

KLINISCHE LESSEN

Corticosteroiden en het risico van glaucoom

L.A.A.van Boxtel, P.L.L.J.Hardus, W.S.Al Hassan, P.C.van Voorst Vader en N.M.Jansonius *

Dames en Heren,

Corticosteroiden spelen een belangrijke rol in de behandeling van zeer diverse ziektebeelden en worden dan ook door zeer uiteenlopende specialisten en door huisartsen voorgeschreven. Het gebruik van steroiden is echter, zoals bekend, niet zonder gevaar. Systemische toediening, dat wil zeggen per os, intraveneus, intramusculair, per inhalationem of door uitgebreide cutane applicatie, kan onder andere leiden tot hyperglykemie, hypertensie, osteoporose en tot groeistoornissen bij kinderen.¹ Maar ook lokaal via zalf of oogdruppels toegediende steroiden hebben bijwerkingen. Zo zien wij op oogheelkundig gebied ten gevolge van zowel systemische als lokale toediening onder andere cataract, verdunning van de sclera en een verminderde genezing van het cornea-epitheel.^{2 3}

Een minder bekende, maar zeer ernstige bijwerking is het ontstaan van steroidgeïnduceerd glaucoom.⁴⁻¹⁰ Deze irreversibele complicatie kan tot blindheid leiden. In deze les willen wij u aan de hand van 3 casusbeschrijvingen de mogelijke gevolgen van lokaal steroidgebruik op de oogdruk laten zien.

Patiënt A, een 20-jarige vrouw, bezocht de polikliniek Oogheelkunde in verband met een verminderde visus beiderzijds en een bij de opticien gevonden verhoogde oogdruk. Haar oogheelkundige voorgeschiedenis vermeldde een dubbelzijdige chronische conjunctivitis 3 jaar eerder, waarvoor patiënte neomycine-dexamethasonoogdruppels en prednisolonoogzalf had gekregen. Anamnestic gaf zij aan dat zij sinds die tijd was doorgegaan met de oogzalf, die zij via herhalingsrecepten van haar huisarts kreeg.

Bij oogheelkundig onderzoek vonden wij beiderzijds een normale visus (1,0). De oogdruk bedroeg rechts 42 en links 48 mmHg (referentie: 10-20). De media waren helder, behoudens een gering cataracta subcapsularis posterior, en de kamerhoek was beiderzijds open. In fundo werden glaucomateus geëxcaveerde papillen gezien. Gezichtsveldonderzoek bracht glaucomateuze uitval van beide ogen aan het licht: uitval nasaal-onder.

Ondanks oogdrukverlagende lokale en orale medicatie bleef de oogdruk te hoog en daarom werd beiderzijds een trabeculectomie verricht, met goed resultaat. De laatste jaren heeft patiënte nu een acceptabele oogdruk van rond de 14 mmHg zonder oogdrukverlagende medicatie en is er geen verdere

toename van de gezichtsvelduitval.

Patiënt B, een 28-jarige man, bezocht de polikliniek Oogheelkunde na verwijzing door de dermatoloog. Hij was daar opgenomen wegens een exacerbatie van constitutioneel eczeem en had regelmatig last van rode, gezwollen en jeukende oogleden. Zijn oogheeskundige voorgeschiedenis was blanco. Er werd beiderzijds een normale visus gevonden en het beeld van een blefaroconjunctivitis; meestal is dat een reactie op het toxine van *Staphylococcus aureus*. Verder werden er geen afwijkingen gezien. Patiënt kreeg gentamicine-dexamethasonoogdruppels. Diverse recidieven traden op, die steeds met genoemde oogdruppels werden behandeld. Vier jaar later meldde patiënt zich met het verhaal dat hij al enkele maanden slecht zag met het linker oog.

Bij oogheeskundig onderzoek bleek de visus links inderdaad gedaald tot minder dan 1/60. De visus rechts was 1,0. De oogdruk was verhoogd: 34 mmHg rechts en 38 mmHg links. In fundus werd rechts een subtotale papilexcavatie gezien en links een totale excavatie. Gezichtsveldonderzoek toonde beiderzijds forse glaucomateuze schade. Het rechter oog had een Bjerrum-scotoom aan de onderzijde met nasale 'step' (een voorbeeld van een Bjerrum-scotoom superior staat in de [figuur](#)); het linker oog had een temporale gezichtsveldrest.

