

A szteroidterápia hatása az intraocularis nyomásra

Hámor Andrea dr.¹ ■ Markó Roland dr.²
Rák Tibor dr.¹ ■ Csutak Adrienne dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Szemészeti Klinika, Pécs

²Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Győr

A glükokortikoszteroidok a szemészeti és szisztémás gyulladásoz betegségek kezelésében is kulcsfontosságú gyulladáscsökkentők. Hosszan tartó alkalmazásuk azonban szemnyomás-emelkedést és ennek talaján glaucomás neuropathiát okozhat, mely potenciálisan akár vaksággal fenyegető szemészeti szövödmény. A szteroidterápia nemcsak szemészeti készítmények alkalmazásakor emelheti meg a szemnyomást, hanem más alkalmazási módokban is: inhalációs, intranasalis, szisztémás. Jelen közleményünk célul tűzte ki, hogy a legfontosabb irodalmi eredmények és saját klinikai tapasztalataink alapján összefoglaló áttekintést adjon a szteroidterápia indukálta iatrogén glaucoma etiológiájáról, diagnosztikájáról és kezelési lehetőségeiről, részletesen kitérve a különböző kortikoszteroidkezelések alkalmazási módjainak összehasonlítására. A szteroidterápia alkalmazását már kevés szakterületen lehet elkerülni, ezért fontos, hogy ahol elnyújtott szteroidterápia szükséges, minden szakorvosnak gondolnia kell a szteroidok szemnyomásemelő hatására is. A szteroidok szemnyomásemelő hatása függ a hatóanyag típusától, a beadás módjától és az alkalmazás idejétől. Alkalmazási területtől függetlenül rendszeres szemészeti kontroll szükséges, különös tekintettel a glaucomás anamnézisre, hisz a tartós szemnyomás-emelkedés a látóidegrostok visszafordíthatatlan, végső soron akár vakságot okozó károsodását válthatja ki. A szövödmény felismerésének nehézségét fokozza, hogy a szemnyomás általában tünet- és fájdalommentesen emelkedik meg. Amikor a szteroidterápiát nem lehet elkerülni, a lehető legkevésbé szemnyomásemelő hatóanyagot a lehető legrövidebb ideig kell választani a lehető legalacsonyabb dózissal. Amennyiben a szemnyomás-emelkedést nem lehet uralni konzervatív módon, műtéti megoldás jöhet szóba. *Orv Hetil.* 2022; 163(34): 1345–1352.

Kulcsszavak: szteroidok, glaucoma, szemnyomás, terápia

Effect of steroid therapy on intraocular pressure

Glucocorticosteroids are key anti-inflammatory agents in the treatment of ophthalmic and systemic inflammatory diseases. However, prolonged use may result in an increase in intraocular pressure followed by a potentially vision-threatening ocular complication as glaucomatous neuropathy ultimately leading to blindness. Steroid therapy can increase intraocular pressure not only with ophthalmic preparations, but also with other routes of administration such as inhalational, intranasal and systemic. The aim of this paper is to provide a summary of the etiology, diagnosis, and treatment options for steroid-induced iatrogenic glaucoma, based on key literature findings and our own clinical experience, with a detailed comparison of different corticosteroid treatments. The application of steroid therapy can be avoided in a small number of medical fields, so it is crucial that where prolonged steroid therapy is required, all physicians should consider the intraocular pressure-enhancing effects of steroids. The intraocular pressure-increasing effect of steroids depends on the type of active substance, the route of administration and the time of administration. Regardless of the application of a certain medical field, regular ophthalmic examination is necessary, especially with a history of glaucoma, as persistent elevations in intraocular pressure can cause irreversible damage to ganglion cells and optic nerve fibers, ultimately leading to blindness. The difficulty in recognizing the complication is exacerbated by the fact that the intraocular pressure usually rises asymptotically and painlessly. When steroid therapy cannot be avoided, the least possible intraocular pressure-increasing agent should be selected for the shortest possible dosage at the lowest possible dose. If the increase in intraocular pressure cannot be controlled conservatively, a surgical solution may be considered.

Keywords: steroids, glaucoma, intraocular pressure, therapy

Hámor A, Markó R, Rák T, Csutak A. [Effect of steroid therapy on intraocular pressure]. *Orv Hetil.* 2022; 163(34): 1345–1352.

(Beérkezett: 2022. április 4.; elfogadva: 2022. május 17.)

Rövidítések

ACTH = adrenokortikotrop hormon; DNS = dezoxiribonukleinsav; ICS = (inhaled corticosteroid) inhalációs kortikoszteroid; INCS = (intranasal corticosteroids) intranasalis kortikoszteroidok; NSAID = (non-steroid anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladásgátló gyógyszer

A glükokortikoszteroidok a gyulladáscsökkentők egy csoportját képviselik, amelyeket egyaránt használnak szemészeti és szisztémás gyulladásos betegségek kezelésére. Bár ezen szteroidok szerepe számos súlyos gyulladásos betegség kezelésében kulcsfontosságú, hosszan tartó alkalmazásuk szemnyomás-emelkedést és akár glaucomás opticus neuropathiát okozhat. A glaucoma (zöld hályog) potenciálisan vakossággal fenyegető szemészeti betegség, melynek több formája ismert. A szteroidok által kiváltott glaucoma a nyitott zugú secundaer glaucomák egyik típusa. A szteroidterápia utáni szemnyomás-emelkedés mechanizmusa összetett, elsősorban a csarnokvíz szemből való eltávolítása válik nehezítetté. Érdeemes megjegyezni, hogy a szteroidterápia nemcsak a szemészeti alkalmazás esetében emelheti meg a szemnyomást, hanem más alkalmazási módokban is [1, 2].

