

## ברקית משנית לטיפול בסטרואידים

רותי ספירפיצ'חדה, איתן בלומנטל,

המח' לרפואת עיניים, בית-חולים הדסה עין-כרם, ירושלים

### גורמי-סיכון לעליית לחץ תוך-עיני כתוצאה מטיפול בסטרואידים

השפעות-הלוואי מטיפול בסטרואידים תלויות בסוג התכשיר, באופן מתן התרופה, במינון ובתדירות הטיפול [12,11]. בנוסף, הסיכון להתהוות לחץ תוך-עיני מוגבר גדול יותר בחולים במחלות כמו סוכרת תלויה באינסולין, מחלות ריקמת חיבור (rheumatoid arthritis, לדוגמה), קוצר-ראייה (myopia) וברקית כרונית פתוחת-זווית בחולה עצמו או בקרוב-משפחה מדרגה ראשונה [14,13,2].

#### Steroid responders

בשנת 1963 דיווח Becker, כי טיפול בסטרואידים גרם לעלייה בלחץ התוך-עיני. תגובה זו הייתה שכיחה יותר בקרב אלה ממשתתפי המחקר שלהם קרובי-משפחה מדרגה ראשונה של בברקית [5]. באותה שנה חקר Armaly [6] את השפעתן של טיפות דקסטזון 0.1% על הלחץ התוך-עיני ועל תנועת נוזל-הלישכה. הוא מצא שעלייה בלחץ התוך-עיני הייתה גבוהה ושכיחה יותר בקרב המטופלים המבוגרים יותר ובבני-אדם שלקו מלכתחילה בברקית.

כיום ידוע, שהאוכלוסייה מסווגת לשלוש קבוצות על-פי התגובה לטיפול בסטרואידים: 4%-6% מהאוכלוסייה הם high responders. נטילה יומית בסטרואידים בקבוצה זו עלולה לגרום לעלייה בלחץ התוך-עיני ביותר מ-15 מ"מ. הקבוצה השנייה מכונה moderate responders. קבוצה זו מהווה כשליש מהאוכלוסייה ובדרך-כלל הלחץ התוך-עיני עולה ב-6-15 מ"מ. כשני-שלישים מהאוכלוסייה הם non-responders. בתגובה לטיפול בסטרואידים יעלה הלחץ התוך-עיני בקבוצה זאת בערך של עד 6 מ"מ [15]. ממימצאים אלו התעורר החשד שקיים בסיס גנטי התורם להתהוות ברקית והוא קשור גם בנטייה לעלייה בלחץ התוך-עיני בתגובה לטיפול בסטרואידים. כרבות השנים החגלה חשד זה כנכון ונמצא הגן ל-TIGR [17,16,7].

#### קולטנים לסטרואידים

השפעת הסטרואידים על הלחץ התוך-עיני מתאפשרת הודות לנוכחות קולטנים לסטרואידים בתאי ה-trabecular meshwork. קיימים שני איזופורמים לקולטן לסטרואידים: GR ו-GR alpha. הצורות השונות הן תוצאה של חיתוך שונה בזמן השיערוק (alternative transcriptional splicing). על-פי הדגם המקובל היום, הסטרואיד חודר לתא ושם נקשר לאיזופורם GR alpha. קישור זה משפיע את הקולטן. המערכת ליגנדר-קולטן חודרת את הגרעין ונקשרת לדנ"א באזור המכונה glucocorticoid response element (GRE). ה-GRE ממקם בפרומטור של גן המטרה,

### ת ק צ י ר

סטרואידים ידועים בנטייתם לגרום להשפעות-לוואי רבות, ביניהן בעיניים. טיפול בסטרואידים בטיפות עיניים, בהזרקה או במשיחה סביב העין, במתן מערכתי או בשאיפה, עלול לגרום לעליית הלחץ התוך-עיני ולעתים אף לברקית פתוחת-זווית משנית. עלייה ניכרת בלחץ התוך-עיני חלה בשליש לערך מהמטופלים בתכשירים אלה. אחד מגורמי-הסיכון לנטייה זו הוא אנאמנזה משפחתית של ברקית כרונית פתוחת-זווית.