Bij navraag bleek dat patiënt, naast de eerder genoemde dexamethasonoogdruppels, ook al sedert jaren afwisselend betamethason(valeraat), mometason en clobetasol op de huid van het gelaat, onder andere rond de ogen, aanbracht in verband met zijn constitutioneel eczeem. Ondanks het staken van het steroïdgebruik en het starten van zowel lokale als orale antiglaucomateuze medicatie kon de druk niet onder controle worden gekregen. Patiënt onderging beiderzijds een trabeculectomie met een acceptabele oogdruk tot gevolg. Later kreeg hij links echter een zogenaamde 'Spätinfection', dat is een infectie in dat deel van de conjunctiva dat als extra afvoer gebruikt wordt, de filterblaas, en ging het oog verloren aan een endoftalmitis. Bij de laatste controle was de visus rechts 1,0 en de oogdruk 14 mmHg zonder oogdrukverlagende medicatie.

Patiënt C, een 32-jarige vrouw, bezocht de polikliniek Oogheelkunde. Zij was bekend bij de dermatoloog wegens constitutioneel eczeem. De oogheeskundige voorgeschiedenis vermeldde een atopische conjunctivitis, die behandeld werd met dexamethason-gentamicineoogdruppels. In het verleden was er eenmalig een verhoogde oogdruk gemeten in het rechter oog.

Bij oogheeskundig onderzoek werd opnieuw een atopische conjunctivitis vastgesteld, waarvoor patiënte nedocromil- en dexamethasonoogdruppels kreeg. De oogdruk bedroeg aanvankelijk beiderzijds 19 mmHg, maar liep gedurende de behandeling op tot 40 mmHg. Hierop werd het gebruik van de steroïddruppels afgebouwd, maar ondanks toevoeging van lokale en orale antiglaucomateuze

medicatie bleef de oogdruk in het rechter oog hoog en daarom werd, een jaar na het polikliniekbezoek, aan dit oog een trabeculectomie verricht. In fundus werd rechts een totale papilexcavatie gezien en links een subtotale.

Gezichtsveldonderzoek toonde beiderzijds forse glaucomateuze uitval, met centrale en temporale gezichtsveldrest.

Bij navraag bleek patiënte al jarenlang hydrocortison(acetaat)zalf FNA en hydrocortison(butyrat)crème rond de ogen te gebruiken in verband met eczeem, en intranasaal budesonide wegens allergie, en met het gebruik van deze medicamenten was zij ook doorgegaan nadat zij met de steroïddruppels was gestopt. Bij de laatste controle bedroeg de visus beiderzijds 0,8 en was de druk beiderzijds 12 mmHg. Thans gebruikt patiënte, naast kunsttranen en oogdrukverlagende medicatie links, nog dexamethason 1 druppel om de dag in beide ogen.

Wanneer een patiënt met een oogdrukstijging reageert op de toediening van steroïden, spreekt men van een 'steroïdresponder' – anders dan gebruikelijk is in de geneeskunde wordt hiermee het optreden van een bijwerking bedoeld en niet een beoogd therapeutisch effect. Een langdurige verhoging van de oogdruk ten gevolge hiervan leidt tot een irreversibele beschadiging van de N. opticus: steroïdglaucoom. Het klinische beeld van steroïdglaucoom lijkt sterk op dat van een primair openkamerhoekglaucoom. De vroege stadia zijn symptoomloos; de verhoogde oogdruk is – uitzonderingen daargelaten – niet te voelen en de gezichtsvelduitval begint perifeer en daarbij compenseren de ogen aanvankelijk elkaars defecten. Daardoor is er meestal reeds sprake van een moeilijk te behandelen eindstadium op het moment dat er visusklachten ontstaan. De [figuur](#) illustreert glaucomateuze papil- en gezichtsveldafwijkingen.

Hoewel de etiologische factoren voor oogdrukstijging door steroïden nog goeddeels onduidelijk zijn – men gaat ervan uit dat er sprake is van een belemmering in de kamerwateruitstroom met een verhoogde druk tot gevolg – is er wel het een en ander bekend over factoren die het ontstaan van steroïdglaucoom bevorderen. [2 11 12](#) Zo is er een verhoogd risico bij diabetes mellitus type 1, hoge myopie, reumatoïde artritis en primair openkamerhoekglaucoom. Ook het hebben van een eerstegraadsfamilielid met primair openkamerhoekglaucoom geeft een verhoogd risico op het ontstaan van steroïdglaucoom. [2 13 14](#)

