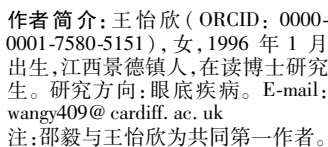
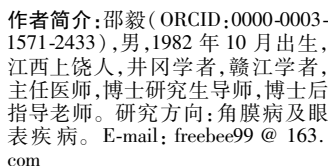


【述评】

邵毅 王怡欣 漆怡晨



作者单位:330006 江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科(邵毅,漆怡晨);CF244HQ 威尔士卡迪夫市,卡迪夫大学眼科学与视觉科学系(王怡欣)

本次共识总结提出,玻璃体内皮质类固醇植入物的使用可能会引起 DME 患者的继发性高眼压,如果患者有高眼压既往史,则其眼压升高的风险会更大。因此,所有接受玻璃体内皮质类固醇植入物治疗的患者都应警惕相关并发症发生的潜在风险。为满足现阶段使用植入物进行的 DME 治疗,有必要对

现有的指南进行完善和更新,重点关注 DME 患者的眼压升高问题,以便于进行后续的治疗和干预^[1]。

1.2 基于研究进展的共识内容更新 近年来,皮质类固醇植入物的推广使用促进了相关研究的推进。如有研究发现,患者眼压升高至 >20 mmHg 可能是使用 FA 或 DEX 植入物 2 个月后异常症状的最终显著表现^[9]。这表明,使用植入物后的副作用并不仅有高血压这一唯一表现,而是由更多未经发现或证明的复杂变化组成,如眼压大幅度上升等。因此,使用之前的评判标准可能不足以满足对患者眼压监控和管理的需求。所以,为实现对不同患者个体的准确预测和满足患者预后处理需要,本次共识在 2016 年共识的基础上提出了以下更新内容^[10]: (1) 加强对最易发生眼压升高的患者(基线眼压 ≥ 22 mmHg 或有高血压既往史者)的监测; (2) 加强对眼压较基线升高幅度 ≥ 10 mmHg 的患者的监测; (3) 明确监测时间; (4) 降低视网膜病专家开具降眼压药物的约束标准,并给予视网膜病专家将患者转诊至青光眼病专家的权限; (5) 为眼压超过 25 mmHg 的患者提供更为清晰的分步引入治疗方法; (6) 将眼压监测纳入动态反馈机制,使得治疗指南可以根据最新的眼压测量值不断更新调整。

2 植入前注意事项

2.1 针对危险人群的注意事项 目前,皮质类固醇诱导眼压升高的机制尚不完全清楚。有假说认为,皮质类固醇会抑制小梁网的活动,造成物质沉积增多而导致房水的流出障碍,从而引起了眼压的升高^[11-15]。现阶段已确定易发生植入后眼压升高的患者类型为有高血压既往史的患者和患有青光眼的患者^[16-19]。有研究发现,大约 40% 的普通患者在局部使用 $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ DEX 4~6 周后发生继发性高血压,而在原发性开角型青光眼或正常眼压性青光眼中,这一比例接近于 100%^[20-21]。然而根据相关文献报道^[3,22],已有青光眼患者成功接受了玻璃体内植入皮质类固醇植入物的治疗。此外,在接受类固醇植入物治疗后,大多数高血压患者只需要通过使用一到两种降眼压药物来控制眼压^[23],只有少数患者需要接受进一步的激光或手术治疗。

由此得出,青光眼患者使用皮质类固醇植入物进行 DME 治疗的安全性已有一定保障,但患者仍有植入后眼压升高的风险。作为青光眼发病和进展的重要危险因素^[24],眼压的升高可能会导致患者病情的加重。所以在青光眼患者进行玻璃体内植入皮质类固醇植入物治疗前,眼科医生应对患者是否可以采用这种治疗方式进行谨慎判断。

当青光眼患者已确定使用玻璃体内植入物进行治疗时,医生需在植入前对患者的病情进行充分了解,以便于对治疗过程中可能出现的问题进行预测,并提前制定相关解决方案。必要时,就诊医生还可