סטרואידים גורמים לעלייה בלחץ התוך-עיני עקב שינויים מורפולוגיים ב-trabecular meshwork – האזור האחראי על ניקוז נוזל-הלישכה מתוך העין. בתגובה לטיפול בסטרואידים חלה עלייה בביטוי הגן GLC1A, הממוקם על-פני כרומוסום 1 ומתבטא בתאי ה-trabecular meshwork. גן זה, הידוע גם בשם TIGR, מקודד לחלבון מיוצילין.

בעוד שהעלייה בלחץ התוך-עיני לאחר טיפול בתכשירי סטרואידים שנמשך פחות משנה היא הפיכה, הרי שטיפול הנמשך למעלה מ-18 חודשים עלול להביא לעלייה בלתי הפיכה בלחץ התוך-עיני. לכן נודעת חשיבות לבצע מעקב אחר חולים אלו שיתבצע על-ידי רופא עיניים, כולל מדידות נישנות של הלחץ התוך-עיני, שדות הראייה ובדיקת עצב הראייה.

### ה ק ד מ ה

סטרואידים ניתנים כטיפול במיגוון נרחב של מחלות, בעיקר אלו הנושאות אופי דלקתי ואוטואימוני. סטרואידים הניתנים כטיפות עיניים מאפשרים מתן טיפול יעיל בתהליכי דלקת חוץ-ותוך-עיניים. במהלך השנים נמצא, כי טיפול בסטרואידים במתן מערכתי [2,1] או כטיפות עיניים [4,2] עלול לגרום להשפעות-לוואי מערכתיות ובעיניים כאחד. טיפול ממושך בסטרואידים עלול להוביל להתהוות ירוד (cataract) וברקית (glaucoma) [3]. כמאמר זה ההתמקדות היא בברקית משנית לטיפול בתכשירים סטרואידים.

### לחץ תוך-עיני מוגבר כתוצאה מטיפול בסטרואידים

טיפול בתכשירים סטרואידים במתן מערכתי, מקומי או סביב העין, עלול לגרום לעלייה בלחץ התוך-עיני ולברקית פתוחת-זווית משנית [5]. המחלה מסתמנת בפגיעה בעצב הראייה ובשרות הראייה, בדומה לברקית פתוחת-זווית ראשונית [8-5]. אך בשונה מברקית ראשונית, המחלה עשויה להופיע בגיל צעיר מ-40 שנה, והלחצים התוך-עיניים גבוהים במיוחד (לחץ מרבי גבוה מ-30 מ"מ) [10,9].

Key words: corticosteroids; intraocular pressure; secondary open angle glaucoma; steroid responder; steroid receptor; TIGR; GLC1A; myocilin.

ט ב ל ה 1: מידת העלייה בלחץ התוך-עיני במתן סטרואידים שונים

סטרואיד	עלייה בלחץ התוך-עיני (יחסית ל-1% medrysone)
Medrysone 1%	1
Tetrahydrotriamcinolone 0.25%	2
Hydrocortisone 0.5%	3
Fluorometholone 0.1% (FML)	6
Prednisolone 1%	10
Dexamethasone 0.1% (Dexamycin)	22

מקבוצת ה-steroid responders. בטבלה 1 מוצגת השוואה בין סטרואידים שונים מבחינת השפעתם על העלייה בלחץ-התוך עיני [26].

חדירות התרופה לתוך העין — הקרנית בנויה מ-3 שכבות: שיכבה מרכזית (סטרומה) הידרופילית ושתי שכבות הידרופוביות, שיכבת האפיתל החיצונית ושיכבת האנדותרל הפנימית. לשייר (derivative) המחובר למולקולת הסטרואיד השפעה על יכולת החדירה (bioavailability) של התכשיר לקרנית: שיירי אלכוהול ואצטאט מסיסים בתווך הידרופובי, ולכן הם יחדרו בקלות את ריקמת הקרנית התקינה; מלח פוספאט, לעומת זאת, חודר בקלות את המשתית (stroma) ההידרופילית של הקרנית, ולכן יתקשה לעבור אפיתל תקין אך יחדור בקלות רבה יותר אפיתל פגוע עקב תהליך דלקתי [3].

מינון התרופה — המינון המצטבר של תרופה כלשהי תלוי בתדירות מתן התרופה ובריכוזה. ככל שריכוז התרופה גבוה יותר, יעלה גם ריכוז התרופה בריקמה. עם זאת, עלייה בריכוז אינה מובילה בהכרח לפעילות מוגברת [3].