Typen steroïdresponders. Steroïdresponders kunnen worden onderverdeeld in 3 groepen. De zogenaamde 'high responders' reageren met een oogdrukstijging van meer dan 15 mmHg op de toediening van steroïden of zij krijgen een oogdruk van meer dan 30 mmHg. Dit is ongeveer 4% van de bevolking. 'Moderate responders' krijgen een oogdrukstijging van 6-15 mmHg of een druk van 20-30 mmHg. Zij maken ongeveer eenderde van de bevolking uit. De laatste groep zijn de 'non-responders', die het grootste deel van de bevolking

vormen. ^{7 14 15} Bij patiënten met primair openkamerhoekglaucoom ligt de verdeling van deze respondergroepen heel anders: maar liefst 46% behoort dan tot de high responders. ¹³

Toedieningsvorm van het corticosteroid. De kans op het krijgen van glaucoom is tevens afhankelijk van de toedieningsvorm van het steroid. Het grootste risico wordt gelopen bij perioculaire injecties met depotpreparaten. Lokaal toegediende steroiden geven na de injecties het grootste risico. Het gaat daarbij met name om oogdruppels, maar ook steroiden die regelmatig op het gelaat, met name rond de ogen, worden aangebracht kunnen glaucoom veroorzaken. ^{3 10 16} Systemisch toegediende steroiden geven minder vaak een oogdrukstijging. ¹² Ook inhalatiecorticosteroiden blijken in staat te zijn de oogdruk te verhogen. ¹⁷⁻¹⁹ Naast de toedieningsvorm is ook de dosering of sterkte van het steroid van belang. Hoe sterker het steroid en hoe frequenter het gebruik, des te meer risico op glaucoom. ¹²

De oogdrukstijging treedt meestal binnen enkele weken na de start van het gebruik van lokaal toegediende steroiden op. ⁷ Deze stijging kan echter ook pas na maanden of zelfs jaren optreden, met name bij systemisch toegediende steroiden. Hoe langer het interval, des te lastiger het is een causaal verband te onderkennen: bij een patiënt die steroiden gebruikt kan tenslotte een primair openkamerhoekglaucoom ontstaan. Bij onze patiënten lijkt de relatie met steroiden wel duidelijk: glaucoom op zo'n jonge leeftijd is, bij afwezigheid van een sterke genetische predispositie, uitermate onwaarschijnlijk en bij patiënt C werd een zeer forse stijging van de oogdruk na het herstarten met de steroidoogdruppels gedocumenteerd.

Staken van kortdurend gebruikte medicatie geeft binnen 1-4 weken een oogdruk daling tot de uitgangswaarde. Bij langdurig gebruik (één tot enkele jaren) kan de oogdrukstijging echter ook irreversibel worden. ¹² Uitblijven van een drukdaling na staken van de steroidbehandeling, zoals het geval was bij onze eerste twee patiënten, is dus geen argument tegen steroidgebruik als causale factor van het glaucoom.

Invalidering. Hoewel de visus bij alledrie de patiënten bij de laatste controle goed was (0,8-1,2), had één patiënt een oog verloren (patiënt B) en de gezichtsvelduitval was van dien aard dat één van de drie (patiënt C) niet meer voldeed aan de rijbewijzeisen. Hiervoor is namelijk een minimale visus van 0,5 en een horizontaal gezichtsveld van 140° vereist. Daarbij is er ook nog het fysiologische verlies van axonen van de N. opticus gedurende de rest van het leven, waardoor het maar de vraag is of deze thans nog jonge mensen ziende het levenseinde halen. Het steroidglaucoom heeft dus een grote impact op het leven van deze veelal jonge patiënten. De vraag is derhalve of het noodzakelijk en mogelijk is een richtlijn op te stellen om in de toekomst nieuwe gevallen van steroidglaucoom te voorkomen.

PRAKTISCH ADVIES

Literatuurbevindingen. In de literatuur vonden wij één advies over de oogcontrole bij topicale oculaire steroïden.²⁰ Een oogdrukmeting vooraf zou gevolgd moeten worden door een tweede meting 2 weken na de start van de behandeling en daarna elke 2-3 weken gedurende enkele maanden en, indien de therapie dan nog gehandhaafd wordt, elke 2-3 maanden. Deze metingen zouden gedaan moeten worden door een oogarts vanwege de soms atypische presentatie van glaucoom, waarop wij later terugkomen. Wat zou het doorvoeren van een dergelijk advies voor gevolgen hebben voor de Nederlandse situatie?

