



Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe?

Czy stosowanie dużych dawek metyloprednizolonu w dożylnych pulsach u chorych z orbitopatią Gravesa jest bezpieczne?

Piotr Miśkiewicz¹, Adrianna Kryczka¹, Urszula Ambroziak¹, Beata Rutkowska¹, Renata Głównczyńska², Grzegorz Opolski², George Kahaly³, Tomasz Bednarczuk¹

¹Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

²1st Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Poland

³Department of Endocrinology/Metabolism, Gutenberg University Hospital, Mainz, Germany

Abstract

High dose intravenous glucocorticoid pulse (*i.v.* GCS) therapy is a proven approach in patients with active, moderate to severe Graves' orbitopathy (GO) and dysthyroid optic neuropathy (DON). In moderate to severe GO, the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) recommends a 12-week course of intravenous methylprednisolone (*i.v.* MP) pulse therapy with a cumulative dose of 4.5 g. The response rate of *i.v.* GCS treatment is significantly higher than oral glucocorticoid (oral GCS) therapy and is associated with fewer adverse events. However, a major concern was raised because of reports of fatal side effects which may be associated with this therapy, especially when single and cumulative doses of methylprednisolone (MP) are higher than recommended. The prevalence and severity of adverse effects during treatment have not been fully described. The aim of this review was to summarise the frequency of major adverse effects of *i.v.* GCS compared to oral GCS and attempt to propose some practical suggestions as to how to monitor and prevent the development of side effects. (*Endokrynol Pol* 2014; 65 (5): 402–413)

Key words: methylprednisolone, glucocorticoids; Graves' disease; Graves' orbitopathy; management of Graves' orbitopathy; adverse events; side effects

Streszczenie

Leczenie aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii Graves'a (GO, *Graves' orbitopathy*) i neuropatii nerwów wzrokowych w przebiegu GO (DON, *dysthyroid optic neuropathy*) z zastosowaniem dużych dawek glikokortykosteroidów w postaci dożylnych pulsów (*i.v.* GCS, *intravenous glucocorticoid pulse*) jest sprawdzonym i skutecznym postępowaniem. Międzynarodowa grupa robocza the *European Group on Graves' Orbitopathy* (EUGOGO) zaleca leczenie pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO dożylnymi pulsami metyloprednizolonu (*i.v.* MP, *intravenous methylprednisolone*) w dwunastu cotygodniowych pulsach w łącznej dawce 4,5 g. Leczenie *i.v.* GCS jest skuteczniejsze i związane z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu z zastosowaniem doustnych glikokortykosteroidów (oral GCS, *oral glucocorticoid*). Opublikowane przypadki poważnych, w tym śmiertelnych powikłań leczenia *i.v.* GCS nakazują zachowanie ostrożności w czasie stosowania powyższego leczenia, szczególnie jeśli pojedyncze oraz skumulowana dawka metyloprednizolonu (MP) przekraczają rekomendowane przez EUGOGO. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych *i.v.* GCS, w tym tych najpoważniejszych, nie została dotychczas dokładnie opisana. Celem opracowania jest podsumowanie częstości występowania poważnych działań niepożądanych *i.v.* GCS w porównaniu do oral GCS oraz próba zaproponowania praktycznych zaleceń dotyczących kwalifikacji, monitorowania w trakcie leczenia oraz prewencji wystąpienia działań niepożądanych wyżej wymienionego leczenia. (*Endokrynol Pol* 2014; 65 (5): 402–413)

Słowa kluczowe: metyloprednizolon; glikokortykosteroidy; choroba Graves'a; orbitopatia Graves'a; leczenie orbitopatii Gravesa; działania niepożądane

Introduction

High dose intravenous glucocorticoid pulse (*i.v.* GCS) therapy is a highly effective immunosuppressive treatment used in various inflammatory and autoimmune diseases. Despite the introduction of novel therapies (for example rituximab) [1], intravenous methylprednisolone pulse therapy (*i.v.* MP) is still considered to be the standard treatment in patients with active, moder-

ate to severe Graves' orbitopathy (GO) and dysthyroid optic neuropathy (DON) [2]. This therapy has been proven to be more effective compared to high dose oral glucocorticoid (oral GCS) therapy and has a lower recurrence rate [3–9]. Moreover, *i.v.* MP treatment is associated with fewer 'classical' adverse effects known as exogenous Cushing's syndrome, such as weight gain, hypertension, and 'Cushingoid' features [3, 10]. All these advantages have been extensively described in



Piotr Miśkiewicz M.D., Ph.D., Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Banacha St. 1 a, 02-097 Warsaw, tel.: +48 22 599 29 75 fax: +48 22 599 19 75, e-mail: piotr.miskiewicz@wum.edu.pl

excellent reviews [2–3, 10–13]. However, the prevalence and severity of adverse effects during *i.v.* MP treatment have not been fully described. A major concern was raised because of the reports of fatal side effects which may be associated with this therapy [10,14]. In this review, we summarise the major adverse effects of *i.v.* GCS compared to oral GCS and try to propose some practical suggestions as to how to monitor and prevent the development of side effects.

Prevalence of major side effects during high dose pulse *i.v.* GCS treatment

The correct analysis of side effects during *i.v.* GCS treatment in GO is limited by: (i) a small number of prospective studies; (ii) differences in treatment schedules and daily and cumulative doses of *i.v.* GCS; and (iii) the fact that not all studies have reported data concerning detailed adverse events. In our study, we first analysed the prevalence of major side effects in 23 randomised and non-randomised prospective trials published between 1983 and 2013 (402 patients treated with *i.v.* GCS and 358 treated with oral prednisone (details in Fig. 1). Then we described the most severe and fatal adverse effects which have been published in retrospective studies, survey studies and case reports. Finally, some examples of adverse effects after *i.v.* GCS in other diseases were described.

In general, the prevalence of major adverse effects in *i.v.* GCS treated patients was lower than in the oral GCS group (8.21% vs. 15.08% $p = 0.004$; RR: 0.54 [95% CI: 0.35–0.84]) (Fig. 1). Higher cumulative doses (> 8 g methylprednisolone (MP)/course) are associated with greater toxicity [10, 14, 15].

Cardiovascular system

Hypertension

The prevalence of hypertension in patients treated with *i.v.* MP for GO was significantly lower than in patients receiving oral GCS (1.24% vs. 7.82% respectively; RR: 0.19 [95% CI: 0.07–0.47]). Hypertension associated with *i.v.* GCS therapy may be mild and may resolve spontaneously without additional treatment. However, some cases of severe hypertension in normotensive patients treated with *i.v.* MP for GO have been reported [16, 17]. In one of them, severe hypertension was followed by myocardial infarction [17], and in another by acute heart failure [16].

Cardiac arrhythmias

Cardiac arrhythmias have rarely been reported in patients with GO treated with *i.v.* MP. However, cardiac arrhythmias have been observed in patients with other

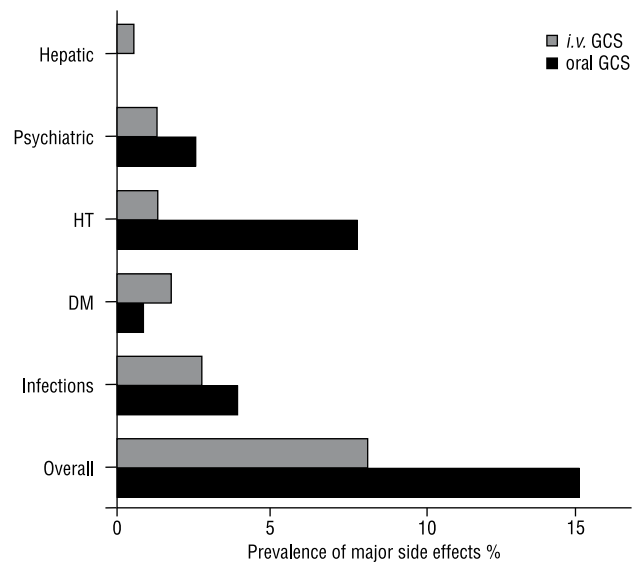


Figure 1. Comparison of selected major adverse effects of *i.v.* GCS vs. oral GCS.

