



Maria Hovlykke



Jesper Hjortdal



Anders Ivarsen

Øjenafdelingen, Aarhus Universitetshospital

Corneale perforationer i relation til lokal steroidbehandling

Lokale steroider anvendes i behandlingen af et bredt spektrum af inflammatoriske øjensygdomme, hvor steroider har en veldokumenteret effekt. Men bruges præparaterne ved inflammatoriske tilstande i cornea med samtidig epiteldefekt, kan der opstå spontane perforationer.

Formål og metode

Vi har på Øjenafdelingen i Aarhus fundet frem til patienter, der i perioden januar 2010 til og med marts 2013 har haft spontan cornea perforation, og undersøgt lokalsteroiders betydning for disse. Patienterne er fundet ved at bruge søgeordene "perforatio corneae" og "oversynning af hornhinde med amnionhinde" i afdelingens e-journaler, og udelukke traumatiske perforationer. Information om forudgående behandling er også indhentet fra de henvisende øjenafdelinger og praktiserende øjnlæger.

Resultater

I den treårige periode blev der henvist i alt 54 patienter med corneale perforationer på baggrund af infektiøse eller non-infektiøse inflammatoriske tilstande. Journalgennemgangen viste, at 33 perforationer var

opstået efter en periode med intensiv lokal steroidbehandling, hvor der var epiteldefekt eller tydelig epitelderangring. Fordelingen af disse i forhold til diagnose er vist i Tabel 1:

Gennemgang af flere årtiers litteratur

Steroiders rolle i behandling af keratit har på grund af deres hæmning af corneas immunreaktion og /-forsvar været diskuteret i årtier ^(1,4).

Tabel 1: Antal patienter med corneale perforationer i relation til lokal steroid behandling fordelt på diagnose:

Mikrobielle keratitter	Antal patienter
Bakterielle	4 (8 ¹⁾)
Herpetiske	10 ¹⁾
Acanthamoeba	2 ¹⁾
Non-infektiøse inflammatoriske tilstande i cornea	
Sterile keratitter	4
Lukkedefekt / abrasio	3
Cicatriciel Pemphigus	3 + 2
+ Stevens-Johnson Syndrom	2 ²⁾
Graft-vs-Host (GVH)	3
Øvrige	
TOTAL	33

¹⁾ 1 med bakteriel superinfektion, ²⁾ 2 med bakteriel superinfektion

²⁾ 8 inkl. 4 patienter med bakteriel superinfektion

Argumenter for brug af steroider er, at risikoen for synsnedsættelse på grund af ardannelse nedsættes ved at dæmpe det inflammatoriske respons i cornea.

Bakterielle keratitter

I år 2000 blev de seneste 50 års studier, der evaluerede steroiders behandlingseffekt ved bakterielle keratitter, gennemgået (1,2). Anvendelse af lokalt steroid før verificering af det mikrobielle agens eller før opstart af antibiotika medførte en markant øget risiko for ulcus. Risikoen for efterfølgende behandlingssvigt eller infektiøse komplikationer var også større. Steroid tillagt efter opstart af antibiotika havde ingen effekt på fx antal af bakterier, grad af inflammation, heling, visus eller komplikationsfrekvens (udfaldet varierede imellem de forskellige studier). To nylige randomiserede studier har også vist, at kombinationsterapi med steroid og antibiotika ikke har nogen gavnlige effekt i behandling af bakterielle ulcera; andelen af komplikationer var ens for både interventions- og kontrolgruppe (3,4). Det største af de to studier viste desuden, at re-epitelialiseringen foregik meget langsommere i steroidgruppen.

Fordi man ikke har påvist nogen betydende gevinst af supplerende corticosteroid til antibiotisk behandling af bakterielle keratitter, anbefales dette som udgangspunkt ikke. Undtaget er marginal keratit som følge af stafylokok-induceret inflammation (5).

Herpetiske keratitter

Corneas epitel understøtter vækst af Herpes Simplex Virus type 1 (HSV-1) (6). Hos ubehandlede katte har man observeret epiteliale læsioner ved primære HSV-infektioner, der udviklede sig stromalt med ulcerationer, ødem og dybe vaskularisationer ved injektion af steroid.

Stromal involvering opstod kun, hvis værtens immunforsvar over for HSV var svækket. Omvendt har et stort randomiseret studie vist, at steroider til behandling af en eksisterende stromal herpetisk keratit reducerer risikoen for persisterende eller progressiv stromal keratouveit samt sygdomsvarigheden betydeligt; der blev ikke observeret betydende bivirkninger af steroid (7).

