trykstigning efter nasal applikation af steroid, hvorimod man i fem senere publicerede, prospektive, placebokontrollerede studier med inklusion af i alt 2.380



FAKTABOKS

Steroidinduceret intraokulær trykstigning kan medføre svære former for glaukom og blindhed, hvorfor opsporing, kontrol og behandling er vigtig.

Steroidinduceret intraokulær trykstigning kan forekomme hos alle, men flere individuelle risikofaktorer er beskrevet, såsom primært åbenvinklet glaukom, familiær disposition for glaukom, alder (børn) og myopi.

Risikoen for udvikling af steroidinduceret trykstigning er størst ved topikal okulær behandling, men er beskrevet efter de fleste applikationsformer for steroid såvel systemisk som kutant og efter inhalation og nasalbehandling.

Risikoen for steroidinduceret trykstigning ved behandling med inhalations- og nasalsteroider er minimal hos såvel voksne som børn uden risikofaktorer.

Risikoen for steroidinduceret trykstigning ved periokulær kutan behandling er sparsomt belyst, men må betragtes som potentiel, specielt hos børn og ved længerevarende behandling med potente steroider.

Risikoen for steroidinduceret trykstigning ved langtidsbehandling med systemisk steroid i ufysiologiske doser er klinisk relevant, specielt hos børn og hos patienter med risikofaktorer for steroidinduceret trykstigning.

patienter ikke påviste øget risiko for intraokulær trykstigning hos voksne ved brug af nasalsteroider [22]. Risikoen hos børn, der er i behandling med nasalsteroider, er undersøgt i et kohortestudie (n = 255) og et case-kontrol-studie (n = 155). Ingen af disse studier viste øget risiko for trykstigning hos børn ved brug af nasalsteroider [23, 24]. Risikoen ved behandling med nasalsteroider hos patienter med glaukom er ligeledes undersøgt i flere studier. I et lille retrospektivt studie af 12 glaukompatienter, der var i behandling med nasalsteroid fandt *Bui et al* en lille, men signifikant trykstigning på 22% (0-10 mmHg) under behandling med nasalsteroid [25]. Et nyligt publiceret prospektivt, placebokontrolleret studie med 19 patienter med primært åbenvinklet glaukom og okulær hypertension har imidlertid ikke vist trykstigning efter seks ugers behandling med beclometason næsespray [26]. Risikoen for trykstigning ved brug af nasalsteroider må således betragtes som minimal hos patienter uden glaukom. Hos patienter med glaukom kan man ikke udelukke en potentiel risiko for let trykstigning ved anvendelse af nasalsteroid.

SYSTEMISK BEHANDLING MED STEROID

Der findes enkelte kasuistikker, hvor udviklingen af svære former for glaukom efter systemisk steroidbehandling hos voksne beskrives, og en del, overvejende ældre studier, hvor risikoen for udviklingen af okulær hypertension efter systemisk behandling med steroid dokumenteres [2, 27, 28].

I et review af ældre studier fra før 1967 fandt *Schwartz*, at risikoen for trykstigning under systemisk behandling med steroid var sammenlignelig med risi-

koen ved dråbebehandling. Således fandtes øjentryk- ket efter langtidsbehandling (> 6 mdr.) med prednisolon i ufysiologiske doser (10-60 mg dagligt) moderat forhøjet (20-31 mmHg) hos ca. en tredjedel. Under langtidsbehandling (4-12 år) med mindre doser prednisolon (5-13 mg dagligt) fandtes derimod ingen klinisk signifikant trykstigning [28]. Disse resultater er i overensstemmelse med resultaterne af et senere case-kontrol-studie af *Garbe et al*. Baseret på udtræk fra databaser undersøgtes risikoen for okulær hypertension og glaukom efter systemisk behandling med steroid hos voksne. Undersøgelsen viste en signifikant øget oddsratio for okulær hypertension og/eller glaukom på 1,41 for patienter, der var i systemisk steroidbehandling. Risikoen var relateret til dosis og varighed af steroidbehandlingen. Ved behandling med doser ækvivalente til > 80 mg hydrocortison (20 mg prednisolon) pr. dag fandtes en oddsratio på 1,88, og ved behandling i > 5 mdr. fandtes en oddsratio på 1,87.

Børn udgør en risikogruppe for steroidinduceret trykstigning, og i adskillige caseserier har man påvist svær symptomgivende trykstigning med udvikling af buftalmi og svær opticusatrofi hos børn i højdosis systemisk prednisolonbehandling. Der er imidlertid kun publiceret enkelte studier om risikoen for steroidinduceret trykstigning hos børn i systemisk behandling. I et ældre prospektivt studie med 58 børn, som var i alderen 7-21 år og havde inflammatoriske tarmsygdomme, fandt *Tripathi et al* signifikant, moderat steroidinduceret okulær hypertension (21-28 mmHg) hos 36,2%, som var i behandling med systemisk prednisolon i varierende doser [29]. Det er i overensstemmelse med et nyligt publiceret retrospektivt studie af *Lee et al*, som fandt okulær hypertension (> 21 mmHg) hos 39% af 238 børn, som var i behandling med systemisk prednisolon for kronisk glomerulonefritis [30].