The following studies published between 1983 and 2013 were included: prospective randomized studies ($n = 18$) [4–8, 15, 43, 76, 82–91], prospective non-randomized studies ($n = 5$) [77–81]. Total amount of the patients was 760. All analyses (p in two-tailed Fisher exact; Odds Ratio [OR]; 95% Confidence Interval [CI]; Relative Risk [RR]) were performed using statistical program on the website: <http://statpages.or/ctab2x2.html>. HT — hypertension; DM — diabetes mellitus; *i.v.* GCS — high dose intravenous glucocorticoids pulse therapy; oral GCS — oral glucocorticoids

diseases after *i.v.* GCS therapy such as: multiple sclerosis (MS) [18], lupus-associated hemophagocytic syndrome [19], rheumatoid arthritis [20]), Wegener's granulomatosis and juvenile dermatomyositis [21]. Arrhythmias and associated complications can be mild and transient [18, 22], but in some cases they are life threatening, requiring medical treatment or termination of *i.v.* GCS therapy. Among them we can distinguish: atrial fibrillation [23–26], atrial flutter [27], junctional rhythm [28], ventricular tachycardia [29], supraventricular tachycardia [20], severe bradycardia [30–32]), asystole [28], cardiovascular collapse [33, 34], and sudden death [20, 35, 36]. The incidence of significant, life-threatening cardiac arrhythmias after *i.v.* GCS therapy is higher in smokers, overweight patients, and patients with pre-existing cardiovascular diseases [18]). They can be observed during a quick *i.v.* infusion of MP therapy [19] and a few hours after the infusion [20, 21].

Pulmonary embolism

It is known that patients with endogenous Cushing's syndrome have a higher prevalence of venous thromboembolic events [37]. Although in the analysed studies (both *i.v.* GCS and oral GCS therapy) incidences

of pulmonary embolism were not observed, there are some case reports describing this side effect. Pulmonary embolism has been reported in a 71-year-old smoking woman with atrial fibrillation treated for DON with *i.v.* MP [38]. On the third day of the second course of *i.v.* MP therapy (1.0 g/day, cumulative dose — 3.0 g/last cycle, 8.0 g/whole treatment — six month break between cycles), the patient developed cardiac and respiratory arrest and died. The postmortem examination revealed a pulmonary embolism and a coronary thrombosis. Another case of fat embolism, three days after *i.v.* GCS therapy, was reported in a patient with a proliferative sickle retinopathy [39]. Additionally, four cases of pulmonary embolism have been reported in patients with acute cervical spinal cord injury treated with *i.v.* MP therapy [40]. In a prospective study in patients with MS, the incidence of venous thrombosis was 0.58% per each course of MP (1.0 g of MP for five consecutive days) and the development of venous thrombosis could be prevented by a five day treatment with enoxaparin (40 units per day *s.c.*) [41]

Myocardial infarction and coronary artery disease

Treatment with *i.v.* GCS may lead to the exacerbation of coronary artery disease (CAD) and acute myocardial infarction (MI) in patients previously diagnosed with CAD [(42) as well as in undiagnosed [17] or apparently healthy individuals [38]. In the analysed studies, the prevalence of MI in patients treated with *i.v.* GCS was 0.25% and was not observed after oral GCS therapy. Considering all publications, MI was described in three patients treated with *i.v.* GCS for GO receiving both high or low doses of MP: one in a prospective randomised trial (one patient/total number of 159 patients in the whole study group) [15] and two case reports [17, 38]. In the first case, of a 66-year-old woman, a cigarette smoker with a previous history of chest pain (two years earlier), MI occurred during very high (1.0 g/day) and everyday scheduled treatment with *i.v.* MP (cumulative dose — 5.0 g) [17]. Coronary angiography revealed complete occlusion of one, and critical obstruction of another, coronary vessel. In the second case, a patient with chronic obstructive pulmonary disease died one week after the 6th infusion of every-week treatment with MP (dose: 0.25 g/one pulse; cumulative dose — 1.5 g) [15]. In the last case, MI appeared in an apparently healthy 75-year-old woman, a former cigarette smoker, during the second cycle, on the 2nd day of every-five day treatment with 0.5g *i.v.* MP [cumulative dose for both cycles (in the first cycle 1.0 g/d) – 6.0 g] [38]. Her coronary angiography was normal.

Heart failure

Exacerbation of heart failure after *i.v.* MP therapy for GO is not a common side effect, and so far only one case study has been published [16]. In this case, a 53-year-old previously healthy man developed acute pulmonary oedema. This adverse effect occurred in a hyperthyroid state, two days after radioiodine treatment and therapy with two doses of *i.v.* MP 1.0 g/day. It could not be ruled out that this exacerbation was a manifestation of thyroid storm.

Cerebrovascular system

In the analysed prospective clinical studies, there was only one case of thrombosis in *vena centralis retinae* with partial loss of sight after *i.v.* MP [43] and no other cerebrovascular system (CBV) adverse effects in *i.v.* GCS as well as in oral GCS treated patients. However, according to a EUGOGO questionnaire survey, five of the 83 (6%) participants reported CBV adverse events [10], two of which were fatal [10, 38]. In one case, a 24-year-old, smoking, formerly healthy woman died the day after the last infusion of 1.0 g/day of MP for DON (cumulative dose — 5.0 g). The postmortem examination revealed thrombosis of the right cerebral-medial artery [38]. In another fatal case, a 45-year-old woman with atrial fibrillation and diabetes mellitus died due to CBV complications 45 days after starting *i.v.* MP therapy (cumulative dose — 11.8 g) [10]. Rare central nervous system complications, such as focal patchy areas on brain MRI, have been reported in patients with systemic lupus erythematosus treated with *i.v.* GCS therapy [44, 45].

Liver damage

Therapy *i.v.* GCS may cause liver damage, which is a rare side effect but can be irreversible and even fatal [46–50]. In the analysed clinical studies, after *i.v.* GCS there were two cases (0.5%) of marked increase of serum aminotransferases level and none in the oral GCS group. Changes in serum aminotransferases are associated especially with higher doses of *i.v.* GCS and become smaller when steroid dosage is lowered [22]. Activation of autoimmune hepatitis can occur even at the beginning of *i.v.* GCS therapy when the total cumulative dose of GCS is small (Fig. 2). The prevalence of acute liver damage (ALD) associated with *i.v.* GCS therapy has been estimated in a group of ~ 800 patients to be 1.0% (eight patients) [48, 49]. In the same study, the prevalence of fatal liver adverse effects was evaluated as ~ 0.3% (three cases of lethal liver complications/800 patients). In all four described lethal cases associated with ALD after *i.v.* GCS therapy for GO, the cumulative dose of MP was larger than 8.0 g/whole treatment

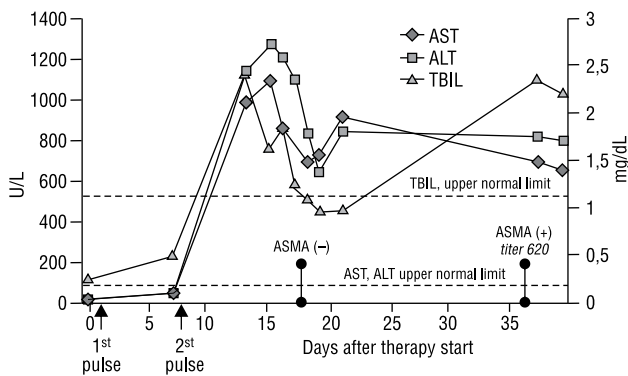


Figure 2. Markers of liver injury in a patient with autoimmune hepatitis during methylprednisolone therapy.