Det er velbeskrevet, at det inflammatoriske respons ved stromal keratit er lokaliseret til stromaet. Ved den dendritiske form repliceres HSV-genomet i epitelet (6), og det er veldokumenteret, at steroid fremmer denne virusreplikation. Derfor er lokal steroid indiceret ved stromal HSV-keratit, men kontraindiceret ved epiteliel HSV-keratit.

Acanthamoeba keratitter (AK)

Acanthamoebens livscyklus består af trophozoit- og cyststadier. Da cyststadiet sikrer overlevelsen i cornea, skal midler mod AK have en cystocid aktivitet. Det krav honoreres bedst af biguanider (8,9).

Det er både vist, at behandling af acanthamoebecyster med steroid inducerer trophozoitvækst og -proliferation, og at steroidbehandlede acanthamoebes har en øget cytopatologisk indvirkning på corneas epitel sammenlignet med ubehandlede (10). Da trophozoiternes menes at ernæres af keratocytter og findes i epitelet ved AK (9), er lokal steroid kontraindiceret i behandlingen af AK i aktiv fase.

Svampe keratitter

Okulære svampeinfektioner forårsages oftest af gærsvampene candida albicans, cryptococcus neoformans og rhinosporidium eller skimmelsvampe i fusarium- eller aspergillusfamilien (5). Candidiasis opstår især ved nedsat immunforsvar, men ses også under antibiotisk behandling af bakterielle infektioner, hvor

candida endda kan opformeres (11). Man har påvist disse risikofaktorer for udvikling af keratomykoser: Candida ses især hos patienter med okulære overflade-sygdomme i lokal steroidbehandling eller hos tidligere corneatransplanterede, mens skimmelsvampe oftest ses hos kontaktlinsebrugere og patienter med tidligere okulære traumer (12,13).

Forsøg, hvor steroid er injiceret i kaniner med keratomykose, har vist et betydeligt øget inflammatorisk respons i cornea sammenlignet med ubehandlede kaniner (14). Det er også observeret, at værternes neutrofile celler ikke kan tilintetgøre svampehyfer hos kaniner med lokalt steroidbehandlet keratomykose (15). Derfor er lokal steroid kontraindiceret ved keratomykoser (16).

Regenerative processer i cornea forløber fasisk

Ophelingen af en corneal epiteldefekt forløber fasisk (17): Først migrerer epitelceller over defekten, så genoprettes tykkelsen ved celledeling. Cellerne forankres nu til basalmembranen og remodeleres til slut, så den normale struktur genetableres. Processen kræver foruden en intakt basalmembran og vitamin A, normal tårefilm samt intakt sensorisk innervation.

Stromale defekters opheling sker også fasisk (17): Først fjernes abnormt væv bl.a. af makrofager. Så lukkes defekten af kollagen og proteoglykan (PG). Det danner et ar, der remodeleres for at blive klarere. Arvævet opnår dog aldrig samme transparens eller styrke som normalt stromalt corneavæv.

Steroids anti-inflammatoriske aktivitet kan medføre perforation og steroid påvirker epitelet

Groft forenklet hæmmer steroider følgende elementer i det inflammatoriske respons: 1) karpermeabilitet 2)

granulocyt- og makrofagfunktion 3) produktion af fx PG og kollagen (18).

Ved at nedsætte karpermeabiliteten nedsætter steroider også transporten til skadestedet af fx antimikrobielle- og immunoprotektive faktorer (18). Ved at hæmme syntesen af PG og kollagen nedsætter steroider arvævet i forvejen nedsatte styrke, med risiko for udtynding og perforation.

Lokale steroider har også en koncentrationsafhængig påvirkning af epitelcellernes morfologi. Konserveringsholdige midler hæmmer epitelets migration over defekter, uanset koncentration (19).

Aktuelle behandlingsvejledninger for inflammatoriske tilstande på Øjenafdelingen i Aarhus

Øjenafdelingen i Aarhus har udarbejdet kliniske retningslinjer for behandling af inflammatoriske tilstande i cornea, se Tabel 2. Fælles er, at der *bør* være epiteldække før eventuel steroid *overvejes*.

Gives der steroid ved infektiøse tilstande, bør dette *altid* gøres under antibiotikadække. Behandlingen med antimikrobielle midler bør fortsætte to uger *efter*, at epitelet er helet; ved svampeinfektioner dog mindst to måneder og ved AK mindst seks måneder.

Hos kontaktlinsebrugere, seponer

res kontaktlinserne under pågående behandling og cirka en måned frem efter ophælet epiteldefekt, da det kan tage 4-6 uger, før epitelets fulde styrke er genvundet (20).