与青光眼病专家进行沟通交流,以确保将患者的治疗风险降至最低^[10]。

2.2 针对普通人群的注意事项

2.2.1 易引起植入后高眼压的风险因素 除青光眼患者外,易引起植入后高眼压的风险因素有: (1) 接受过或目前正在接受降眼压治疗; (2) 相对较高的基线眼压; (3) 近视; (4) 眼轴长度短; (5) 1 型糖尿病; (6) 相对低的年龄; (7) 拉丁裔或南亚裔人种; (8) 植入物植入位置靠前^[10]。对于具有以上特征的患者,应当在植入前告知风险并做出相应预测,适当提高监测标准和增加监测频率,制定适合的治疗方案,以面对可能出现的突发情况。

针对不易发生高血压的普通患者,本次共识提出了以下标准用于判断患者是否需要进行一定程度的眼压监测: (1) 基线眼压 ≥ 22 mmHg (欧洲青光眼协会规定的高眼压标准); (2) 有眼压 ≥ 22 mmHg 的既往史或眼压上升幅度 ≥ 10 mmHg; (3) 接受过或当前正在接受降眼压治疗^[10]。

虽然普通患者群体玻璃体内植入皮质类固醇植入物后眼压升高的风险较小,但从安全的角度来看,亦应提前对可能出现的各种情况进行预测,考虑是否对患者进行更为密切的监测和额外的干预,此外还应根据实际情况,如患者的经济情况,决定是否对低风险患者进行较低水平的监测。

2.2.2 继发性高血压诱导青光眼 在正式进行治疗之前患者应当知晓植入后的相关风险,而在可能发生的各种并发症中,最为常见的是青光眼。玻璃体内使用皮质类固醇导致的眼压升高被称为类固醇诱导性高血压,如果患者眼压大幅度升高,在无人为干预的情况下可能会发展为类固醇诱导性青光眼^[25]。

类固醇诱导性青光眼是一种开角型青光眼。皮质类固醇会影响玻璃体的代谢途径,其中的某些途径可能参与了类固醇诱导性青光眼的发病机制^[26]。也有研究发现,类固醇诱导性青光眼可能与环境因素和基因位点相互作用有关^[27]。

类固醇诱导的眼压升高可发生在任何年龄阶段,为了防止患者病情进一步恶化,应加强对患者植入后眼压的监测,并在患者眼压开始出现升高趋势时就加以干预。若患者情况出现恶化,需考虑使用抗青光眼药物或进行手术治疗^[16]。

3 植入后眼压监测方案

3.1 定期眼压监测与随访 眼压水平和眼压变化趋势可能是后续高血压发展的重要预测指标,而植入 1 个月后的眼压监测评估对患者的后续治疗至关重要,在患者后续眼压升高的风险预测方面也具有重要价值^[28]。然而,虽然植入后 1 个月是眼压监测的关键时间点,但眼压升高的现象可能在植入期间的任何时间发生,而不仅仅是进行植入后眼压监测

的几周或几个月。

据报道,使用 FA 植入物后首次观察到眼压 > 25 mmHg 的现象出现在植入后 $(418 \pm 324) \text{ d}^{[29]}$, 这种时间上的广泛范围说明了在植入后定期监测眼压的必要性。另外,在使用 DEX 植入物治疗的整个过程中保持定期的眼压监测同样十分重要,因为在使用 DEX 植入物的葡萄膜炎或视网膜静脉阻塞患者中,需要进行青光眼手术的患者比例呈上升趋势^[30]。

因此,不能因患者眼压在治疗早期无升高现象就排除了以后发生的风险,在制定眼压监测计划时应进行全面考虑,定期监测,以实现眼压的有效控制和管理。所以本次共识强调了对眼压及时检查的重要性,并对植入后的定期眼压监测时间提出了要求,即应在植入后 2 ~ 7 d、植入后 1 个月和植入后 2 ~ 3 个月对患者进行眼压的监测与评估。

本次共识针对患者是否易发生类固醇诱导性高眼压,即基线眼压是否大于 22 mmHg 或有无高眼压既往史的前提条件提出了两种算法,每种算法都对患者进行了分类,强调实时监测和定期随访的重要性。通过患者的眼压水平和相对于基线眼压的变化程度,本次共识将患者分为了低风险组、中风险组和高风险组,即为:(1)若患者基线眼压 < 22 mmHg 且无高眼压既往史,则根据植入后 2 ~ 7 d 眼压将患者按照以下标准进行分组:①若眼压 < 22 mmHg,则归为低风险组;②若眼压为 22 ~ 25 mmHg 且较基线眼压的升高幅度 < 10 mmHg,则归为中风险组;③若眼压 > 25 mmHg 或眼压较基线眼压的升高幅度 $\geq 10 \text{ mmHg}$,则归为高风险组。(2)若患者基线眼压 $\geq 22 \text{ mmHg}$ 或有高眼压既往史,则根据植入术后 2 ~ 7 d 眼压及是否正在接受降眼压治疗,将患者按照以下标准进行分组:①正在接受降眼压治疗的患者,若眼压 < 22 mmHg,则归为中风险组;若眼压 $\geq 22 \text{ mmHg}$,则归为高风险组。②当前未进行降眼压治疗的患者,若眼压 $\leq 25 \text{ mmHg}$ 且较基线眼压的升高幅度 < 10 mmHg,则归为中风险组;若眼压 > 25 mmHg 或较基线眼压的升高幅度 $\geq 10 \text{ mmHg}$,则归为高风险组。

