

Management der endokrinen Orbitopathie

Consensus statement der European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) [1]

Nicole Fichter^a, Georg von Arx^a, Matthias Stahl^b, Jürg Lareida^c

^a Admedico Augenzentrum, Olten, ^b Medizinische Klinik Olten, ^c FA FMH für Endokrinologie und Diabetologie, Aarau

EUGOGO ist ein multidisziplinäres Konsortium von Endokrinologen, Ophthalmologen, Epidemiologen und Radiologen mit insgesamt 13 europäischen Zentren, darunter die Schweizerische Basedow.ch-Gruppe. EUGOGO hat das Ziel, mittels multizentrischer Studien evidenzbasierte Diagnose- und Behandlungsrichtlinien zu erarbeiten. Das hier vorgestellte *Consensus statement* liefert praktische Informationen und Anleitungen zur Abklärung und Behandlung von Patienten mit endokriner Orbitopathie.

Im vorliegenden Artikel sollen die wichtigsten Aspekte für Endokrinologen und Nichtendokrinologen zusammengefasst werden. Für ausführliche Hintergründe und die vollständige Referenzliste möchten wir auf die Online-Version des Artikels verweisen (auf www.medicalforum.ch als Anhang an den Artikel).

Epidemiologie

Die endokrine Orbitopathie (EO) ist eine extrathyroidale Manifestation der autoimmun bedingten Dysthyreose. Sie tritt in ca. 90% der Fälle in zeitlich engem Zusammenhang mit der Schilddrüsendysfunktion auf.

Eine multizentrische epidemiologische Studie ergab geschlechtsunabhängig ein durchschnittliches Patientenalter von 49 Jahren. In dieser Studie präsentierten sich etwa 40% der Patienten mit vorwiegend milden Veränderungen entsprechend der NOSPECS-Klassifikation (Tab. 2 ) , während sich eine moderate Orbitopathie in 33% und eine schwere Orbitopathie in 28% der Fälle fanden [2]. Die Häufigkeit der schwersten, visusbedrohenden Komplikation der EO, der Kompressionsneuropathie, wird in der Literatur mit ca. 5% angegeben.

Klinisches Bild und Verlauf

Die EO verläuft phasenabhängig, wobei in jeder Phase ein Aktivitäts- und Schweregrad definiert werden kann. Die aktive Phase wird geprägt durch das Vorhandensein entzündlicher Veränderungen der präseptalen und orbitalen Weichteilgewebe: retrobulbärer Druck- bzw. Bewegungsschmerz, Lid-/Bindehautrötung, Lid-/Bindehautödeme, Exophthalmus und Motilitätsstörungen mit Diplopie.

In der inaktiven Phase können residuelle funktionelle Störungen und äusserliche Veränderungen persistieren. Diese sind bedingt durch die fibrotische Umwandlung bzw. fettige Degeneration der Weichteilgewebe und äussern sich klinisch in Motilitätsstörungen mit Diplo-

pie, Exophthalmus und/oder Lidretraktion. Die schwerwiegendsten Komplikationen stellen sowohl in der aktiven als auch in der inaktiven Phase die Expositionskeratopathie und die Kompressionsneuropathie dar.

Wann sollte ein(e) Patient(in) an ein spezialisiertes interdisziplinäres Zentrum zugewiesen werden?

Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie, welche weder Zeichen noch Symptome einer EO aufweisen, benötigen keine zwingende augenärztliche Vorstellung und müssen nicht einem interdisziplinären Zentrum zugewiesen werden. Dahingegen sollten alle Patienten mit einer EO – mit Ausnahme sehr milder Verlaufsformen – zur Mitbeurteilung und strategischen Festlegung des Therapiekonzeptes einem interdisziplinären Zentrum vorgestellt werden. Dies gilt auch für Patienten mit atypischen Verlaufsformen (unilaterale EO oder euthyreote EO), unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Eine detaillierte Einteilung anhand definierter klinischer Kriterien findet sich in der Online-Version des Artikels.