אופן מתן התכשיר — טיפות עיניים או משחות (topical) — דוגמאות הן Succinate/Acetate, Methylprednisolone, Fluorometholone, Prednisolone ו-Dexamethasone. סטרואידים מקומיים ניתנים כטיפול במצבי דלקת המערבים את הלחמית, העפעף, הקרנית והלישכה הקדמית. טיפול ממושך בטיפות סטרואידים מקובל במחלות כדלקת העיניבייה (uveitis), דלקת בקרנית ודלקת אלרגית בלחמית (allergic conjunctivitis). טיפול בפרקי זמן קצרים יותר נהוג לאחר הליכים בעיניים, כגון ניתוח ירוד, השתלת קרנית, טיפולי ליזר [14], וכן לאחר פגיעות בקרנית כמו כוויות כתוצאה מחומרים כימיים וחדירת גוף זר לקרנית. סטרואידים במתן מקומי גורמים לעלייה בלחץ התוך-עיני ב-15%-30% מהמטופלים [7]. הלחץ התוך-עיני עולה לרוב מספר שבועות עד חודשים מתחילת הטיפול [27,14,3], ונדיר ביותר למצוא עלייה בלחץ התוך-עיני בעקבות טיפול הקצר משבועיים [26].

טיפול מקומי סביב גלגל העין (regional) — דוגמאות לכך הן Methylprednisolone, Succinate/Acetate, Hydrocortisone ו-Triamcinolone. סטרואידים בהזרקה לארובה ניתנים כטיפול בתהליכים דלקתיים באזור גלגל העין והארובה. תכשירי depot ניתנים בהזרקה מקומית לארובה וגורמים לברקית בשכיחות גבוהה, עקב השפעת ארוכת-הטווח [14]. משחות סטרואידים ניתנות גם לטיפול בכעיות בעור באזור העפעפיים [29,28].

העתיד להיות משועתק בתגובה לחשיפה לסטרואיד. האיזופורם השני, GR beta, מונע מהצורה המשופעלת של GR alpha להיקשר לפרומוטור של גן המטרה, וכך למעשה הוא חוסם את השפעתו של הסטרואיד [18].

### TIGR-GLC1A גן

כשהושוו תאי trabecular meshwork שטופלו בסטרואידים לעומת תאי בקרה, נמצאו רמות גבוהות יותר של רנ"א שליה (mRNA) לחלבון TIGR כתאים שנחשפו לרקסמטוזן [19]. הגן המקודר לחלבון TIGR (trabecular meshwork inducible glucocorticoid receptor), הידוע גם בשם מיוצילין (myocilin), ממוקם בתאחיזה לאתר GLC1A, הנמצא על הזרוע הארוכה של כרומוסום 1 (23-24) [19,17,16]. הגן ל-TIGR מורכב מ-3 אקסונים ומפרומוטור. ידוע על מיגוון מוטציות בגן TIGR הקשורות לברקית. מוטציות אלה גורמים לביטויים שונים של המחלה, כגון ברקית נעורים (juvenile glaucoma) ול-4.6% מהלוקים בברקית כרונית פתוחת-זווית ראשונית [21,10]. מיוצילין הוא גליקופרוטאין במשקל 57 ק"ד. שמו ניתן לו עקב מיבנה דמוי מיוזין — אחד החלבונים הבונים את שלד התא (cytoskeleton) [22]. ייתכן כי הצטברות עודפת של מיוצילין גורמת לעלייה בלחץ התוך-עיני עקב עלייה בתנגודת לפינוי נוזל-הלישכה [18,13,9]. במקביל לעלייה ברמות מיוצילין חלה עלייה ברמות חלבונים אחרים בתוך החוץ-תאי [19].

### מבנה ה-trabecular meshwork וה-ECM והאיפנון שלהם (modulation) במהלך הטיפול

סטרואידים גורמים לעיכוב בניקוז נוזל-הלישכה על-ידי שינויים מורפולוגיים ב-trabecular meshwork: ביטוי חלבונים, אירגון שלד התא, צורת התא, תיפקודו ושינוי התווך החוץ-תאי [18,15,13,12]. Francois [23] מצא בשנת 1975, כי סטרואידים מעכבים פירוק גליקוזאמינוגליקנים. אלה האחרונים מגבירים את ההתנגדות לזרימת נוזל-הלישכה ומעכבים את פינויו כשהם מצטברים בזווית הלישכה הקדמית. במחקרים מאוחרים יותר נמצא, שכעבור 2-3 ימים מתחילת הטיפול בסטרואידים, הכיל התווך החוץ-תאי כמות גדולה יותר של למינין, אלסטיין ופיברינוקטיין. ייתכן שהדבר נובע מירידה בביטוי של מטלופרוטאינוזות חוץ-תאיות [24,18]. בנוסף לכך נמצאה עלייה במספר ה-CLAN (crossed-linked actin filaments) [25,18].