ØVRIGE APPLIKATIONSFORMER

Der er ikke beskrevet intraokulær trykstigning efter andre behandlingsformer med steroid end de ovenfor omtalte og således ingen meddelelser om steroidinduceret trykstigning efter f.eks. intraartikulær steroidinjektion eller topikal behandling i øregang, mundhule og rektalt. I en enkelt kasuistisk meddelelse har man berettet om udvikling af svært glaukom efter ekstensiv kutan steroidbehandling på kroppen.

SUMMARY

Peter Jeppesen & Susanne Krag:
Steroid treatment and risk of glaucoma
Ugeskr Læger 2014;176:V02140111

The risk of steroid-induced elevation of intraocular pressure and glaucoma is clinically relevant and requires monitoring of patients at risk. The risk depends on route of administration, potency and individual risk factors such as primary open glaucoma (POAG), first-degree relative with POAG, age (children) and myopia. Steroid-induced elevation of intraocular pressure is most commonly associated with ocular application and systemic administration but may occur after periorbital cutaneous application and nasal and inhalation therapy in patients with individual risk factors.

KORRESPONDANCE: Susanne Krag, Øjenafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus. E-mail: susakrag@rm.dk

ANTAGET: 12. maj 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. august 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Sihota R, Konkal VL, Dada T et al. Prospective, long-term evaluation of steroid-induced glaucoma. *Eye* 2008;22:26-30.
- Schwartz B. The response of ocular pressure to corticosteroids. *Int Ophthalmol Clin* 1966;6:929-89.
- Abbot AF, Wordinger RJ. The role of steroids in outflow resistance. *Exp Eye Res* 2009;88:752-9.
- Kwok AKH, Lam DSC, Ng JS et al. Ocular-hypertensive response to topical steroid in children. *Ophthalmology* 1997;104:2112-6.
- Lam DS, Fan DS, Ng JS et al. Ocular hypertensive and anti-inflammatory response to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33:252-8.
- Ohji M, Kinoshita S, Ohmi E et al. Marked intraocular pressure response to instillation of corticosteroids in children. *Am J Ophthalmol* 1991;112:450-4.
- Chang DF, Tan JT, Tripodis Y. Risk factors for steroid response among cataract patients. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:675-81.
- Kawamura R, Inoue M, Shinoda H et al. Incidence of increased intraocular pressure after subtenon injection of triamcinolone acetonide. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27:299-304.
- Rong-fang W, Bing-kuan G. Steroid-induced ocular hypertension in high myopia. *Chin Med J* 1984;97:24-8.
- Cantrill HL, Palmberg PF, Zink HA et al. Comparison of in vitro potency of corticosteroids with the ability to raise intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1975;79:1012-7.
- Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics I. The effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:88-97.
- Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics II. The effect of dexamethasone in the glaucomatous eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:98-105.
- Espildora J, Vicuna P, Diaz E. Cortisone-induced glaucoma: a report on 44 affected eyes. *J Fr Ophthalmol* 1981;4:503-8.
- Chew EY, Glassman AR, Beck RW et al. Ocular side effects associated with peribulbar injections of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Retina* 2011;31:284-89.
- Kiddee W, Trope GE, Sheng L et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2013;58:291-310.
- Haeck IM, Rouwen TJ, Mik LT et al. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataract. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:275-81.
- Lee YJ, Park CY, Woo KI. Ocular hypertensive response to topical dexamethasone ointment in children. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:166-70.
- Garbe E, LeLorier J, Boivin J. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.
- Duh MS, Walker AM, Lindmark et al. Association between intraocular pressure and budesonide inhalation therapy in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:356-61.
- Alsaadi MM, Osuagwu UL, Almubrad TM. Effects of inhaled fluticasone on intraocular pressure and central corneal thickness in asthmatic children without a family history of glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012;19:314-9.
- Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology* 1999;106:2301-6.
- Lightman S, Scadding GK. Should intranasal corticosteroids be used for treatment of ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis? *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:317-25.
- Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:651-7.
- Ozkaya E, Ozsutcu M, Mete F. Lack of ocular side effects after 2 years of topical steroids for allergic rhinitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011;48:311-7.
- Bui CM, Chen H, Shyr Y et al. Discontinuing nasal steroids might lower intraocular pressure in glaucoma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1042-7.
- Yusen D, Buys YM, Jin Y-P et al. Effect of beclomethasone nasal spray on intraocular pressure in ocular hypertension or controlled glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22:84-7.
- Garbe E, LeLorier J, Boivin J et al. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997;350:979-82.
- Lindholm B, Linnér E, Tengroth B. Effects of long-term systemic steroids on cataract formation and on aqueous humour dynamics. *Acta Ophthalmol* 1965;43:120-7.
- Tripathi RC, Kipp MA, Tripathi BJ et al. Ocular toxicity of prednisolone in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Lens Eye Toxic Res* 1992;9:469-82.
- Lee SW, Jin KH, Lee SC et al. Cataract and glaucoma in Korean children with chronic glomerulonephritis receiving systemic corticosteroid treatment. *Acta Ophthalmol* 2010;88:e344-5.