A glaucoma szakirodalmi áttekintése

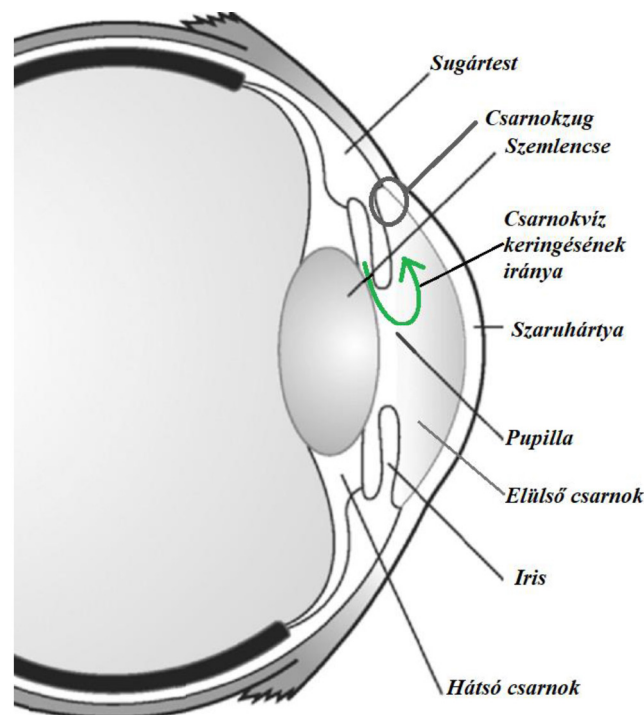
Jelenlegi ismereteink szerint a glaucoma nem gyógyítható, de a betegség korai felismerésével és megfelelő kezelésével a progresszió mértéke lassítható, a látás megőrizhető. Incidenciája a kaukázusi népesség körében a 40 éves korosztályban kb. 2%, mely a korrallal növekszik, és a 70 éves korosztályban már kb. 10%. A glaucoma az első helyen áll az irreverzibilis vakosságot okozó kórképek között, de az összes vakosági okot figyelembe véve is a 2. helyen végez, a szürke hályog mögött.

A glaucoma egyes típusai családi halmozódást mutatnak, bár a pontos genetikai háttér még intenzív kutatás alatt áll. A rizikó a glaucoma megjelenésére 4–9× nagyobb az egyenesági rokonok esetében. A szemnyomás a szemben termelődő folyadék, a csarnokvíz nyomása, mely a termelődésének és elfolyásának arányából alakul ki. A csarnokvíz keringése nagyon intenzív folyamat, hiszen kb. 100 perc alatt kicserélődik a csarnokvíz teljes mennyisége a szemben, így már egy kis egyensúly-eltolódás esetében is rövid idő alatt megemelkedhet a szemnyomás. A csarnokvíz termelődése a szivárványhártya mögötti sugártestben történik, majd ezt követően a csarnokvíz a pupillán áthaladva a szaruhártya-szivárványhártya által alkotott csarnokzugban elhelyezkedő trabecularis hálózaton keresztül távozik a szemből. Az elfolyás közel 90%-a történik a trabecularis hálózatban. A normál-szemnyomásérték, mely még nem okoz látóideg-károsodást, egyénileg változó, 12 és 21 Hgmm közötti érték, az átlag a 16 Hgmm-es szemnyomás [2]. Szteroid hatására a trabecularis hálózat szerkezete alakul át (*1. ábra*), ezáltal megnő a rezisztenciája, így kevesebb folyadék távozik

a szemből, és megemelkedik a szemnyomás. Amennyiben a szemnyomás tartósan megemelkedik, a látóidegrostok károsodnak [1]. Primer glaucomáról beszélünk abban az esetben, ha nincs a glaucoma mellett más szemészeti vagy szisztémás betegség. Secundaer esetekben ismert okból alakul ki a glaucoma. A szteroid által kiváltott glaucoma a secundaer glaucomák közé tartozik, hiszen itt ismert a kiváltó ok, amely miatt a szemben lévő nyomás megemelkedik [2]. Glaucomában az ideghártyában lévő ganglion-sejtek és axonjaik degenerációja felgyorsul, ami a látóideg és a látótér károsodásával jár. A károsodás létrejöhet a magas szemnyomás következtében az axonokban kialakult mechanikai károsodás révén és/vagy a retinalis ganglion-sejteket és axonjaikat ellátó artériás rendszerben kialakult keringési zavar következtében. Az emelkedett szemnyomás önmagában még nem tekinthető glaucomának, de amint ennek hatására kialakul a látóidegrost-vesztés és/vagy látótérkiesés, a glaucoma diagnózisa kimondható. A látóidegfőn látható látóidegrost-vesztést glaucomás excavationak nevezzük. Az idegrostok nem regenerálódnak, így azok megőrzése, a prevenció a legfontosabb feladatunk. A diagnózis biztos felállításakor sokszor már visszafordíthatatlan károsodás áll fenn a betegeknél [2].

A szteroidglaucoma történeti áttekintése

A szteroidterápiát először 1912-ben használták az Egyesült Államokban. Már több mint 70 éve leírták, hogy szteroid hatására a szemnyomás megemelkedhet. A szemnyomás emelkedése mind a kortikoszteroid lokális, mind szisztémás alkalmazásával összefüggésben áll.



1. ábra | A szem csarnokzugának anatómiai szerkezete és a csarnokvíz keringése (az ábrát dr. Markó Roland készítette)

1950-ben McLean az ACTH (adrenokortikotrop hormon) szisztémás adagolásával indukált szemnyomás-emelkedést tapasztalt. 4 év elteltével *François és mtsai* leírták a szteroid (kortizon) helyi beadásával indukált emelkedett szemnyomást. Megfigyelték azt is, hogy a Cushing-szindrómás betegek körében gyakoribbá vált a glaucoma megjelenése [3, 4].

A szteroid szemnyomásemelő hatásának patomechanizmusa

A glükokortikoidreceptor az átlagnál nagyobb mennyiségben mutatható ki a trabecularis hálózatban és a lencseepitheliumban, ami magyarázatot ad a glükokortikoidok szemnyomásemelő és cataractogen hatására. A trabecularis hálózatban szerkezeti átalakulás figyelhető meg a szteroid hatására az extracelluláris állományban és a trabecularis hálózat sejteiben is. Megnő a trabecularis hálózat extracelluláris állományának termelődése, és csökken a lebontása. A trabecularis hálózat endothelsejtjeinek fagocitálóképessége csökken, ami a kialakult törlemék felhalmozódásához vezet. A trabecularis hálózat sejtmorfológiája is megváltozik, megnő a sejtmagok mérete és DNS-tartalma. A polimerizált glükózaminoglikánok felhalmozódnak, melyek hidratálódnak, „biológiai oedema” keletkezik, és tovább nő az ellenállás [1, 5, 6].