### ברקית משנית לטיפול בתכשירים סטרואידיים שונים

סוג התכשיר — הסטרואיד בנוי ממולקולה בסיסית (base) ומשייר (derivative). שני חלקים אלה, כמו גם התווך שבתוכו מומסת התרופה (drug vehicle), עשויים להשפיע על הזמינות הביולוגית (bioavailability) והפעילות הביולוגית (bioactivity) של התרופה. תכשירים סטרואידיים שונים (bases) נבדלים זה מזה בכושרם לרכא תהליכי דלקת מחדר-גיסא ובנטייתם לגרום לעלייה בלחץ התוך-עיני מאירך-גיסא [26]. יכולתם היחסית של תכשירים סטרואידיים לגרום לעלייה בלחץ התוך-עיני נבדקה בבני-אדם

מומלץ לנקוט באחת מהגישות הבאות: להפחית את תדירות הטיפול או ריכוזו, להסתייע בתכשירים סטרואידיים שעוצמתם נמוכה יותר או לתת טיפול חלופי לסטרואידים (steroid sparing treatment). אם מופיעה ברקית חרף נקיטת הצעדים המובאים לעיל, ואם הטיפול בסטרואידים חיוני, ניתן להפחית את הלחץ התוך-עיני במתן תכשירים לטיפול בברקית או לבצע הליכים חודרניים יותר להפחתת הלחץ התוך-עיני, כגון טיפול בלייזר (laser trabeculoplasty) או ניתוח סינון (trabeculectomy) [35,11,2].

ביבליוגרפיה

1. Seale JP & Compton MR, Side-effects of corticosteroid agents. Med J Aust, 1986; 144: 139-142.
2. Renfro L & Snow JS, Ocular effects of topical and systemic steroids. Dermatol Clin, 1992; 10: 505-510.
3. Frangie JP & Leibowitz HM, Steroids. Int Ophthalmol Clin, 1993; 9: 29-33.
4. Hugues FC & Le Jeune C, Systemic and local tolerability of ophthalmic drug formulations. An audate. Drug Saf, 1993; 8: 365-380.
5. Becker B & Mills DW, Corticosteroids and intraocular pressure. Arch Ophthalmol, 1963; 70: 500.
6. Armaly MF, Effects of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. The effect of dexamethasone in the normal eye. Arch Ophthalmol, 1963; 70: 482.
7. Becker B & Hahn KA, Topical corticosteroids and heredity in primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol, 1964; 57: 543.
8. Bernstein HN, Mills DW & Becker B, Steroid-induced elevation of intraocular pressure. Arch Ophthalmol, 1963; 70: 15.
9. Blumenthal EZ & Weinreb RN, Molecular genetics in the clinical practice of glaucoma. In: Leibmann JM, (ed). Ophthalmology clinics of North America. Vol. 13: 3. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000.
10. Alward WL, Fingert JH, Coote MA & al, Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (GLC1A). N Engl J Med, 1998; 338: 1022-1027.
11. Hodapp EA & Kass MA, Corticosteroid-induced glaucoma. In: Ritch R & Shields MB, (eds). The Secondary Glaucomas. St. Louis: Mosby, 1982.
12. Urban RC Jr & Dreyer EB, Corticosteroid-induced glaucoma. Int Ophthalmol Clin, 1993; 33: 135-139.
13. Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ & al, Corticosteroids and glaucoma risk. Drug Aging, 1999; 15: 439-450.
14. Baratz KH & Hattenhauer MG, Indiscriminate use of corticosteroid-containing eye-drops. Mayo Clin Proc, 1999; 74: 362-366.
15. Clark AF, Wilson K, de Kater AW & al, Dexamethasone-induced ocular hypertension in perfusion-cultured human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1995; 36: 478-489.
16. Johnson AT, Drack AV, Kwitek AE & al, Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. Ophthalmology, 1993; 100: 524-529.
17. Ponalsky JR, Fauss DJ, Chen P & al, Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. Ophthalmologica, 1997; 211: 126-139.