本次共识针对不同组别患者提出了合适的眼压监测和管理标准的方案。中风险组或高风险组的所有患者都应该进行至少一次的视野记录。此外,本次共识建议中风险组或高风险组的患者对视神经头部和视网膜神经纤维层进行成像检查。在中风险组中,如果患者眼压升高即视为眼压不稳定,则应每 3 个月重复检查一次;如果患者眼压无升高即视为眼压稳定,则应每 6 个月重复检查一次。而在高危人群中,应每 3 个月进行一次成像检查。若患者所属组别不发生变化,则此后的眼压监测频率取决于患者所属的风险组别:低风险组每 3 个月一次,中风险组患者的监测频率由视网膜病专家决定,高风险组患者的监测频率由青光眼病专家决定^[10]。

3.2 动态监测与风险再评估 本次共识中,每个风

险组别患者根据自身符合的监测和干预标准拥有不同的监测和治疗建议,在随后的每次眼压检查中,应根据患者最新的眼压监测值对其眼压升高相关风险进行重新评估和重新分组。因此,如果患者的眼压在植入后的随访期间上升或下降,那么患者的风险组别也可能发生改变。对于风险再评估之后组别改变的患者,应对其治疗方案和眼压监测标准进行相应的修改和调整,以保证患者的治疗效果。

关于降眼压治疗方面,低风险组中,如果患者眼压保持在 22 mmHg 以下,则无需进行降眼压的治疗,但在植入物的使用期间内应至少每季度进行一次眼压监测;中风险组中,患者由视网膜病专家或青光眼病专家决定是否进行降眼压治疗;高风险组中,患者通常需要进行降眼压治疗,如果在 1 ~ 2 周内只进行一次治疗的效果不良,则患者的治疗次数应增加至两次;若在接下来的 1 ~ 2 周内,患者眼压无法维持在 25 mmHg 以下,那么患者需要被转诊至青光眼病专家处进行治疗^[10]。

4 总结与展望

玻璃体内皮质类固醇植入是治疗 DME 的有效方法,而 DEX 植入仍是治疗玻璃体切割术后黄斑水肿患者的唯一方法;FA 植入治疗 DME 具有良好耐受性,并且长达 36 个月的作用时间为其提供了有别于其他疗法的优势^[31]。但是,采用玻璃体内皮质类固醇植入治疗后,继发性眼压升高仍然是目前不容忽视的问题,大多数患者的植入后副作用在类固醇诱导性青光眼出现后才被诊断出来^[25],所以有关植入后眼压监测和管理的指南十分必要。本次共识为皮质类固醇植入物的临床使用提供了规范标准,并辅助眼科医生进行相应判断和诊疗。

由于不同种族个体之间存在差异性,欧洲的共识并不能完全适用于亚洲人群。有研究表明,DEX 植入后需要长期使用降眼压药物或进行手术干预的高眼压患者在亚洲群体的发生率明显低于研究报道中西方群体的发生率^[32]。所以我国患者在应用皮质类固醇植入物进行治疗时,应结合实际情况具体分析,同时收集亚洲患者数据并进行研究分析,以推出适合亚洲人群的指南。

皮质类固醇植入物的推广应用为相关研究提供了更多的实验及临床数据,研究的深入和技术的提高为疗效及安全性更好的产品研发提供了可能性,而随着对 DME 和类固醇诱导性高眼压发病机制的进一步研究,相信在不久后的将来会有更合适有效的指南供人们参考使用。

参考文献

[1] KIDDEE W, TROPE G E, SHENG L A, SMITH M, STRUNGARU M, BUYS Y M. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2013, 58 (4): 291-310.