A szteroidra való érzékenység mértéke szerinti csoportosítás

Különböző egyének különböző mértékű szemnyomás-emelkedéssel reagálnak a szteroidkezelésre. A szteroidra való érzékenységet már az 1960-as évek elején is vizsgálták. 1965-ben két munkacsoport is három csoportot különített el az átlagpopulációban a szteroidra adott szemnyomás-emelkedés alapján. *Armaly és mtsai* (1965) a szemnyomás-emelkedés mértéke szerint különített el három csoportot: fokozottan reagáló (I., high responder), ahol a szemnyomás-emelkedés 15 Hgmm feletti; a mérsékelten reagáló (II., moderate responder), ahol a szemnyomás-emelkedés 6–15 Hgmm közötti; és szteroidra nem vagy nagyon enyhén reagáló (III., non-responder), ahol a szemnyomás-emelkedés 6 Hgmm alatti [7]. *Becker és mtsai* (1965) a szteroid által kialakított szemnyomás értéke szerint csoportosították ugyanezen három csoportot: fokozottan reagáló (I., high responder) 31 Hgmm feletti; mérsékelten reagáló (II., moderate responder) 20–31 Hgmm közötti; és szteroidra nem vagy nagyon enyhén reagáló (III., non-responder) 20 Hgmm alatti szemnyomásérték esetén [8]. A két munkacsoport hasonló arányt talált a három csoport megoszlása között: a fokozottan reagálók kb. 4–6%-os, a mérsékelten reagálók kb. 33%-os, a nem reagálók kb. 61–63%-os arányt képviseltek a teljes populációra vonatkoztatva (1. táblázat) [7, 8]. A glükózaminoglikánok

1. táblázat | A szteroidérzékenység mértéke szerinti csoportosítások összehasonlítása [7, 8]

	Fokozottan reagáló (high responder)	Mérsékelten reagáló (moderate responder)	Nem reagáló (non-responder)
Százalékos megoszlás	4–6%	35%	61–63%
Szemnyomás-növekedés (Armaly et al. [7])	15 Hgmm feletti	6–15 Hgmm	6 Hgmm alatti
Szemnyomásérték (Becker et al. [8])	31 Hgmm feletti	20–31 Hgmm	20 Hgmm alatti

íránti eltérő érzékenység háttérben már az 1960-as években is genetikai háttérrel feltételeztek. A miocillingén volt az első, melyet a primer nyitott zugú glaucomával összefüggésbe hoztak. A szteroidindukált ocularis hypertensio háttérben is a miocillingén érintettségét feltételezték. Ez magyarázhatja, hogy az ismert nyitott zugú primer glaucomások és rokonaik sokkal érzékenyebbek a szteroid által kiváltott szemnyomás-emelkedésre [4, 6].

Rizikófaktorok

Bizonyos rizikófaktorok növelik a szteroid indukálta szemnyomás-emelkedés kockázatát. Ezen faktorok a következők: nyitott zugú glaucomával rendelkező beteg és egyenesági rokona, nagyon alacsony vagy magas életkor, kollagénbetegség, nagyfokú rövidlátók, 1-es típusú diabetes mellitus, endogénkortizolszint-emelkedéssel rendelkező állapotok [6].

Glaucoma és egyenesági rokonok

1963-ban Becker és Mills kortikoszteroidterápiában részesülő glaucomás és nem glaucomás betegeket vizsgáltak szemnyomás-emelkedés szempontjából. Kimutatták, hogy a szteroid megemelheti a szemnyomást, és ez a hatás glaucomás betegek esetén nagyobb mértékű lehet. A szemnyomás értéke a glaucomás csoportban 16,9–32,1 Hgmm közötti, a normálcsoportban 13,6–18,2 Hgmm közötti értéket mutatott. A vizsgált páciensek szemnyomásértéke a szteroidkezelés abbahagyása után visszatért a kiindulási értékhez vagy a normálszintre [8]. Az átlagpopuláció esetében helyi szteroidkezelés után valamilyen fokú szemnyomás-emelkedés kb. 18–36%-nál figyelhető meg. A primer nyitott zugú glaucomásoknál ez az érték 46–92%-ra emelkedik [9]. Az is igazolódott, hogy a szteroid által kiváltott szemnyomás-emelkedés kockázata magasabb a primer nyitott zugú glaucomás betegek elsőfokú rokonai körében [10].

Kor

Idősebb korban a glaucoma incidenciája is emelkedettebb, emellett a populációban a szteroidszemcseppek alkalmazása esetén nagyobb a szemnyomás emelkedésének veszélye [11]. Gyermekknél is (különösen 6 éves kor alatt) túlzott szteroidválaszt találtak a szemnyomás-emelkedés szempontjából. Egy tanulmányban a gyermekek (átlag: 6 év) több mint 60%-ában fordult elő a szemnyomás valamilyen fokú emelkedése szteroid alkalmazása esetén. Gyermekknél a szemnyomás emelkedése és az ebből eredő esetleges glaucomás károsodások korábban jelentkezhetnek, súlyosabbak lehetnek, és gyorsabban progrediálnak a felnőttekhez képest [12]. Egy másik tanulmányban a szerzők azt találták, hogy a szteroidok által kiváltott glaucoma a gyermekek összes szerzett glaucomájának egynegyedét teszi ki [13].

A szteroidalkalmazás módjai, hatásuk a szemnyomásra

A szteroidra adott válasz a szemnyomás-emelkedés szempontjából arányos a szteroid hatóanyag beadási módjával és a hatóanyag hatékonyságával, de nem korrelál egyértelműen a szteroid dóziséval és a terápia hosszával. A legnagyobb szemnyomás-emelő hatás az ocularis alkalmazáskor, a legkisebb a parenteralis adagolás esetében figyelhető meg. A szteroid indukálta glaucomás károsodás háromnegyed részéért a helyi szemészeti alkalmazás felelős.