A case of autoimmune hepatitis in 60-year-old woman with active, moderate to severe Graves' orbitopathy treated with high dose intravenous glucocorticoid pulses (*i.v.* GCS). After a first pulse (0.5 g *i.v.* GCS, once weekly) the activity of aspartate and alanine aminotransferase was slightly elevated (lower than fourfold), but after the second pulse significantly increased, indicate the acute liver damage. intravenous glucocorticoid pulses therapy was stopped (cumulative dose of methylprednisolone — 1 g), viral hepatitis was excluded. The titer of anti-smooth muscle antibodies (ASMA) was elevated in the second test (negative in the first test) and the patient was referred to a hepatology clinic for further diagnosis and treatment. An unpublished case from Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw. AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; TBIL — total bilirubin; ASMA — anti-smooth muscle antibodies titer

[48, 50]. Liver damage due to *i.v.* GCS therapy has also been reported in several disorders, including MS [51–53].

There are probably three mechanisms leading to ALD: (i) direct, presumably dose-related toxic effect of *i.v.* GCS on hepatocytes; (ii) induction of virus hepatitis; and (iii) induction of autoimmune hepatitis. Pre-existing viral hepatitis and autoimmune hepatitis are the risk factors of liver damage during the treatment [54, 55]. There is no clear evidence whether liver steatosis should be assessed as an additional risk factor [22, 56].

Hyperglycaemia and diabetes mellitus

There are only a few studies assessing the influence of *i.v.* MP for GO on DM or glucose metabolism impairment. In our analysis, 1.67% of patients with GO treated with *i.v.* MP therapy had exacerbation or diagnosis of new cases of DM (0.84% in oral GCS group) requiring additional treatment.

Psychosis, emotional disorders

Psychiatric disorders from mild euphoria, emotional lability, alteration of behaviour and panic attacks to more

serious mood disorders, depression, suicide attempts, psychosis and delirium can occur in patients treated with glucocorticoids (GCS) [57, 58] with and without a previous history of such diseases [59]. In our analysis, we observed four cases (1.24%) of depression and one of psychosis after *i.v.* MP therapy for GO. However, in patients treated with oral GCS, the prevalence of psychiatric disorders was higher (2.51%).

Infections

GCS are potent immunosuppressive and anti-inflammatory drugs. Infections are common and dangerous adverse effects. In the analysed clinical studies in GO, the prevalence of new infections was 2.74% with *i.v.* MP. Among them there was one patient with viral pneumonia. The prevalence of this adverse effect in patients treated with oral GCS was slightly higher (3.91%). The relative risk of infections during GCS therapy was estimated in a retrospective analysis of 71 controlled clinical trials to be 1.6 [60].

Practical suggestions for *i.v.* MP therapy

What should be done before starting *i.v.* MP treatment?

The probability of occurrence of adverse effects after *i.v.* MP therapy can be reduced by the assessment and optimal treatment of all risk factors. In some situations, postponing *i.v.* GCS therapy is necessary (treatment of the coexisting diseases *e.g.* angioplasty in CAD, modification of hypertension or DM treatment, therapy of infection, chronic heart failure).

Firstly, a careful medical history should be taken, with an extra focus on cardiovascular or cerebrovascular diseases, peptic ulcers, thromboembolic events, psychiatric disorders, infectious diseases (HBV, HCV, Varicella-Zoster, tuberculosis) or fragility fracture. Secondly, a complete physical examination should be done, including measurement of body weight, blood pressure, signs of infections, cardiac arrhythmias or heart failure.

Based on current recommendations (*e.g.* EUGOGO, American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of the Liver (EASL), American College of Rheumatology (ACR), patients treated with *i.v.* GCS should be screened for:

- diabetes [2] — ADA recommends testing of all patients who are treated with GCS and who are overweight (BMI \geq 25 kg/m²) [61];
- liver dysfunction [2] — AST, ALT [1], HBV screening [18], also consider HCV screening and autoimmune hepatitis (autoantibodies), an ultrasound of the liver [3];
- hypertension [2];

- glaucoma [2, 62, 63] or cataracts [63–65];
- urine infection [2].

Moreover, in particular patients, other tests should also be considered before *i.v.* MP treatment:

- psychiatric consultation — in cases of history of psychiatric disorders [66, 67]
- dual X-ray absorptiometry (DXA) is recommended at baseline in all patients starting GCS treatment with doses ≥ 5 mg prednisone or its equivalent according to the Polish Recommendations for the Prevention and Treatment of Osteoporosis [68] or any dose according to ACR [69] with an anticipated duration of more than three months. It seems reasonable to consider this procedure also in patients treated with *i.v.* MP;
- gastroscopy — in patients with a positive medical history of peptic ulcers, especially those receiving Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) [70–72];
- tuberculin skin test or interferon gamma release assays (IGRAs) in patients with a history of tuberculosis or with incidental findings on chest radiograph suggestive of tuberculosis [73];
- ECG or 24 h holter-ECG;
- CRP as a marker of infection.

What are the contraindications to MP pulse treatment?

According to the available drug information, contraindications to MP treatment are: hypersensitivity to MP or any component of the formulation [74]; tuberculosis, bacterial or viral infection without specific treatment, systemic fungal infection, administration of live virus vaccines.

Moreover, *i.v.* MP therapy should not be given to patients with such contraindications as:

- liver dysfunction (4–5-fold increased level of liver enzymes) or recent hepatitis;
- cardiovascular morbidity, *e.g.*: unstable CAD, severe heart failure, severe arrhythmias, uncontrolled hypertension;
- uncontrolled diabetes mellitus [3, 11];
- psychiatric disorders (decisions should be made in all cases concomitantly with psychiatrist);
- uncontrolled glaucoma; *i.v.* MP has been shown to increase intraocular pressure (IOP) [75] and some authors consider glaucoma as a contraindication for *i.v.* MP. On the other hand, other experts do not consider well controlled and carefully monitored glaucoma as an absolute contraindication, especially if it may be secondary to GO.

What should be monitored during the treatment?

It is advisable to perform a careful clinical examination before each pulse of MP (paying attention to symptoms/

signs of CAD, infections, psychiatric disorders, blood pressure). The basic diagnostic set before each pulse is not clearly defined. Some authors recommend measurement of liver enzymes (every 1–2 weeks) and performing ECG (before each MP pulse) [11]. In our opinion, it may be reasonable to perform the following lab tests before each MP pulse: serum potassium (especially in patients on diuretics), glucose concentration (especially in patients with DM), AST and ALT activity and urine analysis [92].

To prevent iatrogenic glaucomatous nerve damage, ophthalmological examination, including the intraocular pressure measurement, should be regularly performed.

It is important to remember that a slow rate of *i.v.* MP infusion (minimum 60–90 min) should be used in all patients [10] to avoid serious cardiac arrhythmias. Whether in all cases it is safe to perform *i.v.* MP treatment on an out-patient basis remains an open question.

The occurrence of adverse effects may require a modification of current therapy (*e.g.* in hypertension, DM), and in the majority of such cases *i.v.* MP can be continued. Slightly elevated liver enzymes require careful observation and are not a definitive contraindication for further treatment. In cases of relevant liver dysfunction (i.e. a greater than fourfold – fivefold upper normal limit of liver enzymes), *i.v.* MP therapy should be stopped [3, 11]. Recognition of infection is an indication for postponing *i.v.* MP therapy and a directed treatment is necessary. In rare cases (*e.g.* MI, pulmonary embolism, stroke, ALD), *i.v.* MP should be stopped and other treatment modalities for GO should be considered.

It is also very important to pay special attention to smoking cessation, because it is known that there is a strong correlation between smoking and the response to GCS treatment [93].

Conclusions

Therapy *i.v.* MP for GO is highly efficient, mostly safe, and associated with a lower prevalence of major adverse effects than oral GCS treatment. However, this therapy should be conducted in specialised centres which have enough experience to properly judge the benefits and potential risks of *i.v.* MP therapy.