Eigen berekening. Om een globale indruk te krijgen om hoeveel patiënten per jaar het ongeveer gaat, hebben wij gegevens van één huisartspraktijk (2500 patiënten) in een middelgrote plaats in het noorden des lands bekeken. Vrijwel alle bewoners van deze plaats bezoeken dezelfde apotheek. Via de apotheek werden alle patiënten geselecteerd die regelmatig, dat wil zeggen langer dan 3 maanden per jaar of meer dan 1 kuur per jaar, steroïden gebruikten. Van hen gebruikten er 97 systemisch steroïden, meestal vanwege astma dan wel chronisch obstructieve longziekte. Daarnaast kregen 16 patiënten oogdruppels of oogzalf en 169 patiënten werden behandeld met steroïdzalf, van wie 31 in het gelaat. Lang niet altijd (bij 40 patiënten) werd in het dossier van de huisarts melding van het steroïdgebruik gevonden. Na extrapolatie komen wij op ongeveer 300.000 patiënten per jaar in Nederland die regelmatig steroïden gebruiken in de ogen of in het gelaat $((16 + 31) \times 16.000.000/2500 = 300.800)$. Zelfs als deze patiënten maar 1 maal per jaar de oogarts bezoeken, levert dit per oogarts in Nederland jaarlijks zo'n 600 consulten op. Wanneer wij alle patiënten die regelmatig steroïden gebruiken, zouden willen controleren, komen wij uit op een veelvoud hiervan.

Als wij aannemen dat ongeveer 10% van de bevolking een opticusbedreigende oogdrukstijging vertoont als reactie op steroïden en dat een verhoogde oogdruk alleen optreedt bij applicatie in of om het oog, zouden er in Nederland circa 30.000 patiënten met een risico op steroïdglaucoom moeten rondlopen. Tezamen met een incidentie van glaucoom bij een verhoogde oogdruk van 20 per 1000 persoonsjaren²¹ zou dat 600 nieuwe glaucoompatiënten per jaar moeten opleveren door steroïdgebruik. Dit betekent dat een oogarts globaal eens per jaar een nieuwe patiënt met steroïdglaucoom zal zien. Dat lijkt ons een realistische schatting.

Jaarlijkse controle van risicopatiënten. Zonder meer alle patiënten die steroïden gebruiken iedere 2-3 maanden oogheelkundig controleren, zoals gesuggereerd in de literatuur,²⁰ is in ieder geval niet haalbaar. Men moet echter bedenken dat glaucomateuze schade – extreem hoge drukken daargelaten – zelden optreedt binnen enkele maanden. Bij al onze patiënten had een jaarlijkse controle al heel wat leed kunnen besparen.

Met de huidige oogheelkundige capaciteit in Nederland is een jaarlijkse controle van patiënten die een verhoogd risico lopen, dat wil zeggen die steroïden in of om de ogen gebruiken of die een positieve familieanamnese voor glaucoom hebben, misschien net te realiseren.

Alliedrie hier beschreven patiënten waren min of meer tussen wal en schip geraakt. Bij patiënt A bijvoorbeeld werden via herhaalrecepten jarenlang de steroïden opgehaald bij de apotheek zonder dat een arts of apotheker dit chronisch gebruik onderkende. Ook bij het bestuderen van de besproken huisartsgegevens (uit welke praktijk overigens geen van deze patiënten afkomstig was) viel het ons op dat van een groot aantal patiënten niet bekend was waarvoor en soms zelfs niet dat zij steroïden gebruikten. Op dit punt lijkt dus nog wel winst te halen. De huisarts zou hierin een centrale rol kunnen vervullen. Een goede berichtgeving van de specialist aan de huisarts is daarbij natuurlijk wel essentieel.

De vraag is of alle controles via de oogarts zouden moeten lopen. Immers, ook een opticien zou de oogdruk kunnen bepalen. Maar voor primair glaucoom voldoet een oogdrukmeting niet. Dit komt doordat de oogdruk bij glaucoom sterk schommelt en er ook een vorm van glaucoom bestaat, die niet zeldzaam is, waarbij de oogdruk zich binnen het statistisch normale bereik bevindt, zogenaamd normaledrukglaucoom. Zo heeft slechts ongeveer 40% van de glaucoompatiënten een verhoogde oogdruk bij een eenmalige meting.²² De hier beschreven patiënten zouden echter allen via de opticien wél bij de oogarts terecht zijn gekomen, aangezien zij een fors gestegen oogdruk hadden.