Cantrill és mtsai (1975) azt találták, hogy minél magasabb a szteroid gyulladáscsökkentő hatékonysága, annál nagyobb a szemnyomás-emelő hatása is [14]. Az emelkedett szemnyomás időbeli megjelenése változatos: már korán, akár 10–21 nap alatt jelentkezhet lokális alkalmazás esetén, de általában 4–6 héttel a szteroidkezelés megkezdése után jellemző [5]. A szteroid abbahagyása után a szemnyomás általában 1–4 héten belül normalizálódik [6]. Bár a legtöbb esetben a szemnyomás-emelkedés reverzibilis, és a szteroid elhagyása után megszűnik, irreverzibilis ocularis hipertensio és következményes glaucomás károsodás az esetek körülbelül 3%-ában előfordul.

Az irreverzibilis szemnyomás-emelkedés veszélye megnő a glaucomás anamnézis és a több évig tartó szteroidhasználat esetében [4].

Szemészeti alkalmazás

A legveszélyeztetettebbek a szteroid indukálta szemnyomás-emelkedésre a krónikus szteroidhasználók: az uveitisben, allergiás conjunctivitisben szenvedők és az elnyújtott posztoperatív szteroidkezelésben részesülők.

Szemcseppek

A szemészetben alkalmazott szteroidtartalmú készítmények különböző hatóanyagokat tartalmaznak. A hatékonyabb gyulladáscsökkentő hatással rendelkező dexame-

tazon- (Maxidex®, Tobradex®, Ozurdex®) és prednizolontartalmú termékek szemnyomásnövelő hatása is fokozottabb a fluorometolon- (Eflumidex®, Flucon®), hidrokortizon-, triamcinolontartalmú termékekénél. A *Cantrill és mtsai* (1975) által végzett összehasonlító vizsgálat a következő eredményeket találta: dexametazon alkalmazásakor $22,0 \pm 2,9$ Hgmm, prednizolonnal $10,0 \pm 1,7$ Hgmm, fluorometolonnal $6,1 \pm 1,4$ Hgmm átlagos szemnyomás-emelkedés volt mérhető [14]. A szemnyomás-emelkedés tízszer gyakoribb a dexametazont használó betegek körében, mint a fluorometolonnal kezeltéknél [15]. Saját tapasztalataink is azt mutatják, hogy a dexametazonnal kezelt betegek szemnyomása gyakrabban és jóval nagyobb mértékben emelkedik, mint fluorometolon alkalmazása esetén. Dexametazon alkalmazásakor a legtöbb esetben 30 Hgmm feletti szemnyomásértékeket mértünk, míg a fluorometolon alkalmazása esetében ritkán emelkedett ez az érték 20 Hgmm fölé.

Intraocularis alkalmazás

A szteroidok üvegtesti térbe juttatásának két fő típusa az injekció és a tartós szteroidfelszabadulást biztosító implantátumok beültetése. Magyarországon injekciós formában a triamcinolon és a dexametazon hatóanyagok vannak használatban. Bár a gyógyszerek dózisa eltér, és az eredmények nem hasonlíthatók össze, a következő arányok figyelhetők meg a szemnyomás-emelkedés szempontjából: 4,1 mg triamcinoloninjekció után 32,1% volt, szemben a 0,7 mg dexametazoninjekció utáni 16,7%-kal. A triamcinolont vizsgáló legtöbb tanulmány megállapítja, hogy a szemnyomás emelkedéséhez szükséges idő az injekció beadása után kb. 1–8 hét [16, 17]. A nyújtott felszabadulású implantátumokat a gyakori injekció és az azokhoz kötődő mellékhatások kiküszöbölése miatt fejlesztették ki. A 2013-ban közölt „Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial” célkitűzése az implantátum *versus* szisztémás szteroid hatásának összehasonlítása az uveitises betegeknek a szemnyomás-emelkedés szempontjából. Ezen eredmények alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az implantátummal kezelt betegeknek négyszeres a kockázat a 10 Hgmm feletti szemnyomás-emelkedésre a szisztémás kezeléshez képest [18].

Periocularis alkalmazás

Szteroidinjekciót a szem körül a következő formákban lehet alkalmazni: subconjunctivalisan, a sub-Tenon-térben, parabulbarisan vagy retrobulbarisan. A subconjunctivalis és az elülső sub-Tenon-beadáskor az elülső csarnokban lesz magasabb a szteroidkoncentráció, míg a peribulbaris, retrobulbaris és posterior sub-Tenon-beadáskor magasabb koncentráció a retinán és az üvegtestben alakul ki. Ezen alkalmazások közül az elülső subconjunctivalis és sub-Tenon-alkalmazás okozza a legmagasabb szemnyomás-emelkedést, valószínűleg azért, mert az injekció helye közelebb van a csarnokzughoz [19].

Extraocularis alkalmazás

A szteroid miatti szemnyomás-emelkedés és a következő glaucomás károsodás a krónikus szteroidhasználók körében fordul elő a leggyakrabban: tüdőbetegségek, kollagénbetegségek, autoimmun betegségek, neurológiai elváltozások, allergiás kórképek, krónikus bőrgyógyászati betegségek esetében.