References

1. Mitchell AL, Gan EH, Morris M et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 437–42.
2. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 273–85.
3. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 320–32.

4. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3562–3567.
5. Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı I et al. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 45–51.
6. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5234–5240.
7. Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 316–321.
8. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G et al. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 152–158.
9. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2708–2716.
10. Marcocci C, Watt T, Altea MA et al. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 247–253.
11. Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 325–337.
12. Bartalena L. What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 149–152.
13. Zang S, J. Kahaly G. Steroids and the Immune Response in Graves' Orbitopathy. *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents — Medicinal Chemistry Formerly*. 2011; 11: 90–98.
14. Zang S, Ponto KA, Pitz S et al. Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 876–880.
15. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4454–4463.
16. Gursoy A, Cesur M, Erdogan MF et al. New-onset acute heart failure after intravenous glucocorticoid pulse therapy in a patient with Graves' ophthalmopathy. *Endocrine* 2006; 29: 513–516.
17. Owecki M, Sowiński J. Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy. *Pharm World Sci* 2006; 28: 73–75.
18. Vashghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L et al. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 309: 75–78.
19. Yamamura K, Ohga S, Nishiyama K et al. Recurrent atrial fibrillation after high-dose methylprednisolone therapy in a girl with lupus-associated hemophagocytic syndrome. *Lupus* 2011; 20: 871–875.
20. Kumari R, Uppal SS. First report of supraventricular tachycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy, with a brief review of the literature. *Rheumatol Int* 2005; 26: 70–73.
21. Akikusa JD, Feldman BM, Gross GJ et al. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. *Pediatrics* 2007; 119: 778–782.
22. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P et al. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2007; 17: 357–362.
23. Aslam AK, Vasavada BC, Sacchi TJ et al. Atrial fibrillation associated with systemic lupus erythematosus and use of methylprednisolone. *Am J Ther* 2001; 8: 303–305.
24. Moretti R, Torre P, Antonello RM et al. Recurrent atrial fibrillation associated with pulse administration of high doses of methylprednisolone: a possible prophylactic treatment. *Eur J Neurol* 2000; 7: 130.
25. McLuckie AE, Savage RW. Atrial fibrillation following pulse methylprednisolone therapy in an adult. *Chest* 1993; 104: 622–623.
26. Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M et al. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 29–31.
27. Chikanza C, Fernandes L. Arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 392–393.
28. Guillén EL, Ruíz AM, Bugallo JB. Hypotension, bradycardia, and asystole after high-dose intravenous methylprednisolone in a monitored patient. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: E4.
29. Belmonte MA, Cequiere A, Roig-Escofet D. Severe ventricular arrhythmia after methylprednisolone pulse therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 477–479.
30. Pudil R, Hrnčíř Z. Severe bradycardia after a methylprednisolone "minipulse" treatment. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1778–1779.
31. Küçükosmanoğlu O, Karabay A, Ozbarlas N et al. Marked bradycardia due to pulsed and oral methylprednisolone therapy in a patient with rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron* 1998; 80: 484.
32. Tvede N, Nielsen LP, Andersen V. Bradycardia after high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 302–304.
33. Cohen JJ. Cardiovascular collapse after high dose methylprednisolone. *Pediatr Hematol Oncol* 1993; 10: V–VII.
34. Schult M, Löhmann D, Knitsch W et al. Recurrent cardiocirculatory arrest after kidney transplantation related to intravenous methylprednisolone bolus therapy. *Transplantation* 1999; 67: 1497–1498.
35. Bocanegra TS, Castañeda MO, Espinoza LR et al. Sudden death after methylprednisolone pulse therapy. *Ann Intern Med* 1981; 95: 122.
36. Moses RE, McCormick A, Nickey W. Fatal arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1981; 95: 781–782.
37. Manetti L, Bogazzi F, Giovannetti C et al. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 783–791.
38. Lendorf ME, Rasmussen AK, Fledelius HC et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in temporal relationship to intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with severe endocrine ophthalmopathy. *Thyroid* 2009; 19: 1431–1432.
39. Huang JC, Gay R, Khella SL. Sickling crisis, fat embolism, and coma after steroids. *Lancet* 1994; 344: 951–952.
40. Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K et al. Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. *Emerg Med J* 2014; 31: 201–206.
41. Kalanie H, Harandi AA, Alidaei S et al. Venous thrombosis in multiple sclerosis patients after high-dose intravenous methylprednisolone: the preventive effect of enoxaparin. *Thrombosis* 2011; 2011: 785459.
42. Smith RS, Warren DJ. Effects of high-dose intravenous methylprednisolone on circulation in humans. *Transplantation* 1983; 35: 349–351.
43. Wakelkamp IMMJ, Baldeschi L, Saeed P et al. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 323–328.
44. Wyszynski AJ, Leibovici L, Zoldan J. Acute central nervous system complications after pulse steroid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17: 1695–1696.
45. Tabata Y, Ichiro K, Kawamura N et al. Central nervous system manifestations after steroid pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 503–504.
46. Carrier P, Godet B, Crepin S et al. Acute liver toxicity due to methylprednisolone: consider this diagnosis in the context of autoimmunity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 100–104.
47. Melamud B, Lurie Y, Goldin E et al. Methylprednisolone-induced liver injury: a diagnostic challenge. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 180–181.
48. Marinò M, Morabito E, Brunetto MR et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004; 14: 403–406.
49. Marinò M, Morabito E, Altea MA et al. Autoimmune hepatitis during intravenous glucocorticoid pulse therapy for Graves' ophthalmopathy treated successfully with glucocorticoids themselves. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 280–284.
50. Weissel M, Hauff W. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease. *Thyroid* 2000; 10: 521.
51. Gutkowski K, Chwist A, Hartleb M. Liver injury induced by high-dose methylprednisolone therapy: a case report and brief review of the literature. *Hepat Mon* 2011; 11: 656–661.
52. Takahashi A, Kanno Y, Takahashi Y et al. Development of autoimmune hepatitis type 1 after pulsed methylprednisolone therapy for multiple sclerosis: a case report. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5474–5477.
53. Das D, Graham I, Rose J. Recurrent acute hepatitis in patient receiving pulsed methylprednisolone for multiple sclerosis. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25: 314–316.
54. Laskus T, Słusarczyk J, Cianciara J et al. Exacerbation of chronic active hepatitis type B after short-term corticosteroid therapy resulting in fatal liver failure. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1414–1417.
55. Koga Y, Kumashiro R, Yasumoto K et al. Two fatal cases of hepatitis B virus carriers after corticosteroid therapy for bronchial asthma. *Intern Med* 1992; 31: 208–213.
56. Stravitz RT, Sanyal AJ. Drug-induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 435–451.
57. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf* 2000; 22: 111–22.
58. Airagnes G, Rouge-Maillart C, Garre J-B et al. Homicide and acute cortico-induced psychosis: A case report. *Encephale* 2012; 38: 440–444.
59. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 491–497.
60. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954–963.

61. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S14–80.
62. Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ et al. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging* 1999; 15: 439–450.
63. Fel A, Aslangul E, Le Jeune C. Eye and corticosteroid's use. *Presse Med* 2012; 41: 414–421.
64. Black RL, Oglesby RB, Von Sallmann L et al. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 1960; 174: 166–171.
65. De Tommaso AM, Santos DS, Novaes P et al. Steroid-induced cataracts in patients with autoimmune hepatitis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2003; 33: 93–97.
66. Brown ES, Chandler PA. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3: 17–21.
67. Kershner P, Wang-Cheng R. Psychiatric Side Effects of Steroid Therapy. *Psychosomatics* 1989; 30: 135–139.
68. Glusko P, Lorenc RS, Karczarewicz E et al. Polish guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis: a review of 2013 update. *Pol Arch Med Wewn* 2014.
69. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1515–1526.
70. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787–796.
71. Messer J, Reitman D, Sacks HS et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 21–24.
72. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735–740.
73. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Controlling Tuberculosis in the United States: This Official Joint Statement Of The American Thoracic Society, The Centers For Disease Control And Prevention, And The Infectious Diseases Society Of America Was Approved By The Ats Board Of Directors, June 2004, The Centers For Disease Control And Prevention, November 2004, And The Idsa Board Of Directors, March 2005. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 172: 1169–1227.
74. Deruaz CA, Spertini F, Souza Lima F et al. Anaphylactic reaction to methylprednisolone in multiple sclerosis: a practical approach to alternative corticosteroids. *Mult Scler* 2007; 13: 559–560.
75. 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.
76. Van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HPF et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 229–237.
77. Hart RH, Kendall-Taylor P, Crombie A et al. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21: 328–336.
78. Tagami T, Tanaka K, Sugawa H et al. High-dose intravenous steroid pulse therapy in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr J* 1996; 43: 689–699.
79. Koshiyama H, Koh T, Fujiwara K et al. Therapy of Graves' ophthalmopathy with intravenous high-dose steroid followed by orbital irradiation. *Thyroid* 1994; 4: 409–413.
80. Hiromatsu Y, Tanaka K, Sato M et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for Graves' ophthalmopathy. *Endocr J* 1993; 40: 63–72.
81. Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM et al. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *BMJ* 1988; 297: 1574–1578.
82. Alkawas AA, Hussein AM, Shahien EA. Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38: 692–697.
83. Stamato FJ da C, Maciel RM de B, Manso PG et al. Colchicine in the treatment of the inflammatory phase of Graves' ophthalmopathy: a prospective and randomized trial with prednisone. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69: 811–816.
84. Kahaly G, Pitz S, Müller-Forell W et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 197–202.
85. Kung AW, Michon J, Tai KS et al. The effect of somatostatin versus corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1996; 6: 381–384.
86. Prummel MF, Mourits MP, Blank L et al. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949–954.
87. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F et al. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 853–860.
88. Kahaly G, Lieb W, Müller-Forell W et al. Ciamezone in endocrine orbitopathy. A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Acta Endocrinol* 1990; 122: 13–21.
89. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1353–1359.
90. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27: 33–42.
91. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1139–1144.
92. Bednarczuk T, Bar-Andziak E, Hubalewska-Dydejczyk A et al. Postępowanie w orbitopatii towarzyszącej chorobie Gravesa i Basedowa. Komentarz i uzupełnienie do stanowiska EUGOGO. *Endokrynol Pol* 2009; 60: 312–330.
93. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland — an update. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 54–62.

Polish version

Wstęp

Terapia z zastosowaniem dużych dawek glikokortykosteroidów w postaci dożylnych pulsów (*i.v.* GCS, *intravenous glucocorticoid pulse*) jest skutecznym leczeniem stosowanym w chorobach autoimmunologicznych i zapalnych. Pomimo rozwoju nowych metod leczenia (rituksimab) [1], terapia dożylnymi pulsami metyloprednizolonu (*i.v.* MP, *intravenous methylprednisolone*) pozostaje leczeniem z wyboru u chorych z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej orbitopatią Gravesa (GO, *Graves' orbitopathy*) i neuropatią nerwów wzrokowych w przebiegu GO (DON, *dysthyroid optic neuropathy*) [2]. Wyniki badań wskazują na jej większą skuteczność i niższy odsetek nawrotów w porównaniu z glikokortykosteroidami doustnymi (*oral GCS, oral glucocorticoid*)

[3–9]. Ponadto leczenie *i.v.* MP jest lepiej tolerowane i rzadziej związane z występowaniem „klasycznych” objawów egzogenego zespołu Cushinga, takich jak: wzrost masy ciała, nadciśnienie tętnicze, cushingoidalna sylwetka ciała [3, 10]. W piśmiennictwie są dostępne liczne prace opisujące te korzystne aspekty leczenia *i.v.* MP [2–3, 10–13]. Należy jednak zwrócić uwagę, że częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych terapii *i.v.* MP, w tym tych najpoważniejszych, nie została dotychczas dokładnie opisana. Biorąc pod uwagę dostępne w literaturze opisy sporadycznych zgonów u chorych leczonych *i.v.* GCS [10, 14], zagadnienie to wymaga dokładnej analizy. W pracy porównano częstość występowania poważnych działań niepożądanych u chorych leczonych *i.v.* GCS w porównaniu z *oral GCS*. Ponadto opracowano praktyczne wskazówki

dotyczące kwalifikacji do leczenia, zapobiegania występowania działań niepożądanych i monitorowania leczenia *i.v.* MP u chorych z GO.

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych w trakcie leczenia *i.v.* GCS

Analiza działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia dużymi dawkami *i.v.* GCS u chorych z GO jest znacznie utrudniona z powodu:

- niewielkiej liczby prospektywnych badań;
- stosowania różnych schematów leczenia, zawierających różne dobowe i całkowite dawki *i.v.* GCS;
- braku szczegółowych opisów działań niepożądanych w części publikacji dotyczących tego zagadnienia.

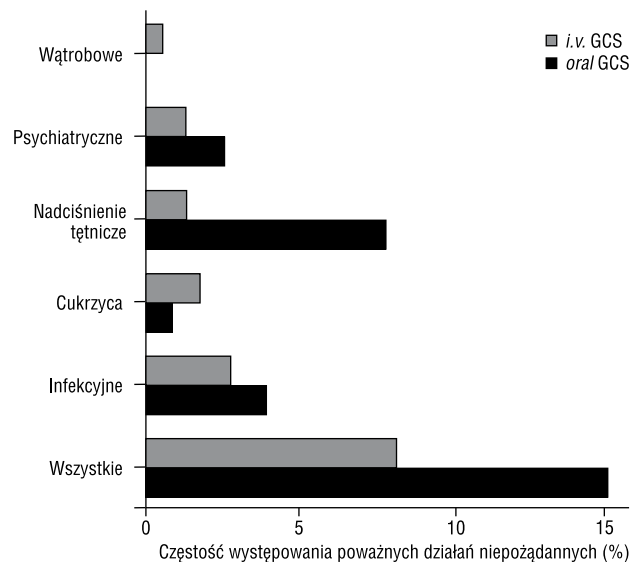
W prezentowanej pracy przeanalizowano częstość występowania poważnych działań niepożądanych opisanych w 23 randomizowanych i nierandomizowanych, prospektywnych badaniach opublikowanych w latach 1983–2013 (402 pacjentów leczonych *i.v.* GCS i 358 pacjentów leczonych prednizonem) (szczegóły ryc. 1). Następnie przedstawiono opisy najcięższych, w tym śmiertelnych działań niepożądanych, opublikowanych w retrospektywnych badaniach, badaniu ankietowym i opisach przypadków. Ponadto omówiono również wybrane prace opisujące występowanie działań niepożądanych leczenia *i.v.* GCS stosowanego w innych chorobach.

Podsumowując, częstość występowania poważnych działań niepożądanych w trakcie leczenia, *i.v.* GCS była niższa niż w trakcie leczenia *oral* GCS [8,21% vs. 15,08% $p = 0,004$; RR: 0,54 (95% CI: 0,35–0,84)] (ryc. 1). Stosowanie większych skumulowanych dawek *i.v.* GCS (> 8.0 g metyloprednizolonu (MP)/kurs) wiąże się z większą toksycznością [10, 14, 15].