המשחות הללו גורמות לעלייה בלחץ התוך-עיני בשכיחות נמוכה בהרבה בהשוואה לטיפול בטיפות עיניים. יש לציין גם תכשירים מסוג intravitreal dexamethasone sustained release, המכילים סטרואידים וניתנים כטיפול בדלקת העינבייה. לא תועדה עלייה משמעותית בלחץ התוך-עיני כתוצאה מטיפול זה בארגנות [30].

סטרוואידים מערכתיים – דוגמאות לכך הן Prednisone, Methylprednisolone, Hydrocortisone ו-Triamcinolone. סטרואידים מערכתיים בדרך פומית או לתוך הווריד ניתנים כטיפול במחלות המטולוגיות, באלרגיות, בממאירויות ובמחלות אוטואימוניות [31]. טיפול מערכתי בסטרואידים גורם לעלייה בלחץ התוך-עיני בשכיחות נמוכה יותר לעומת טיפול מקומי בעיניים. עלייה בלחץ התוך-עיני כתוצאה מטיפול מערכתי מופיעה לרוב רק כעבור מספר שנות טיפול [14,8].

טיפול בשאיפה – דוגמאות לכך הן Triamcinolone, Fluticasone, Budesonide, Beclomethasone, Dipropionate Propionate. סטרואידים בשאיפה ניתנים כטיפול בגנחה (asthma). בשנת 1997 פירסמו Garbe וחב' [32] הוצאות מחקר מקרה-בקה שהדגימו, כי טיפול בסטרואידים בשאיפה דרך הפה במינון נמוך עד בינוני לא גרם לעלייה בלחץ התוך-עיני. לעומת זאת, הסיכון לעלייה בלחץ התוך-עיני גבר פי 1.44 בעקבות טיפול במינון גבוה ולתקופה הארוכה מ-3 חודשים. סטרואידים בשאיפה דרך האף לא הגבירו כלל את הסיכון לעלייה בלחץ התוך-עיני. Mitchell וחב' [33] מצאו, כי אנאמנזה משפחתית של המחלה בחולים המטופלים בסטרואידים הניתנים בשאיפה הגבירה פי 2.6 את הסיכון לעלייה בלחץ התוך-עיני ולהופעת ברקית.

מעקב וטיפול בלחץ תוך-עיני מוגבר משני לטיפול בסטרואידים

איבחון של ברקית משנית לטיפול בסטרואידים מתבסס על חיעוד הטיפול בסטרואידים ועלייה בלחץ התוך-עיני לאחר הטיפול. ירידה בלחץ התוך-עיני צפויה כעבור 1-4 שבועות מהפסקת הטיפול בתכשירים הסטרואידיים [34]. עם זאת חשוב לזכור, כי חיתוך עלייה בלתי הפיכה בלחץ התוך-עיני לאחר טיפול ממושך בסטרואידים, קרי 18 חודשים או יותר. סטרואידים הניתנים כטיפות עיניים גורמים לעלייה בלתי הפיכה בלחץ התוך-עיני בשכיחות הגבוהה ביותר [35,26].

לסיכום, רצוי שחולים המטופלים בסטרואידים יהיו במעקב תקופתי של רופא עיניים, בעיקר בחולים הצפויים לטיפול ממושך המגביר את הסיכון לעלייה בלתי הפיכה בלחץ התוך-עיני ולנזק לעצב ראייה. מומלץ לבצע מדידה בסיסית של הלחץ התוך-עיני בטרם הוחל הטיפול, וכן מדידה נשנית כשבועיים לאחר-מכן. בהינתן טיפול ממושך יותר רצוי לבצע מדידות נישנות מדי מספר שבועות בחודשים הראשונים לטיפול. לאחר-מכן די במעקב אחת ל-2-3 חודשים [11]. אם משך הטיפול קצר משבועיים, די בהפסקת הטיפול המקומי. לעומת זאת, אם הופיע לחץ תוך-עיני מוגבר ונדרש טיפול ממושך, יש לבצע ניטור קפדני הכולל מדידות לחץ תוך-עיני, כדיקה של שדות ראייה ועצב ראייה. בנוסף,