Inhalációs kortikoszteroidok

A *Macris* (1997) által végzett, nagy esetszámú tanulmány azt sugallta, hogy 3 vagy több hónapig rendszeresen használt ICS esetében a betegek fokozottan veszélyeztetettek az ocularis hypertensio vagy a glaucomás károsodás szempontjából. Ez a tanulmány mérföldkő az ICS által kiváltott glaucoma fogalmát illetően [20]. *Mitchell és mtsai* hasonló eredményre jutottak 1999-ben. Megfigyelésük szerint a magasabb ICS-dózisokkal kezelt betegeknél (4 vagy több puff/nap) nőtt meg az emelkedett szemnyomás veszélye, azonban az alacsony dózisú eseteknél (2 vagy kevesebb puff/nap) a glaucoma kialakulásának kockázata alacsonyabbnak bizonyult [21]. Többen bírálták ezen eredményeket, hisz egy fontos tényező: az egyidejűleg alkalmazott egyéb hatóanyagokat, például az antikolinerg gyógyszerek alkalmazását nem vették figyelembe az elemzés során. 2021-ben jelent meg egy metaanalízis, melynek az volt a célja, hogy tisztázza: az ICS-ek fokozottan növelik-e a glaucoma és az emelkedett szemnyomás kockázatát. A 623 áttekintett vizsgálatból végül 18 eredményeit tudták összevetni, ez 31 665 beteg adatait jelentette. Ezen adatok elemzése nem tárt fel egyértelmű bizonyítékot arra, hogy az ICS-ek emelik a szemnyomást vagy növelik a glaucoma előfordulását, sem a felnőttek, sem a gyermekpopulációban. A metaanalízisnek vannak bizonyos korlátai, hisz a feldolgozott adatok többsége megfigyelésen alapuló vizsgálatokból származott. A vizsgálat kitért a dózis-válaszkészség elemzésére is, de itt sem találtak egyértelmű bizonyítékot, hogy emelt dózisok esetében szemnyomás-emelkedés mégis előfordulna [22]. 2017-ben jelent meg egy ázsiai tanulmány, mely szintén az ICS miatt kialakult glaucoma gyakoriságát vizsgálta. Eredményeik a következők szerint alakultak: a 50–90 év közötti tartományban átlag 3,92%-nál jelentkezett szemnyomás-emelkedés, és az érintett betegek közel felében találtak pozitív családi anamnézist glaucomára. Eredményeik közt szerepelt az is, hogy 42,85%-ban az emelt dózisú szteroidot (500–1000 µg/nap, flutikazon-propionátot vagy ezzel ekvivalens más hatóanyagot) legalább 1 évig használók között jelentkezett a szteroid indukálta glaucoma [23].

Intranasalis kortikoszteroidok

Valenzuela és mtsai 2019-ben megjelent metaanalízisének eredményei azt mutatták, hogy az intranasalis kortikoszteroidok nem jártak megnövekedett szemnyomás és szürke hályog kialakulásának jelentős kockázatá-

val a kontrollcsoporthoz képest. A glaucoma kialakulására az esély 0,8%-kal nőtt az intranasalis szteroidhasználók körében, ami nem számít szignifikáns különbségnek [24].

Szisztémás kezelés

Szisztémás szteroiddal való kezelés végezhető mind *per os*, mind intravénás alkalmazással. *Weinreb és mtsai* már 1985-ben arról számoltak be, hogy a szisztémás szteroidok utáni szemnyomás-emelkedés általában sokkal hosszabb idő alatt alakul ki, mint a lokális alkalmazásnál, gyakran éveken keresztül történő alkalmazás esetében [25]. A hatás korábban jelentkezhet azoknál a betegeknél, akik fokozottan érzékenyek a szteroid szemnyomás-emelő hatására, és erősebb hatású szteroidokat használnak [26].

Per os alkalmazás

Bernstein és Schwartz 1962-ben megvizsgálták a szisztémás szteroidok hosszú távú hatásait, és azt találták, hogy a szisztémás szteroidokkal kezelt betegek csoportjában nőtt a szemnyomás, összehasonlítva ugyanazon életkor és nem szerinti kontrollcsoporttal. Továbbá beszámoltak arról is, hogy azoknak a betegeknél, akik több mint 4 éve szisztémás szteroidokat szedtek, szignifikánsan magasabb volt a szemnyomásértékük, mint azoknak, akik kevesebb mint 1 éve kaptak ugyanilyen terápiát [27]. *Garbe és mtsai* is azt találták, hogy az orális szteroidot kapó betegek 64%-ában 1 év terápia után megemelkedett a szemnyomás [11]. A prednizolon átlagos napi dózisének 10 mg-os emelése esetén átlagosan 1,4 Hgmm-es szemnyomás-növekedést találtak *Tripathi és mtsai* [28]. Egy másik klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy a kockázat 11 hónapos folyamatos szteroidhasználat után nőtt azoknál a betegeknél, akik 80 mg hidrokortizon-ekvivalens/nap-nál magasabb dózist kaptak. Általában a szisztémásan kezelt betegeknél alacsonyabb a kockázat a nyomásemelkedésre, mint a helyi szteroiddal kezelt betegeknél, kivéve azon geriátriai betegeket, akik naponta több mint 80 mg hidrokortizon-egyenértékű kezelésben részesültek. Az ilyen orális dózisban részesülő betegeknél a szemnyomás-emelkedés és a glaucoma kialakulásának esélye majdnem hasonló volt a lokális szteroidot használókéhoz [11]. Saját tapasztalataink sajnos azt mutatják, hogy ennél jóval alacsonyabb dózis (16–32 mg) mellett is jelentős szemnyomás-emelkedés alakulhat ki a fokozottan reagáló csoportban (high responder).

Intravénás alkalmazás

A szteroidkészítmények – különösen a metilprednizolon – intravénás beadása bizonyított és hatékony kezelést kínál különböző szisztémás betegségek, főként neurológiai állapotok esetén. Egy, a sclerosi multiplex akut rohamát vizsgáló tanulmány szerint az 5 napos pulzáló intravénás terápia 1 g metilprednizolonnal a szemnyomás enyhe növekedését okozta, de az értékek a normáltartományon belül maradtak [29].

Percutan alkalmazás

A helyi dermatológiai szteroidkezelés és az ocularis hypertensio vagy a szteroidglaucoma kapcsolatáról publikált bizonyítékok meglehetősen ellentmondásosak. A különböző vizsgálatok nem találtak összefüggést a dermatológiai szteroidok egész testen való alkalmazása esetében, még hosszú távú (13,5 hónap – 5 év) használat után sem. A veszélyeztetettebb régió a periocularis bőrterület, mivel itt vékonyabb a bőr, és nagyobb az erek sűrűsége, emiatt a szteroid felszívódási sebessége fokozottabb. A szteroidok jelentősen növelhetik a glaucoma kockázatát abban az esetben, ha hónapokon vagy éveken át alkalmazzák őket a periocularis régióban, de a rövid ideig alkalmazott, gyenge vagy közepesen erős helyi dermatológiai szteroidok, úgy tűnik, hogy nem növelik a betegség megjelenésének kockázatát [30].