Therapeutisches Management von Patienten mit EO

Die individuelle Therapie der EO umfasst unter Berücksichtigung des Aktivitäts- und Schweregrades sowohl konservative als auch chirurgische Massnahmen (Abb. 1 ). Die folgenden Ausführungen beruhen auf dem 2008 veröffentlichten *Consensus statement* der EUGOGO [1] zur Standardisierung der stadienabhängigen Vorgehensweise. Die angegebenen Empfehlungen sind weniger als Richtlinien, sondern eher als *Consensus statement* der Arbeitsgruppe aufzufassen, da die zugrunde liegenden Studien nur zu einem kleineren Teil kontrollierten randomisierten Studien entsprechen. In zunehmendem Masse wird auch der persönliche Leidensdruck des Patienten den Therapieentscheid mitbeeinflussen. Diesbezüglich hat sich im klinischen Alltag der krankheitsspezifische *Quality of life Questionnaire* (Go-QoL) als Entscheidungshilfe bewährt [3].

Allgemeine Behandlungsrichtlinien für Spezialisten und Nichtspezialisten

Rauchen und EO

Jeder Patient mit einer autoimmunen Dysthyreose muss über die Risikokonstellation Rauchen und EO infor-

Die Autoren sind Mitglieder der interdisziplinären European Group on Graves' orbitopathy sowie der Schweizerischen Gruppe basedow.ch.

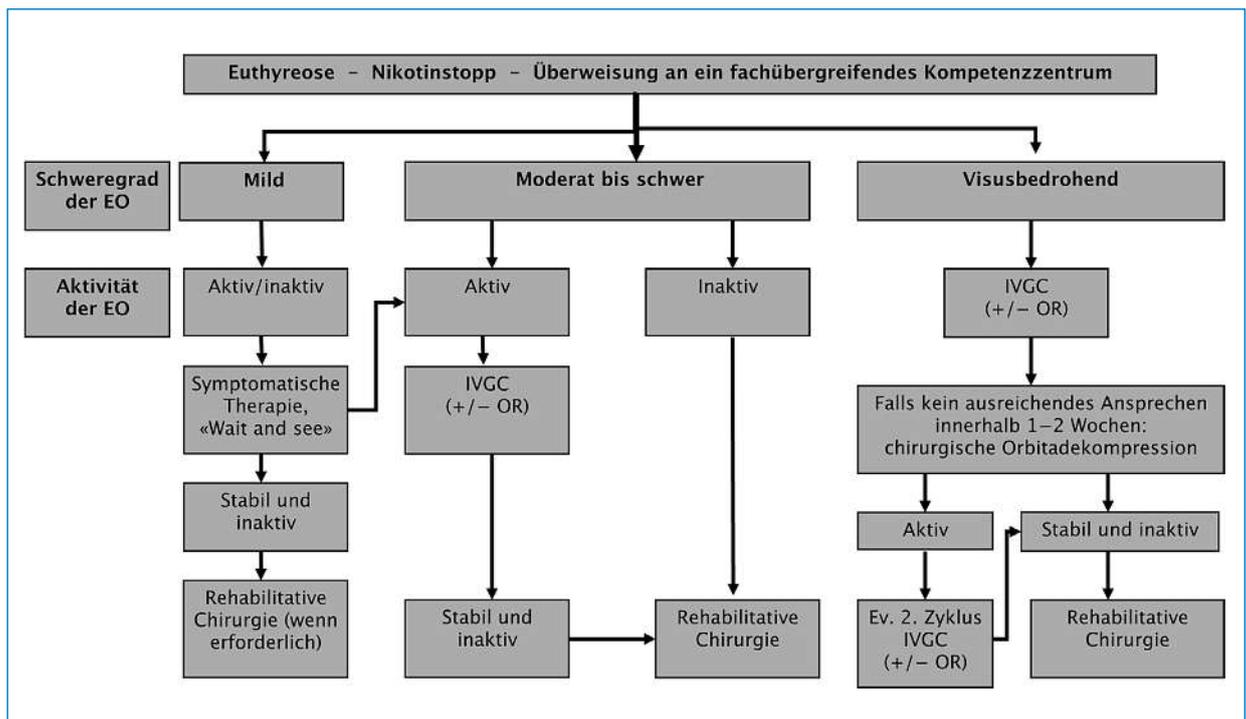


Abbildung 1
 Management der endokrinen Orbitopathie. Rehabilitative chirurgische Massnahmen umfassen die Orbitadekompression bei Exophthalmus, Schieloperation bei restriktiver Motilitätsstörung mit Diplopie und lidverlängernde Eingriffe bei Lidretraktion bzw. Blepharoplastik. (IVGC = Intravenöse Glukokortikoide; OR = Orbitabestrahlung [orbital radiotherapy]).