Den primære behandling af mikrobielle keratitter er lokalt anvendte bredspektrede antibiotika, der fortsættes ved observeret klinisk fremgang. Man skifter således kun behandlingsregime i henhold til podningsvar, hvis et initialt klinisk respons udebliver.

Anbefalinger

Diagnostiske overvejelser og prøvetagning

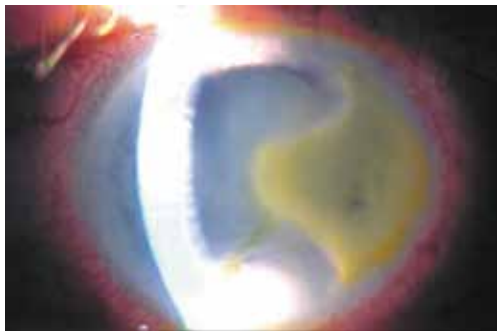
Korrekt behandling af inflammato-

Tabel 2: Behandlingsvejledninger for corneale inflammatoriske tilstande, Øjenafdelingen i Aarhus

Diagnose / ætiologi	generisk præparat/præparatgruppe
Mikrobiel keratit	
¹⁾	fluorquinolon & chloramfenicol
²⁾ Stafylokokker	cefuroxim / fluorquinolon / (evt. vancomycin)
- Marginal keratit	fluorquinolon & glukokortikoid
²⁾ Streptokokker	G-penicillin / (evt. vancomycin)
²⁾ Pseudomonas	aminoglykosid & fluorquinolon
²⁾ Enterobakterier og Moraxella	aminoglykosid
²⁾ Mycobakterier	amikacin / fluorquinolon
Non-bakteriel keratit	
Chlamydia	azithromycin (systemisk) & chloramfenicol
Gærsvamp	fluconazol (også systemisk)
Skimmelsvamp	amphotericin B & voriconazol (systemisk)
Acanthamoeba	biguanid & propamidin
HSV- / Zoster keratit	
Dendritika og Herpetisk uveitis	acyclovir (lokalt)
Stromal	acyclovir (lokalt & systemisk) & glukokortikoid
Disciform	acyclovir (lokalt) & glukokortikoid
Non-infektiøs, steril, keratit	
Sekundært til kontaktlinser	glukokortikoid (overvejes)
Primært (fx Moorens) / Sekundært (fx rheumatisk sygdom)	glukokortikoid (systemisk) / doxycyclin (systemisk) (overvejes)

¹⁾ Initial behandling ved klinisk mistanke. Systemisk antibiotika gives kun ved skleral affektion og infektion med Neisseria gonorrhoea og Neisseria meningitis. Eventuelt kan moxifloxacin øjendråber anvendes som monoterapi.

²⁾ Behandling ved positiv identifikation og manglende primær effekt



Cornealt ødem, epiteldefekt og ulceration: Topikal steroidbehandlet positiv HSV-1 keratitis



Centralt descemetocele: Topikal steroidbehandlet abrasio, negativ podning

riske tilstande i cornea hviler på en korrekt diagnose; endelig diagnose forudsætter positive podnings- og dyrkningsvar, som kræver podning – før opstart af behandling – for minimum bakterier, svampe og vira. Negativt prøvesvar kan være falsk negativt, og er der ikke klinisk fremgang på initialt iværksat terapi, skal differentialdiagnoser overvejes, fx non-infektiøst "melting ulcer", mycobakterier eller acanthamoebier (21). Podning bør også gentages efter mindst et døgn behandlingspause. Da keratomyocoser kan udvikle sig ved brug af steroider eller antibiotika, bør dette overvejes ved enhver vedvarende corneal ulceration til trods for opstartet behandling (16). Svampe- og specielt AK skal også have i mente ved kontaktlinsebrugere (22).

Rejses mistanken, anbefales henvisning til konfokal mikroskopi eller corneabiopsi, men endelig diagnose stilles ved påvisning af amoebens DNA ved PCR (22,23).

Infektiøse og non-infektiøse tilstande

Overvejes ekstra steroid – imod anbefaling – til antibiotisk behandling af bakterielle keratitter, skal der mindst være observeret to døgn klinisk fremgang, da dette tidsrum tillader vurdering af den initiale effekt, og lokale steroider vides at kunne maskere purulente okulære infektioner (16). Som anført, er lokal

steroid kontraindiceret ved epiteliel herpetisk-, svampe- og acanthamoebkeratitis. Ved stromal herpetisk keratitis med intakt epitel, kan lokal steroid anvendes.