Endogén szteroidok

Az endogén hormon fokozott termelődése miatti szteroidok által kiváltott szemnyomás-emelkedést csak néhány esetben írtak le. A következő eseteket dokumentálták: mellékvese-carcinoma, mellékvese-adenoma vagy mellékvese-hyperplasia miatt másodlagos Cushing-szindrómában szenvedő betegeknél. A mellékvesék elváltozásának műtéti eltávolítása után a szemnyomásértékek normalizálódtak. Egyes esetekben hypothalamus-hypophysis elváltozás miatti Cushing-szindrómában szenvedő betegeknél a tünetek megjelenése után 4 éven belül glaucomás károsodást mutattak ki [31].

Betegvizsgálat

Anamnézis

A rutin szemészeti anamnézis mellett elengedhetetlen, hogy rákérdezzünk a páciens korábbi szteroidterápiáira, illetve hogy ezeket mely hatóanyaggal és milyen formában, mennyi ideig alkalmazták. Fontos kitérni arra is, hogy szemészeti kontroll és szemnyomásmérés történt-e a szteroidterápiát követően. Ha a páciens ezzel összefüggő tünetekről számol be, illetve családjában már ismert glaucomás rokon, az a fent említett anamnesztikus adatokkal együtt nagy segítséget nyújt a szteroidglaucoma veszélyének felmérésére [2].

Tünetek

A szteroidglaucoma tünetei hasonlítanak a nyitott zugú primer glaucomáéira, és a kialakult károsodások is annak megfelelőek. Ami speciálisan a szteroidglaucomára jellemző, az az, hogy a szemnyomás-emelkedés folyamatos, és fájdalom nélkül, békés szem mellett akár 30–50 Hgmm-re felemelkedhet a szemnyomás. A tünete-génység nagy veszélye, hogy a beteg sok esetben nem tapasztalja az emelkedett szemnyomásra jellemző tüneteket: homályos látás, szemkipirosodás, feszítő érzés, fejfájás, melyek felhívhatják a figyelmét a problémára. Így a

beteg a látásromlást olyan késői stádiumban veszi észre, amikor már visszafordíthatatlan károsodás alakult ki. A szemészeti vizsgálat alatt gyakran az orvos sem látja a szemnyomás-emelkedésre jellemző tüneteket: kötőhártya-hyperaemia, corneaborúság. A szteroidterápiára jellemző tünetmentes szemnyomás-emelkedés miatt minden, szteroidot használó betegnél kötelező a szemnyomásérték mérése applanációs tonometriával, több alkalommal, a kezelés időtartama alatt [1, 2].

A szemnyomás nyomon követése

Tartós szteroidkezelés megkezdése előtt érdemes megmérni a szemnyomás kiindulási értékét, és kideríteni, hogy a betegnél vagy egyenesági rokonnál fennáll-e glaucoma. A szemnyomás-monitorozás gyakorisága a szteroidok beadásának módjától is függ. A helyi terápiában részesülő betegeknél a kezelés megkezdése után 2 héttel, intravitrealis szteroid alkalmazása után 30 percen belül szükséges szemnyomást mérni. Hosszú távú, szisztémás szteroiddal (minimum: 10 mg) végzett terápiát igénylő betegeknél glaucomaszűrést kell végezni, és 1 hónapon belül szemnyomáskontroll szükséges. A szemnyomás általában a szteroidok abbahagyása után 2–4 hét alatt normalizálódik, de ha a terápiát 18 hónapig vagy tovább folytatták, a szemnyomás növekedése tovább tarthat.

Differenciáldiagnózis

Bizonyos klinikai esetekben kihívást jelenthet annak meghatározása, hogy egy adott beteg szemnyomás-emelkedését valóban a szteroid váltotta-e ki. Az ismert nyitott zugú glaucomás betegeknél szemészeti műtét után nehéz eldönteni, hogy a szemnyomás-emelkedés a posztoperatív szteroidok miatt alakulhat-e ki, vagy más, a műtéttel kapcsolatos problémák következménye. Diagnosztikai dilemmák felmerülhetnek a glaucoma korábbi diagnózisa nélküli betegeknél is, akiket szteroidokkal kezdenek kezelni, mert ilyen esetekben nehéz megkülönböztetni a primer nyitott zugú glaucomát a szteroidok által kiváltott glaucomától. Uveitis miatti secundaer glaucomában szenvedő betegeknél maga a gyulladás és az erre alkalmazott szteroidterápia is lehet a szemnyomás-emelkedés oka.

Terápia

A glaucoma kezelésében az egyetlen bizonyítottan hatásos beavatkozás a betegség bármely stádiumában és bármely típusában a szemnyomás csökkentése. A legelső lépés a szteroid által kiváltott szemnyomás-emelkedés felismerése és a glaucomás károsodás kialakulásának megelőzése. A beteget tájékoztatni kell a lehetséges szövődményekről és a rendszeres szemnyomáskontroll szükségességéről. Amennyiben bizonyított, hogy a szte-