Układ sercowo-naczyniowy

Nadciśnienie tętnicze

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych leczonych *i.v.* MP z powodu GO była znacząco mniejsza niż u chorych leczonych *oral* GCS (odpowiednio 1,24% vs. 7,82%; RR: 0,19 (95% CI: 0,07–0,47)). Nadciśnienie tętnicze występujące w przebiegu leczenia *i.v.* GCS może być łagodne i ustępować samoistnie bez stosowania dodatkowego leczenia. Opisane są również przypadki ciężkiego nadciśnienia tętniczego u chorych bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego leczonych *i.v.* MP z powodu GO [16, 17]. W jednym z opisów ciężko przebiegające nadciśnienie tętnicze doprowadziło do zawału serca [17], w innym — do ostrej niewydolności serca [16].



Rycina 1. Porównanie częstości występowania wybranych poważnych działań niepożądanych w trakcie leczenia *i.v.* GCS i *oral* GCS.

Analiza badań zawierająca badania prospektywne, randomizowane ($n = 18$) [4–8, 15, 43, 76, 82–91] oraz prospektywne, nierandomizowane ($n = 5$) [77–81] opublikowane w latach 1983–2013. Całkowita liczba pacjentów wynosiła 760. Analiza statystyczna (p w dwustronnym, dokładnym teście Fishera; iloraz szans [OR]; 95-procentowy przedział ufności [CI]; ryzyko względne [RR] została wykonana za pomocą programu statystycznego: <http://statpages.org/ctab2x2.html>. *i.v.* GCS — terapia dożylnymi glikokortykosteroidami; *oral* GCS — terapia doustnymi glikokortykosteroidami

Zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia rytmu serca są sporadycznie opisywanymi powikłaniami występującymi u chorych z GO leczonych *i.v.* MP. Należy jednak podkreślić, że zaburzenia rytmu serca były opisywane u chorych leczonych *i.v.* GCS z powodu innych chorób, takich jak: stwardnienie rozsiane (MS) [18], zespół hemofagocytarny w przebiegu tocznia [19], reumatoidalne zapalenie stawów [20], ziarniniak Wegenera czy młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe [21]. Zaburzenia rytmu serca mogą mieć charakter łagodny i przemijający [18, 22], jak również zagrażający życiu i wymagający natychmiastowego leczenia, w tym zaprzestania podawania *i.v.* GCS. U chorych leczonych *i.v.* GCS stwierdzano: migotanie przedsionków [23–26], trzepotanie przedsionków [27], rytm węzłowy [28], częstoskurcz komorowy [29] i nadkomorowy [20], bradykardię [30–32], nagłe zatrzymanie krążenia [28, 33, 34], nagły zgon sercowy [20, 35, 36]. Należy zwrócić uwagę, że zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca częściej były obserwowane u chorych palących papierosy, otyłych bądź u pacjentów z rozpoznaną wcześniej chorobą serca [18]. Mogą one wystąpić

w trakcie szybkiego wlewu *i.v.* MP [19], a także kilka do kilkunastu godzin po jego zakończeniu [20, 21].

Zatorowość płucna

Częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych jest zwiększona u chorych z endogennym zespołem Cushinga [37]. W przeanalizowanych badaniach (zarówno u chorych leczonych *i.v.* GCS, jak i *oral* GCS) nie stwierdzono epizodów zatorowości płucnej, dostępne są natomiast opisy takich przypadków u chorych leczonych *i.v.* MP z powodu GO. Pierwszy dotyczy 71-letniej chorej palącej papierosy, z wywiadem migotania przedsionków, leczonej *i.v.* MP z powodu DON [38]. W trzeciej dobie drugiego kursu leczenia *i.v.* MP (1,0 g/d., łączna dawka — 3,0 g/cykl, 8,0 g/całe leczenie — 6 miesięcy przerwy pomiędzy cyklami) doszło do zgonu w mechanizmie nagłego zatrzymania krążenia i oddechu. W badaniu pośmiertnym stwierdzono zatorowość płucną i zakrzepicę w tętnicach wieńcowych. W innym przypadku stwierdzono zatorowość tłuszczową u chorego z retinopatią w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej w trzeciej dobie leczenia *i.v.* GCS [39]. Ponadto opisano 4 przypadki zatorowości płucnej u chorych leczonych *i.v.* MP z powodu ostrego, pourazowego uszkodzenia rdzenia kręgowego [40]. W prospektywnym badaniu u chorych z MS częstość zakrzepicy żyłnej wynosiła 0,58% na każdy cykl leczenia (1,0 g MP/d., wlewy podawane codziennie przez 5 kolejnych dni), leczenie enoxaparyną (dawka 40 jednostek na dobę, podskórnie przez 5 dni) zapobiegało jej wystąpieniu [41].

Choroba wieńcowa i zawał serca

Leczenie *i.v.* GCS może doprowadzić do zaostrzenia choroby wieńcowej (CAD, coronary artery disease) i zawału serca (MI, myocardial infarction) zarówno u chorych z rozpoznaną wcześniej CAD [42], jak i u chorych wcześniej niezdiagnozowanych [17] lub zdrowych [38]. W przeanalizowanych badaniach częstość występowania MI u chorych leczonych *i.v.* GCS wynosiła 0,25%, nie stwierdzono natomiast żadnego przypadku MI u chorych leczonych *oral* GCS. W piśmiennictwie dostępne są opisy trzech pacjentów z GO leczonych zarówno małymi, jak i dużymi dawkami *i.v.* MP, u których wystąpił MI: pierwszy przypadek odnotowano w prospektywnym, randomizowanym badaniu (1 pacjent w grupie 159 pacjentów) [15], dwa pozostałe zawarte są w opisach przypadków [17, 38]. Pierwszy opis dotyczył 66-letniej kobiety palącej papierosy, z wywiadem dolegliwości bólowych w klatce piersiowej (2 lata wcześniej), u której MI wystąpił w trakcie leczenia dużymi dawkami MP (1,0 g/d.) w cyklu codziennych wlewów (łączna dawka — 5,0 g) [17]. Angiografia tętnic wieńcowych wykazała całkowite zamknięcie jednej

z tętnic oraz krytyczne zwężenie kolejnej. Drugi opis dotyczył chorego z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, który zmarł tydzień po szóstym wlewie w cyklu cotygodniowych pulsów MP (dawka: 0,25 g/puls; łączna dawka — 1,5 g) [15]. Kolejny opis dotyczył 75-letniej pacjentki dotychczas zdrowej, z wywiadem nikotynizmu, u której MI wystąpił w trakcie drugiego cyklu leczenia, dwa dni po zakończeniu 5-dniowego cyklu codziennych wlewów dożylnych zawierających 0,5 g MP (łączna dawka w obu cyklach [w pierwszym cyklu 1,0 g/d] – 6,0 g) [38]. Angiografia tętnic wieńcowych u tej pacjentki nie wykazała nieprawidłowości.

Niewydolność serca

Zaostrzenie niewydolności serca w trakcie leczenia *i.v.* MP z powodu GO jest rzadko stwierdzanym działaniem niepożądanym i aktualnie dostępny jest opis tylko jednego takiego przypadku [16]. Dotyczy on 53-letniego pacjenta, dotychczas zdrowego, u którego wystąpił obrzęk płuc. Należy podkreślić jednak, że powikłanie to wystąpiło u chorego w fazie nadczynności tarczycy, dwa dni po przebytych leczeniu jodem radioaktywnym i leczeniu dwoma pulsami *i.v.* MP (każdy zawierał 1,0 g). Dlatego wysoce prawdopodobne jest również, że obrzęk płuc wystąpił u tego chorego w przebiegu przełomu tarczycowego.