- [2] CAMPOCHIARO P A, BROWN D M, PEARSON A, CHEN S, BOYER D, RUIZ-MORENO J, *et al.* Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (10): 2125-2132.
- [3] AUGUSTIN A J, BOPP S, FECHNER M, HOLZ F, SANDNER D, WINKGEN A M, *et al.* Three-year results from the Retro-I-DEAL study: real-world data from diabetic macular edema (DME) patients treated with ILUVIEN® (0.19 mg fluocinolone acetonide implant) [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2020, 30 (2): 382-391.
- [4] BOYER D S, YOON Y H, BELFORT R, BANDELLO F, MATURI R K, AUGUSTIN A J, *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (10): 1904-1914.
- [5] ARRIGO A, ARAGONA E, CAPONE L, DI BIASE C, LATTANZIO R, BANDELLO F. Intraocular pressure changes are predictive of ocular hypertension onset after fluocinolone acetonide implant: significant cutoffs and the role of previous DEX implant [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 725349.
- [6] GOÑI F J, STALMANS I, DENIS P, NORDMANN J P, TAYLOR S, DIESTELHORST M, *et al.* Elevated intraocular pressure after intravitreal steroid injection in diabetic macular edema: monitoring and management [J]. *Ophthalmol Ther*, 2016, 5 (1): 47-61.
- [7] ZARRANZ-VENTURA J, SALA-PUIGDOLLERS A, VELAZQUEZ-VILLORIA D, FIGUERAS-ROCA M, COPETE S, DISTEFANO L, *et al.* Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (1): e0209997.
- [8] ZUR D, IGLICKI M, LOEWENSTEIN A. The role of steroids in the management of diabetic macular edema [J]. *Ophthalmic Res*, 2019, 62 (4): 231-236.
- [9] FALLICO M, MAUGERI A, LOTERY A, LONGO A, BONFIGLIO V, RUSSO A, *et al.* Fluocinolone acetonide vitreous insert for chronic diabetic macular oedema: a systematic review with meta-analysis of real-world experience [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 4800.
- [10] GOÑI F J, BARTON K, DIAS J A, DIESTELHORST M, GARCIA-FELJO J, HOMMER A, *et al.* Intravitreal corticosteroid implantation in diabetic macular edema: updated European consensus guidance on monitoring and managing intraocular pressure [J]. *Ophthalmol Ther*, 2022, 11 (1): 15-34.
- [11] YEMANYI F, YEMANYI F, BAIDOURI H, BURNS A R, RA-GHUNATHAN V. Dexamethasone and glucocorticoid-induced matrix temporally modulate key integrins, caveolins, contractility, and stiffness in human trabecular meshwork cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61 (13): 16.
- [12] KUBOTA T, OKABE H, HISATOMI T, YAMAKIRI K, SAKAMOTO T, TAWARA A. Ultrastructure of the trabecular meshwork in secondary glaucoma eyes after intravitreal triamcinolone acetonide [J]. *J Glaucoma*, 2006, 15 (2): 117-119.
- [13] JOHNSON D, GOTTANKA J, FLÜGEL C, HOFFMANN F, FUTA R, LÜTJEN-DRECOLL E. Ultrastructural changes in the trabecular meshwork of human eyes treated with corticosteroids [J]. *Arch Ophthalmol*, 1997, 115 (3): 375-383.
- [14] STEELY H T, BROWDER S L, JULIAN M B, MIGGANS S T, WILSON K L, CLARK A F. The effects of dexamethasone on fibronectin expression in cultured human trabecular meshwork cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992, 33 (7): 2242-2250.
- [15] ROHEN J W, LINNÉR E, WITMER R. Electron microscopic studies on the trabecular meshwork in two cases of corticosteroid-glaucoma [J]. *Exp Eye Res*, 1973, 17 (1): 19-31.
- [16] PHULKE S, KAUSHIK S, KAUR S, PANDAV S S. Steroid-induced glaucoma: an avoidable irreversible blindness [J]. *J Curr Glaucoma Pract*, 2017, 11 (2): 67-72.
- [17] VIÉ A L, KODJIKIAN L, MALCLÈS A, AGARD E, VOIRIN N, EL C H, *et al.* Tolerance of intravitreal dexamethasone implants in patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma [J]. *Retina*, 2017, 37 (1): 173-178.
- [18] MAZZARELLA S, MATEO C, FREIXES S, BURES J A, RIOS J, NAVARRO R, *et al.* Effect of intravitreal injection of dexamethasone 0.7 mg (Ozurdex®) on intraocular pressure in patients with macular edema [J]. *Ophthalmic Res*, 2015, 54 (3): 143-149.