roid felelős a szemnyomás-emelkedésért, a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, amennyiben a páciens alapbetegsége ezt lehetővé teszi. A krónikus szteroidválasz 1–4 hét alatt megszűnik, míg a ritka akut válasz a szteroid abbahagyásától számított néhány napon belül is megszűnhet. Depó intravitrealis szteroidok esetében a szteroidot műtéti úton kell eltávolítani, ha bizonyítottan jelentős szemnyomás-emelkedés alakul ki. Sajnos a betegek kb. 3%-ánál irreverzibilisen megemelkedik a nyomás, és glaucomás károsodás alakul ki a szteroid krónikus (legalább 4 éves) alkalmazása esetén. Amennyiben a szteroidterápia abbahagyása nem lehetséges, több megoldás is felmerül: a szemnyomást kevésbé emelő hatóanyag típusra való áttérés (például dexametazon helyett fluorometolon), NSAID-okra való csere, szteroidmegtakarító szerek, ciklofoszfamid vagy metotrexát alkalmazása. Ha a szemnyomás értéke csak kismértékben emelkedik a normálérték fölé, akkor a szemnyomás csökkentése konzervatív terápiával javasolt. Mindaddig alkalmazni kell a glaucomaellenes kezelést, amíg a szteroid használatára szükség van, és azon túl is, amíg a szteroid hatása megszűnik, ami általában 2–4 hét. A szteroid által kiváltott szemnyomás-emelkedés kezelése gyakorlatilag megegyezik a nyitott zugú glaucoma kezelésével. Szinte a rendelkezésre álló összes glaucomaellenes hatóanyag alkalmazható ezeknél a betegeknél. Hatékonyak a béta-blokkolók, az alfa-adrenerg-agonisták, a lokális és orális karboanhidráz-gátlók. A prosztaglandinanalógok is hatékonyak, de érdemes kerülni az alkalmazásukat gyulladásozó kórképekben, mert uveitist, cystoid maculaödemát indukálhatnak. A miotikumok gyulladt szemben ellenjavalltak, mert a szemben növelik az összenövés kialakulásának veszélyét. A lézerrel végzett trabeculoplastica nem bizonyult hatékonynak ilyen etiológiájú glaucomák esetében. Az esetek kb. 1–5%-ában a szemnyomás-emelkedés ellenére sem lehet felfüggeszteni a szteroidterápiát, így emiatt glaucomaellenes műtétet kell végezni a megfelelően alacsony szemnyomás eléréséért. Ilyenkor, mivel a trabecularis hálózat alig járható át a szteroid által kiváltott szerkezeti változások miatt, új elfolyási utat kell képezni a szemből a csarnokvíz számára. A leggyakrabban alkalmazott műtét a filtrációs műtét, a trabeculectomia vagy söntbeültetés, ami a szemben termelődött folyadék elvezetését jelenti a szemből a kötőhártya alá. Az előrehaladott károsodással rendelkező szemekben a cyclodestructiv eljárás is alkalmazható, ilyen esetekben a csarnokvíz termelődését csökkentik a sugártest roncsolása révén [2].

Következtetés

A szteroid indukálta glaucoma a secundaer nyitott zugú glaucomák egyik iatrogén formája. Mint minden iatrogén betegség esetén, törekedni kell arra, hogy megelőzzük vagy minimalizáljuk a visszafordíthatatlan károsodás veszélyét. Azon betegségek kezelése során, melyek esetében elnyújtott szteroidterápia szükséges, gondolni kell a szteroid szemnyomás-emelő hatására. Szteroid hatására

csökken a szemből a csarnokvíz elvezetése, mert az elfolyási út, a trabecularis hálózat szerkezete megváltozik, rezisztenciája megemelkedik, ami a szemnyomás emelkedését vonja maga után. A szemnyomás-emelkedés szempontjából elkülönítünk fokozottan reagáló, mérsékelten reagáló és nem reagáló csoportokat. A trabecularis hálózat szerkezeti változása szteroid hatására bizonyítottan nagyobb arányban fordul elő a már ismert nyitott zugú primer glaucomások között. Ennek hátterében genetikai okot feltételeznek, de a vizsgálatok még folynak. A szteroid szemnyomás-emelő hatása sok tényezőtől függ: a szteroid hatóanyag típusától, a beadás módjától és az alkalmazás idejétől. A lokalizáció szempontjából a szembe lokálisan bejuttatott szemcseppek, injekciók okozzák a legerőteljesebb szemnyomás-növelő hatást a legrövidebb idő alatt. Az extraocularis alkalmazások közül az egyik leggyakrabban használt termékcsoport az ICS-ek. Az *Ishii és mtsai* által 2021-ben megjelentetett metaanalízisben azt találták, megdöntve az addigi ismereteket, hogy az ICS-ek nem emelik a szemnyomást, amennyiben a megfelelő dózisban alkalmazzák őket [22]. Ugyanez érvényes az intranasalis szteroidokra: megfelelő dózisban alkalmazva nem emelik szignifikánsan a szteroidglaucoma veszélyét. A bőrgyógyászati termékek közül azokra érdemes fokozottan figyelni, amelyeket periocularis területen alkalmaznak éveken keresztül. A szisztémásan végzett szteroidterápia esetében injekcióban pár napig alkalmazott magas dózisú szteroid sem okoz szignifikáns szemnyomás-emelkedést. A tablettában alkalmazott szisztémás szteroidkezelés akkor fokozza a glaucomás károsodás veszélyét, ha magas dózisban és hosszú ideig, évekig alkalmazzák. Minden lokalizáció esetében rendszeres szemészeti kontroll szükséges, hisz a tartós szemnyomás-emelkedés a ganglionsejtek és a látóidegrostok visszafordíthatatlan károsodását váltja ki, ami akár nagymértékű látáscsökkenéshez, végső soron vakvághoz vezethet. Amikor a szteroidterápiát nem lehet elkerülni, a lehető legkevesebb szemnyomás-emelő hatóanyagot a lehető legrövidebb ideig kell választani a lehető legalacsonyabb dózissal, mely még terápiás hatást fejt ki. Amennyiben a szemnyomás-emelkedést nem lehet uralni konzervatív módon glaucomaellenes szemcseppekkel és tablettával, és a szteroidterápia leállítása sem jön szóba, a szemnyomás csökkentését műtéttel kell megoldani. A szteroidterápia alkalmazását ma már kevés szakterületen lehet elkerülni. Érdemes megjegyezni, hogy a populáció közel egyharmada a szteroidra szemnyomás-emelkedéssel reagál, amely kb. minden 20. embernél olyan fokú, hogy a látás irreverzibilis károsodásával járhat, amennyiben nem ismerik fel. A már ismert glaucomásoknak és azok egyenesági rokonainak a 90%-a reagál a szteroidterápiára valamilyen fokú szemnyomás-emelkedéssel, ezért amennyiben lehetséges, javasolt elkerülni náluk a szteroidok tartós alkalmazását. Végezetül, a szteroid okozta szemnyomás-emelkedés és glaucoma felismerésének nehézségét fokozza, hogy ezen esetekben meglepően tünet- és fájdalommentesen emelkedik