Incydenty naczyniowo-mózgowe

W analizowanych prospektywnych badaniach u chorych leczonych *i.v.* GCS opisano jeden przypadek zakrzepicy w żyłę środkowej siatkówki z częściową utratą wzroku [43]. Jednakże, według badania ankietowego EUGOGO, 5 z 83 (6%) uczestników zgłosiło powikłania naczyniowo-mózgowe [10], w tym dwa śmiertelne [10, 38]. Pierwszy przypadek dotyczył 24-letniej kobiety, dotychczas zdrowej, leczonej z powodu DON, która zmarła dzień po ostatnim pulsie zawierającym 1,0 g/dobę MP (łączna dawka wynosiła 5,0 g). W badaniu pośmiertnym stwierdzono zakrzepicę w prawej tętnicy środkowej mózgu [38]. Kolejny przypadek dotyczył 45-letniej pacjentki z wywiadem migotania przedsionków i cukrzycą, która zmarła w przebiegu powikłań naczyniowo-mózgowych 45 dni po rozpoczęciu terapii *i.v.* MP (łączna dawka 11,8 g) [10]. U chorych z toczniem rumieniowatym układowym leczonych *i.v.* GCS opisywano powikłania naczyniowo-mózgowe pod postacią ogniskowych zmian stwierdzanych w badaniu rezonansu magnetycznego [44, 45].

Uszkodzenie wątroby

Uszkodzenie wątroby jest rzadko opisywanym powikłaniem terapii *i.v.* GCS, jednak może być nieodwracalne i w konsekwencji śmiertelne [46–50]. W analizowanych

badaniach klinicznych w grupie chorych leczonych *i.v.* GCS odnotowano 2 przypadki (0,5%) znaczącego wzrostu aktywności aminotransferaz, natomiast w grupie leczonej *oral* GCS nie obserwowano wzrostu u żadnego pacjenta. Opisany wzrost aktywności transaminaz był związany z większymi dawkami *i.v.* GCS oraz ulegał zmniejszeniu po zredukowaniu dawki *i.v.* GCS [22]. U niektórych pacjentów w wyniku leczenia *i.v.* GCS może wystąpić autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Do jego wyindukowania może dojść nawet na początku leczenia, po podaniu niewielkiej łącznej dawki *i.v.* GCS (ryc. 2). Częstość ostrego uszkodzenia wątroby związanego z *i.v.* GCS oszacowano na 1% (8 pacjentów w grupie ~ 800 pacjentów) [48, 49]. W tym samym badaniu częstość śmiertelnego uszkodzenia wątroby wynosiła ~ 0,3% (3 przypadki śmiertelnego uszkodzenia wątroby w grupie 800 pacjentów). We wszystkich 4 opisanych przypadkach śmiertelnego uszkodzenia wątroby w przebiegu leczenia *i.v.* MP u chorych z GO łączna dawka była większa niż 8,0 g/całe leczenie [48, 50]. Uszkodzenie wątroby związane z *i.v.* GCS zostało również opisane u chorych leczonych z powodu innych chorób, między innymi z powodu MS [51–53].

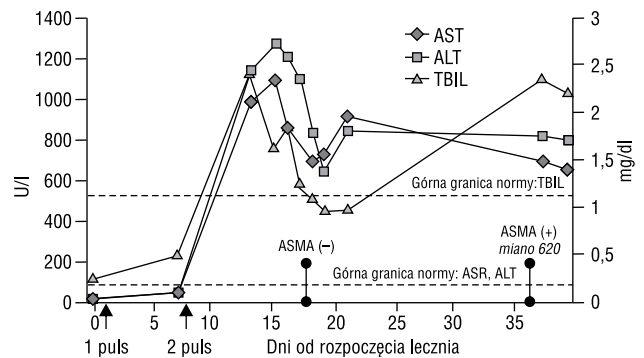
Uważa się, że do ostrego uszkodzenia wątroby może dojść poprzez następujące mechanizmy: a) bezpośredni, toksyczny efekt *i.v.* GCS na hepatocyty, mechanizm ten prawdopodobnie jest zależny od dawki leku; b) poprzez reaktywację wirusowego zapalenia wątroby oraz c) indukcję autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Biorąc to pod uwagę, uważa się, że przebieg wirusowego zapalenia wątroby oraz autoimmunologicznego zapalenia wątroby są czynnikami ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby w trakcie leczenia *i.v.* GCS [54, 55]. Brak jest wystarczających danych pozwalających na zaliczenie do czynników ryzyka również stłuszczenia wątroby [22, 56].

Hiperglikemia i cukrzyca

W piśmiennictwie znajdują się tylko nieliczne badania oceniające wpływ terapii *i.v.* MP u chorych z GO na cukrzycę czy nieprawidłową tolerancję glukozy. W przeprowadzonej analizie u 1,67% pacjentów leczonych *i.v.* MP (0,84% u chorych przyjmujących *oral* GCS) doszło do pogorszenia kontroli glikemii lub nowego rozpoznania cukrzycy wymagających modyfikacji dotychczasowego leczenia.

Psychozy, zaburzenia emocjonalne

Zaburzenia psychiatryczne, począwszy od łagodnych euforii, labilności emocjonalnej, zmian zachowania, ataków paniki do poważnych zaburzeń nastroju, de-



Rycina 2. Dynamika zmian markerów uszkodzenia wątroby u chorego z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby w przebiegu leczenia *i.v.* MP

Opis przypadku autoimmunologicznego zapalenia wątroby u 60-letniej pacjentki z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej orbitopatią Gravesa, leczoną dużymi dawkami dożylnego metyloprednizolonu (*i.v.* MP). Po podaniu pierwszego pulsu (0,5 g metyloprednizolonu [MP]) aktywność transaminaz była nieznacznie podwyższona (mniej niż 4-krotnie), natomiast po podaniu drugiego pulsu zaobserwowano znaczący wzrost transaminaz wskazujący na ostre uszkodzenie wątroby. Wstrzymano terapię *i.v.* MP (łączna dawka MP wynosiła 1,0 g), wykluczono wirusowe zapalenie wątroby. Miano przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim (ASMA) było podwyższone w drugim oznaczeniu (Pierwszy wynik w granicach normy), chora została skierowana do Kliniki Hepatologii w celu dalszej diagnostyki i leczenia. Nieopublikowany przypadek z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. AST — aminotransferaza asparaginianowa; ALT — aminotransferaza alaninowa; TBIL — bilirubina całkowita; ASMA — przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim

presji, prób samobójczych, czy psychozy mogą wystąpić u chorych leczonych glikokortykosteroidami (GCS, *glucocorticosteroids*) [57, 58] niezależnie od wcześniejszego wywiadu w kierunku chorób psychiatrycznych [59]. W niniejszej analizie stwierdzono 4 przypadki (1,24%) depresji i jeden przypadek psychozy u chorych z GO leczonych *i.v.* MP. Należy jednak zwrócić uwagę, że u chorych leczonych *oral* GCS częstość występowania zaburzeń psychiatrycznych była większa (2,51%).

Zakażenia

Glikokortykosteroidy są lekami immunosupresyjnymi i przeciwzapalnymi, a zakażenia są częstymi i niebezpiecznymi powikłaniami takiego leczenia. W analizowanych badaniach u chorych z GO leczonych *i.v.* MP częstość występowania świeżych infekcji wynosiła 2,74%. Stwierdzono jeden przypadek wirusowego zapalenia płuc. Warto podkreślić, że częstość występowania tego powikłania u chorych leczonych *oral* GCS była większa (3,91%). W retrospektywnej analizie 71 badań klinicznych względne ryzyko zakażenia w trakcie leczenia GCS oszacowano jako 1,6 [60].

Praktyczne wskazówki dotyczące leczenia *i.v.* MP

Co powinno być wykonane u chorych przed rozpoczęciem leczenia *i.v.* MP

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych terapii *i.v.* MP przed jej rozpoczęciem należy dokładnie ocenić wszystkie czynniki ryzyka. U chorych ze współistniejącymi chorobami zwiększającymi ryzyko wystąpienia powikłań czasami konieczne jest odroczenie terapii *i.v.* MP, do czasu wdrożenia optymalnego leczenia i uzyskania zadowalającego wyrównania choroby (np. wykonanie angioplastyki tętnic wieńcowych, modyfikacja leczenia nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca i cukrzycy bądź leczenie zakażeń).