- [19] VASCONCELOS-SANTOS D V, NEHEMY P G, SCHACHAT A P, NEHEMY M B. Secondary ocular hypertension after intravitreal injection of 4 mg of triamcinolone acetonide: incidence and risk factors [J]. *Retina*, 2008, 28 (4): 573-580.
- [20] ARMALY M F. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. II. The effect of dexamethasone in the glaucomatous eye [J]. *Arch Ophthalmol*, 1963, 70: 492-499.
- [21] ARMALY M F. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. The effect of dexamethasone in the normal eye [J]. *Arch Ophthalmol*, 1963, 70: 482-491.
- [22] MALCLÈS A, DOT C, VOIRIN N, VIÉ A L, AGARD E, BELLOCQ D, *et al.* Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX); the SAFODEX study. Incidence and risk factors of ocular hypertension [J]. *Retina*, 2017, 37 (7): 1352-1359.
- [23] CHAKRAVARTHY U, TAYLOR S R, KOCH F J, CASTRO D E, SOUSA J P, BAILEY C, *et al.* Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103 (8): 1072-1077.
- [24] DE MORAES C G, LIEBMANN J M, LEVIN L A. Detection and measurement of clinically meaningful visual field progression in clinical trials for glaucoma [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 56: 107-147.
- [25] ROBERTI G, ODDONE F, AGNIFILI L, KATSANOS A, MICHELESSI M, MASTROPASQUA L, *et al.* Steroid-induced glaucoma: epidemiology, pathophysiology, and clinical management [J]. *Surv Ophthalmol*, 2020, 65 (4): 458-472.
- [26] KERSEY J P, BROADWAY D C. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature [J]. *Eye (Lond)*, 2006, 20 (4): 407-416.
- [27] RAZEGHINEJAD M R, KATZ L J. Steroid-induced iatrogenic glaucoma [J]. *Ophthalmic Res*, 2012, 47 (2): 66-80.
- [28] CHOI M Y, KWON J W. Risk factors for ocular hypertension after intravitreal dexamethasone implantation in diabetic macular edema [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 13736.
- [29] BAILEY C, CHAKRAVARTHY U, LOTERY A, MENON G, TALKS J, MEDISOFT AUDIT G. Extended real-world experience with the ILUVIEN® (fluocinolone acetonide) implant in the United Kingdom: 3-year results from the Medisofit® audit study [J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36 (5): 1012-1018.
- [30] HEMARAT K, KEMMER J D, PORCO T C, EATON A M, KHURANA R N, STEWART J M. Secondary ocular hypertension and the risk of glaucoma surgery after dexamethasone intravitreal implant in routine clinical practice [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2018, 49 (9): 680-685.
- [31] 沈燕燕, 邵毅, 吴晓蓉, 梅锋. 缓释激素植入物治疗黄斑水肿的研究进展 [J]. *眼科新进展*, 2019, 39 (9): 891-896.
- [32] SHEN Y Y, SHAO Y, WU X R, MEI F. Slow-release hormone implants in the treatment of macular edema [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2019, 39 (9): 891-896.
- [32] CHOI W, PARK S E, KANG H G, BYEON S H, KIM S S, KOH H J, *et al.* Intraocular pressure change after injection of intravitreal dexamethasone (Ozurdex) implant in Korean patients [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103 (10): 1380-1387.

Monitoring and management of intraocular pressure after corticosteroid implantation in diabetic macular edema: interpretation of updated European experts consensus 2022

SHAO Yi¹, WANG Yixin², QI Yichen¹

1. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
2. School of Optometry and Vision Sciences, Cardiff University, Cardiff CF244HQ, Wales

[Abstract] Intravitreal corticosteroid implantation is an effective therapy for treating diabetic macular edema, but it may cause side effects such as high intraocular pressure in patients. In order to standardize the clinical use of corticosteroid implants, some European ophthalmologists have recently released a consensus on monitoring and management of intraocular pressure after corticosteroid implantation in diabetic macular edema. The consensus is fully interpreted in this paper.

[Key words] corticosteroid implant; intraocular pressure; intravitreal implantation; diabetic macular edema