18. *Wordinger RJ & Clark AF*, Effects of glucocorticoids on the trabecular meshwork: towards a better understanding of glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 1999; 18: 629-667.
19. *Nguyen TD, Chen P, Huang WD & al*, Gene structure and properties of TIGR, an olfactomedin-related glycoprotein cloned from glucocorticoid-induced trabecular meshwork cells. *J Biol Chem*, 1998; 273: 6341-6350.
20. *Sheffield VC, Stone EM, Ahward WL & al*, Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet*, 1993; 4: 47-50.
21. *Ahward WL*, The genetics of open-angle glaucoma: the story of GLC1A and myocilin. *Eye*, 2000; 14: 429-436.
22. *Kubota R, Noda S, Wang Y & al*, A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics*, 1997; 41: 360-369.
23. *Francois J*, The importance of the mucopolysaccharides in intraocular pressure regulation. *Invest Ophthalmol*, 1975; 14: 173-176.
24. *Yue BY*, The extracellular matrix and its modulation in the trabecular meshwork. *Surv Ophthalmol*, 1996; 40: 379-390.
25. *Clark AF, Wilson K, McCartney MD & al*, Glucocorticoid-induced formation of cross-linked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994; 35: 281-294.
26. *Fundamentals and principles of ophthalmology*. Basic and clinical science course: American Academy of Ophthalmology, 1995-1996.
27. *Smith CL*, Corticosteroid glaucoma: a summary and review of the literature. *Am J Med Sci*, 1966; 252: 239.
28. *Cubey RB*, Glaucoma following the application of corticosteroid to the skin of the eyelids. *Br J Dermatol*, 1976; 95: 207-208.
29. *Zugerman C, Saunders D & Levit F*, Glaucoma from topically applied steroids. *Arch Dermatol*, 1976; 112: 1326.
30. *Cheng CK, Berger AS, Pearson PA & al*, Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995; 36: 442-453.
31. *Kehl JH & Fauci AS*, The clinical use of glucocorticoids. *Ann Allergy*, 1983; 50: 2-8.
32. *Garbe E, Le Lorier J, Boivin JF & Stussa S*, Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *Jama*, 1997; 277: 722-727.
33. *Mitchell P, Cumming RG & Mackey DA*, Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology*, 1999; 106: 2301-2306.
34. *Francois J*, Corticosteroid glaucoma. *Ann Ophthalmol*, 1977; 9: 1075-1080.
35. *Wilson FM*, Ocular pharmacology: anti-inflammatory agents. *Fundamentals and principles of ophthalmology*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1989, p 226.

כרוניקה

על כתיבת ביבליוגרפיה במאמרים

במקרה זה כוונה לא ישרה ולמעשה החטאת המטרה. הכותבת טוענת, כי המקורות הביבליוגרפיים משרתים בעיקר את כותב המאמר, והקורא אינו מתעניין אם סמית מאמריקה או מילר מגרמניה דיווחו לפני שנים על פרשת-חולה זה או אחר. יש להפסיק עם ריבוי ציטוטים לא בדוקים, שלעתים רחוקות בלבד משפרים את ערך המאמר גם אם נאספו בצורה הגונה. כשרשימת הביבליוגרפיה כוללת אוסף כותרות שלא נבדקו כהלכה על-ידי המחבר, היא גרועה וחסרת שימוש. גישה זו עולה בקנה אחד עם גישת מערכת 'הרפואה ו-IMAJ, לצימצום מספר מקורות הביבליוגרפיה המצוטטים... (פחות מ-40 מובאות ספרות!).

בכתב-העת JAMA נהוג לפרסם מחדש מאמרים מעניינים שפורסמו בו מאה שנה קודם לכן. לאחרונה צוטט מאמר על-ידי ג'ניפר ריילינג, עורכת מישנה, שגדון בו ריבוי ציטוט מקורות במאמרים (JAMA, 1902; 39: 1600). במאמר המקורי מדווח על מאמר של 4 טורים שלווה בשני טורים של מקורות ביבליוגרפיה. צוטטו למעלה ממאתיים מחברים ממדינות רבות באירופה. לעשרים לערך מהעיתוננים והספרים שצוטטו לא הייתה כל נגישות בספריות. הטענה היא שלמחבר לא הייתה ידיעה של השפות הזרות שציטט, וככל הנראה הוא לא בדק את הביבליוגרפיות אותן ציטט. ההפניות הביבליוגרפיות המצוטטות הועתקו או נאספו ככל הנראה על-ידי אדם אחר. כוחבת הביקורת טוענת, כי יש