Ved non-infektiøse tilstande kan lokal steroid overvejes, men altid i lavest mulige dosis på grund af den koncentrationsafhængige epiteliotoksiske påvirkning. Konserveringsmidler bør undgås, især benzalkoniumchlorid (BAK), der kan give toksisk ulcerativ keratopati (5); BAK findes ikke i ultracortenol salve. Da steroid kan fremkalde tørre øjne og corneaerosioner (16), bør man være specielt afholdende med lokal steroid ved disse tilstande, hvor helingen i forvejen er kompromitteret. Det gælder også for sygdomme, der forårsager udtynding (16), da steroider blandt andet netop hæmmer kollagensyntesen.

Systemisk inflammatoriske tilstande kan kræve systemisk immunosuppressiv behandling

Fællestrækkene for Stevens-Johnson Syndrom (SJS), Cicatriciel Pemphigus og Rosacea er systemisk og okulær inflammation med prædilektion for hud og slimhinder, herunder conjunctiva. Foruden lokal steroid, har man derfor foreslået systemisk immunosuppressiv og -modulerende behandling af disse lidelser. Flere studier har vist gode resultater ved SJS med kort tids anvendelse af høj-

dosis intravenøs steroid (Puls Steroid Terapi) (24,25), som skal iværksættes tidligt, så følger tilstande, herunder corneale epiteldefekter – og ulcerationer, ar- og symblefarondannelse, kan forebygges. Anbefalingerne for initial behandling af Cicatriciel Pemphigus er også systemisk steroid, mens immunmodulerende terapi med fx cyclofosamid, er forbeholdt sværere tilfælde. Dette forbehold gælder også for Rosacea og GVH, hvor udtalt sygdomsaktivitet anbefales behandlet med tetracyklin eller erytromycin, henholdsvis cyclosporin eller tacrolimus (5,26).

Epiteldefekter ved non-infektiøse inflammatoriske tilstande bør primært forebygges, men vedvarer tilstandene, findes der gode alternativer til lokal steroid

Da reepitalisering blandt andet kræver en normal tårefilm, anbefales der primært konserveringsfrie viskøse øjensalver og -dråber, eventuelt punktale plugs, ved ovennævnte tilstande (5).

Er der vedvarende epiteldefekt, kan serumdråber overvejes. De indeholder vækstfaktorer og vitamin A, som fremmer epitelets regenerering (27) og giver en øget reepitalisering i forhold til viskøse øjendråber; både ved defekter opstået på grund af inflammation og forstyrret sensorisk innervation (28,29).

I behandlingsrefraktære tilfælde

kan amnionhindetransplantation (AHT) overvejes, da hinden indeholder vækstfaktorer, som fremmer heling af epitel og ulcera samt anti-inflammatoriske og anti-angiogene faktorer (30,31). AHT kan også anvendes i den akutte fase af SJS og Toksisk Epidermal Nekrolyse (TEN), hvorved komplikationer forebygges (32,33).

Overvejes behandling med serumdråber eller AHT, bør patienten henvises til en øjenafdeling, der varetager disse specialiserede opgaver.

Opgørelsen over perforationer fra Øjenafdelingen på Aarhus Universitetshospital tyder på at lokal steroid anvendes for hyppigt ved inflammatoriske tilstande i hornhinden og understøtter anbefalingerne

Aarhus Øjenafdelings opgørelse over de corneale perforationer, der var relaterede til infektiøse og non-infekti-

øse inflammatoriske tilstande, viste, at lokal steroid var brugt hos ca. 2/3 af tilfældene. Det mener vi, sammenholdt med ovenstående gennemgang, understreger, at lokal steroid oftest bør undlades ved behandling af keratit eller doseres forsigtig under nøje observation.

Opgørelsen viste også, at steroid (alene: 55% / kombineret med antibiotika: 45%) var opstartet, før det mikrobiologiske agens var identificeret hos over 80% af patienterne (data ikke vist). Dette understreger, hvor vigtig en initial diagnose er, hvis behandling med lokal steroid overvejes.

Selvom der kunne observeres tiltagende corneal udtynding, ulcusdannelse eller tiltagende epiteldefekt, fortsatte den lokale steroidbehandling hos mange af de patienter, der endte med en perforeret hornhinde. Når den kliniske fremgang skal vur-

deres, bør man derfor være specielt opmærksom på udvikling af tiltagende stromal ulceration.

I 94% af de steroid-relaterede perforationer, var der beskrevet epiteldefekt. Denne erfaring understøtter anbefalingen af at udvise forsigtighed i anvendelse af lokal steroid ved epiteldefekter i relation til inflammatoriske tilstande. ■

Referencer: www.oftalmolog.com

Øjenklinik, Rønne

Vores dejlige øjenklinik i Rønne på Bornholm er til salg!
Ring 56 97 00 65 aften eller
22 90 26 54 og hør mere.

Øjenlægerne
Jane & Sven Sparholt