Na pierwszym etapie powinien zostać zebrany dokładny wywiad ze szczególnym uwzględnieniem występowania chorób sercowo-naczyniowych, choroby wrzodowej żołądka, epizodów zakrzepowo-zatorowych, zaburzeń psychiatrycznych, zakażeń (m.in. HBV, HCV, ospa wietrzna i półpasiec, gruźlica) czy złamań patologicznych. Następnie powinno zostać przeprowadzone dokładne badanie przedmiotowe z uwzględnieniem pomiaru masy ciała, ciśnienia tętniczego, objawów czynnego stanu zapalnego, zaburzeń rytmu serca czy objawów niewydolności serca.

Opierając się na aktualnych zaleceniach (e.g. EUGOGO, American Diabetes Association [ADA], European Association for the Study of the Liver [EASL], American College of Rheumatology [ACR], Polskie Zalecenia Postępowania Diagnostycznego i Leczniczego w Osteoporozie), u chorych przed rozpoczęciem leczenia *i.v.* GCS należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku:

- cukrzycy [2] — według zaleceń ADA diagnostyka powinna być przeprowadzona u wszystkich chorych leczonych GCS oraz współistniejącą nadwagą ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) [61];
- zaburzeń funkcji wątroby [2] — oznaczenie AST, ALT [1], diagnostyka w kierunku zakażenia HBV [18], należy rozważyć przeprowadzenie diagnostyki w kierunku HCV i autoimmunologicznego zapalenia wątroby (wykonanie oznaczenia przeciwciał) oraz badanie ultrasonograficzne wątroby [3];
- nadciśnienia tętniczego [2];
- jaskry [2, 62, 63] i zaćmy [63–65];
- zakażenia układu moczowego [2].

Ponadto, u poszczególnych chorych należy również rozważyć:

- przeprowadzenie konsultacji psychiatrycznej — u chorych z wywiadem zaburzeń psychiatrycznych [66, 67];

- badanie gęstości mineralnej kości (DXA) — według Polskich Zaleceń postępowania Diagnostycznego i Leczniczego w Osteoporozie badanie jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia GCS w dawce $\geq 5 \text{ mg}$ prednizolonu lub równoważnej dawce innego GCS [68] bądź według ACR w jakiegokolwiek dawce przez łączny czas większy niż 3 miesiące [69]. Wydaje się, że jest zasadne przeprowadzenie takiej diagnostyki również u chorych leczonych *i.v.* MP;
- wykonanie gastroskopii — u chorych z wywiadem choroby wrzodowej żołądka, szczególnie przyjmujących równocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [70–72];
- próba tuberkulinowa bądź test wydzielania interferonu gamma (test IGRA) u chorych z wywiadem przebytej gruźlicy bądź z obecnością zmian sugerujących gruźlicę w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej [73];
- EKG bądź 24-godzinny Holter EKG;
- Białko C-reaktywne (CRP, C-reactive protein) jako wskaźnik stanu zapalnego.

Jakie są przeciwwskazania do leczenia *i.v.* MP?

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, przeciwwskazaniami do leczenia MP są: nadwrażliwość na MP bądź jakiegokolwiek inny składnik produktu [74], gruźlica oraz inne bakteryjne lub wirusowe infekcje, bez zastosowania leczenia celowanego, układowe zakażenie grzybicze, podawanie szczepionek zawierających żywe wirusy. Ponadto leczenie *i.v.* MP nie powinno być stosowane u pacjentów z poniższymi przeciwwskazaniami:

- zaburzenia funkcji wątroby (4–5-krotne podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych) bądź niedawno przebyte zapalenie wątroby;
- choroby układu sercowo-naczyniowego o ciężkim przebiegu, takie jak: niestabilna choroba wieńcowa, ciężka niewydolność serca, złożone zaburzenia rytmu serca, niewyrównane nadciśnienie tętnicze;
- niewyrównana cukrzyca [3, 11];
- zaburzenia psychiatryczne (decyzja o rozpoczęciu leczenia u takich chorych powinna być podjęta wspólnie z lekarzem psychiatrą);
- niewyrównana jaskra — dotychczasowe badania wykazały, że terapia *i.v.* MP może powodować wzrost ciśnienia śródgałkowego [75], dlatego według niektórych autorów stwierdzenie jaskry stanowi przeciwwskazanie do leczenia *i.v.* MP. Biorąc jednak pod uwagę, że podwyższone ciśnienia śródgałkowe mogą wystąpić wtórnie do GO, wielu autorów uważa, że dobrze kontrolowana i regularnie monitorowana jaskra nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do leczenia *i.v.* MP.

Co powinno być monitorowane w trakcie leczenia *i.v.* MP?

Schemat postępowania przed podaniem każdego pulsu *i.v.* MP nie został jednoznacznie ustalony i różni się pomiędzy poszczególnymi ośrodkami. Przed podaniem każdego pulsu *i.v.* MP powinien zostać zebrany szczegółowy wywiad i badanie z uwzględnieniem objawów CAD czy zaburzeń psychiatrycznych, oceny czynności serca, ciśnienia tętniczego, objawów aktywnego stanu zapalnego. Niektórzy autorzy sugerują oznaczanie aktywności enzymów wątrobowych (raz na 1–2 tygodnie) oraz wykonywanie EKG (przed podaniem każdego pulsu MP) [11]. Na podstawie własnych doświadczeń sugerujemy rozważenie wykonania następujących badań przed podaniem każdego pulsu MP: stężenie potasu (szczególnie u chorych przyjmujących diuretyki), stężenie glukozy (szczególnie u chorych z cukrzycą), aktywność transaminaz oraz badanie ogólne moczu [92].

Należy również pamiętać o regularnym badaniu okulistycznym z uwzględnieniem pomiaru ciśnienia śródgałkowego, które może ulegać podwyższeniu w przebiegu GO, ale także w trakcie leczenia *i.v.* MP i stać się dodatkowym czynnikiem mogącym doprowadzić do uszkodzenia nerwu wzrokowego.

Ponadto, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca, wlew *i.v.* MP powinien być powolny (minimum 60–90 min) [10]. Nadal pewne kontrowersje budzi kwestia bezpieczeństwa stosowania leczenia *i.v.* MP w warunkach ambulatoryjnych.

Wystąpienie działań niepożądanych może wymagać modyfikacji dotychczasowej terapii (np. nadciśnienia

tętniczego, cukrzycy), ale w większości przypadków nie jest konieczne zakończenie leczenia *i.v.* MP. W przypadku nieznacznego wzrostu aktywności transaminaz jest zalecana dalsza obserwacja i nie stanowi to bezwzględnie przeciwwskazania do kontynuowania leczenia. Istotne uszkodzenie wątroby (np. wzrost aktywności transaminaz ponad 4–5-krotnie powyżej górnej granicy normy) jest wskazaniem do przerwania terapii *i.v.* MP [3, 11]. Wystąpienie świeżego zakażenia jest wskazaniem do odroczenia podania pulsu *i.v.* MP do czasu ustąpienia stanu zapalnego. W innych rzadkich przypadkach powikłań (np. MI, zatorowość płucna, udar mózgu) leczenie *i.v.* MP powinno być natychmiast przerwane. Utrzymywanie się objawów GO wymagających leczenia u takiego chorego wymaga rozważenia innych opcji terapeutycznych.

Ważne jest również, aby w trakcie leczenia, przy każdej wizycie pouczyć pacjenta o konieczności bezwzględnego zaprzestania palenia tytoniu, ponieważ wykazano silny związek pomiędzy paleniem papierosów a wynikami leczenia GCS [93].

Wnioski

Terapia *i.v.* MP u chorych z GO jest skuteczną, w większości przypadków bezpieczną metodą, związaną z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z *oral* GCS. Jednakże wymaga ona prowadzenia w specjalistycznych ośrodkach posiadających wystarczające doświadczenie w indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka takiego leczenia.