meg a szemnyomás, akár nagyon magas értékre. Javasolt minden olyan beteget szemészeti vizsgálatra, majd rendszeres szemészeti kontrollra küldeni, akinél hosszú távú szteroidterápiát indítanak, különös tekintettel a glaucoma anamnézisre.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: H. A.: A kézirat megszövegezése, a szakirodalom feldolgozása, részvétel a vizsgálat lefolytatásában, a statisztikai elemzések elkészítése. M. R.: A kézirat megszövegezése, szakirodalom-kutatás, az ábra szerkesztése. R. T.: A kézirat megszövegezése, fordítás angol nyelvre. Cs. A.: A kézirat és a statisztikai elemzések ellenőrzése. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000; 11: 478–483.
- [2] European Glaucoma Society terminology and guidelines for glaucoma, 4th edition – Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101: 130–195.
- [3] François J. Corticosteroid glaucoma. *Ophthalmologica* 1984; 188: 76–81.
- [4] Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond).* 2006; 20: 407–416.
- [5] Feroze KB, Khazaeni L. Steroid induced glaucoma. Last update: March 1, 2022. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL, 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/> [accessed: January 28, 2022].
- [6] Phulke S, Kaushik S, Kaur S, et al. Steroid-induced glaucoma: an avoidable irreversible blindness. *J Curr Glaucoma Pract.* 2017; 11: 67–72.
- [7] Armaly MF. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. I. The demonstration of three levels of response. *Invest Ophthalmol.* 1965; 4: 187–197.
- [8] Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol.* 1965; 4: 198–205.
- [9] Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, et al. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging* 1999; 15: 439–450.
- [10] Bartlett JD, Woolley TW, Adams CM. Identification of high intraocular pressure responders to topical ophthalmic corticosteroids. *J Ocul Pharmacol.* 1993; 9: 35–45.
- [11] Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, et al. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997; 350: 979–982.
- [12] Ng JS, Fan DS, Young AL, et al. Ocular hypertensive response to topical dexamethasone in children: a dose-dependent phenomenon. *Ophthalmology* 2000; 107: 2097–2100.
- [13] Kaur S, Dhiman I, Kaushik S, et al. Outcome of ocular steroid hypertensive response in children. *J Glaucoma* 2016; 25: 343–347.
- [14] Cantrill HL, Palmberg PF, Zink HA, et al. Comparison of *in vitro* potency of corticosteroids with ability to raise intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 1975; 79: 1012–1017.
- [15] Abadia B, Calvo P, Ferreras A, et al. Clinical applications of dexamethasone for aged eyes. *Drugs Aging* 2016; 33: 639–646.
- [16] Ciulla TA, Harris A, McIntyre N, et al. Treatment of diabetic macular edema with sustained-release glucocorticoids: intravitreal triamcinolone acetonide, dexamethasone implant, and fluocinolone acetonide implant. *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15: 953–959.
- [17] Kiddee W, Trope GE, Sheng L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58: 291–310.
- [18] Friedman DS, Holbrook JT, Ansari H, et al. Risk of elevated intraocular pressure and glaucoma in patients with uveitis: results of the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology* 2013; 120: 1571–1579.
- [19] Levin DS, Han DP, Dev S, et al. Subtenon's depot corticosteroid injections in patients with a history of corticosteroid-induced intraocular pressure elevation. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133: 196–202.
- [20] Macris N. Glucocorticoid use and risks of ocular hypertension and glaucoma. *JAMA* 1997; 277: 1929.
- [21] Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 2301–2306.
- [22] Ishii M, Horita N, Takeuchi M, et al. Inhaled corticosteroid and secondary glaucoma: a meta-analysis of 18 studies. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021; 13: 435–449.
- [23] Nath T, Roy SS, Kumar H, et al. Prevalence of steroid-induced cataract and glaucoma in chronic obstructive pulmonary disease patients attending a tertiary care center in India. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2017; 6: 28–32.
- [24] Valenzuela CV, Liu JC, Vila PM, et al. Intranasal corticosteroids do not lead to ocular changes: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2019; 129: 6–12.
- [25] Weinreb RN, Polansky JW, Kramer SG, et al. Acute effects of dexamethasone on intraocular pressure in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985; 26: 170–175.
- [26] Guttman Krader C. Risks of steroid use for glaucoma. – Ubiquitous steroid use posing unwitting cause for glaucoma. *MedPage Today* July 26, 2017. Available from: <https://www.medpagetoday.com/ophthalmology/glaucoma/66879> [accessed: January 28, 2022].
- [27] Bernstein HN, Schwartz B. Effects of long-term systemic steroids on ocular pressure and tonographic values. *Arch Ophthalmol.* 1962; 68: 742–753.
- [28] Tripathi RC, Kirschner BS, Kipp M, et al. Corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. *Gastroenterology* 1992; 102: 1957–1961.
- [29] Acar M, Gedizlioglu M, Koskderelioglu A, et al. Effect of high-dose intravenous methyl-prednisolone treatment on intraocular pressure in multiple sclerosis patients with relapse. *Eur Neurol.* 2012; 68: 20–22.
- [30] Roberti G, Oddone F, Agnifili L, et al. Steroid-induced glaucoma: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol.* 2020; 65: 458–472.
- [31] Huschle OK, Jonas JB, Koniszewski G, et al. Glaucoma in central hypothalamic-hypophysial Cushing syndrome. [Glaukom bei zentralem hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom]. *Fortschr Ophthalmol.* 1990; 87: 453–456. [German]

(Hámor Andrea dr.,
Pécs, Rákóczi út 2., 7633
e-mail: hamor.andrea@pte.hu)