Juist gebruik van steroïden. Tot slot: de grote effectiviteit van lokale steroïden bij allergische oogaandoeningen en eczeem staat terughoudendheid bij het voorschrijven soms in de weg. De basis van de behandeling van allergische oogaandoeningen bestaat echter uit een onderhoudsbehandeling met mestcelstabiliserende of antihistaminerge oogdruppels. Exacerbaties kunnen dan kortdurend met steroïden behandeld worden. Het chronisch gebruik van steroïden is slechts voor een minderheid van de patiënten echt geïndiceerd. Voor de behandeling van eczeem in het gelaat zijn er alternatieven in de vorm van niet-steroïde topicale immuunmodulatoren, zoals tacrolimus en pimecrolimus.²³

Dames en Heren, steroïdglaucoom is een irreversibele aandoening met een symptoomloos begin en een soms dramatisch beloop. Vroege opsporing lijkt dus wenselijk, maar wordt bemoeilijkt door de relatief lage incidentie en de huidige oogheelkundige capaciteit. Toch lijkt het zinnig om diegenen die veel risico lopen tenminste jaarlijks oogheelkundig te controleren, als vervolg op een eerste controle enkele maanden na het begin van het medicatiegebruik. In de eerste plaats moet u hierbij denken aan patiënten die regelmatig in of rond de ogen steroïden gebruiken en een positieve familieanamnese voor primair

openkamerhoekglaucoom hebben. Maar ook voor patiënten die regelmatig systemisch steroïden gebruiken en een positieve familieanamnese hebben en overige patiënten die regelmatig steroïden in of rond de ogen gebruiken, is een vorm van controle geïndiceerd.

Daar waar de oogheeskundige capaciteit tekortschiet, kan een oogdrukmeting bij de opticien uitkomst bieden, maar daarmee zal een aantal patiënten onopgemerkt blijven.

Automatische herhalingsrecepten dienen vermeden te worden en een goede berichtgeving van specialist aan huisarts is van belang. Dat bevordert bij het optreden van visusklachten het tijdig onderkennen van het beeld en voorkomt vertraging bij de arts. Bij patiënten met primair openkamerhoekglaucoom dienen steroïden in of om de ogen niet zonder overleg met de behandelend oogarts voorgeschreven te worden en de oogarts dient geïnformeerd te worden over voorgeschreven systemische steroïden.

Met alle patiënten die regelmatig steroïden gebruiken, van welke aard ook, zou men kunnen afspreken dat zij bij visusklachten op korte termijn door een oogarts dienen te worden gezien.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 2 augustus 2005

Literatuur

- 1 Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002;96:23-43.
- 2 McGhee ChNJ, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids, benefits and risks. *Drug Saf.* 2002;25:33-55.
- 3 Voorst Vader PC van, Coevorden AM van, Coenraads PJ, Wijdh RHJ, Polak BCP. Atopisch eczeem en cataract. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.* 2004;14:27-9.
- 4 Clark AF. Steroids, ocular hypertension and glaucoma. *J Glaucoma.* 1995;4:354-69.
- 5 Cubey RB. Glaucoma following the application of corticosteroid to the skin of the eyelids. *Br J Dermatol.* 1976;95:207-8.
- 6 Eisenlohr JE. Glaucoma following the prolonged use of topical steroid medication to the eyelids. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:878-81.

- 7 Francois J. Corticosteroid glaucoma. *Ann Ophthalmol.* 1977;9:1075-80.
- 8 Miller SJ. Steroid glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1965;85:289-94.
- 9 Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. The effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol.* 1963;70:482-91.
- 10 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijnen dermatocorticosteroïden. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2001.
- 11 Weinreb RN, Bloom E, Baxter JD, Alvarado J, Lan N, O'Donnell J, et al. Detection of glucocorticoid receptors in cultured human trabecular cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;21:403-7.
- 12 Shields MB. *Textbook of glaucoma.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
- 13 Armaly MF. Inheritance of dexamethasone hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1967;77:747-51.
- 14 Becker B, Hahn KA. Topical corticosteroids and heredity in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1964;57:543-51.
- 15 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;26:187-97.
- 16 Sahni D, Darley CR, Hawk JL. Glaucoma induced by periorbital topical steroid use – a rare complication. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:617-9.
- 17 Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA.* 1997;277:722-7.
- 18 Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology.* 1999;106:2301-6.
- 19 Opatowsky I, Feldman RM, Gross R, Feldman ST. Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. *Ophthalmology.* 1995;102:177-9.
- 20 Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatol Clin.* 1992;10:505-12.

- 21 Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701-13.
- 22 Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Javitt J, Witt K, Sommer A. Automated suprathreshold screening for glaucoma: the Baltimore Eye Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:3271-7.
- 23 Bruin-Weller MS de, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Topicale immunosuppressiva zoals tacrolimus en pimecrolimus bij de behandeling van constitutioneel eczeem. [Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149:1096-100.](#)