miert werden. Es konnte gezeigt werden, dass Raucher gegenüber Nichtrauchern ein höheres Risiko aufweisen hinsichtlich

- der Entwicklung einer EO, und dies dosisabhängig in Abhängigkeit der Anzahl der gerauchten Zigaretten;
- der Verschlechterung einer vorbestehenden EO;
- der Entwicklung schwerer Verlaufsformen der EO;
- des schlechteren und verzögerten Ansprechens auf die therapeutischen Massnahmen;
- der Progression der EO nach Radiojodtherapie.

Demgegenüber hat sich in retrospektiven Studien gezeigt, dass eine vollständige Nikotinkarenz im Verlauf mit einer besseren Prognose der EO verbunden war.

Hyperthyreose und EO

Die Wahrscheinlichkeit schwerer Verlaufsformen der EO ist bei Patienten mit unkontrollierter Schilddrüsenfunktion höher als bei Patienten mit stabil euthyreoter Stoffwechsellage. Das Ziel sollte deshalb sein, schnellstmöglichst eine stabile Euthyreose mit einem TSH im therapeutischen Bereich zwischen 0,5 und 1,5 mU/l zu erreichen.

Folgende Aussagen zu den verschiedenen Therapiemodalitäten und deren Einfluss auf die EO können gemacht werden:

- Eine thyreostatische Therapie wie auch eine Thyroidektomie zeigen keinen Einfluss auf den Verlauf der EO *eo ipso*.
- Die bisherigen Studien lassen keine Aussage zu, ob überhaupt und, wenn ja, welches Thyreostatikum und welches Therapieregime (Dauer der Therapie) bzw. welche operative Vorgehensweise (subtotale

oder totale Thyroidektomie) vorteilhaft ist hinsichtlich der Prognose und des Endergebnisses der EO.

- Randomisierte klinische Studien konnten aufzeigen, dass eine Radiojodtherapie bei ca. 15% der Patienten zu einem Neuauftreten oder zu einer Verschlechterung einer vorbestehenden EO führt [4, 5]. Dies kann postinterventionell durch das Vermeiden einer hypothyreoten Stoffwechsellage sowie durch die Gabe von peroralen Steroiden (0,3–0,5 mg/kgKG/d), beginnend 1–3 Tage nach Radiojodtherapie und über 1–3 Monate ausschleichend, vermieden werden. Bei vorbestehender EO ist das Risiko einer Exazerbation bei Patienten mit inaktiver EO ohne Risikofaktoren minimal. Deshalb sehen die aktuellen Empfehlungen eine perorale Steroidgabe bei Patienten mit aktiver EO bzw. bei inaktiver EO mit Risikofaktoren wie Nikotinabusus und/oder hohen TSH-Rezeptor-Antikörper-Titern (TRAK >7,5 IU/l) und/oder hohen initialen T3-Spiegeln (>5 nmol/l) vor.

Spezielle Behandlungsrichtlinien für spezialisierte Zentren

Um die erforderlichen therapeutischen Massnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Leidensdrucks abzuleiten, ist die Graduierung von Aktivität und Schweregrad der EO von wesentlicher Bedeutung. Als klinisches Mass zur Beurteilung des Aktivitätsgrades hat sich im europäischen Raum der von Mourits entwickelte *Clinical Activity Score* (CAS) etabliert [6], während der Schweregrad nach dem erstmals von Werner beschriebenen modifizierten NOSPECS-Score beurteilt wird [7] (Tab. 1, 2 ↻).

Tabelle 1. Clinical Activity Score nach Mourits [6]. Zu berücksichtigen ist, dass bei der Erstvorstellung ein Gesamtscore von 7 zu erreichen ist, bei Folgeuntersuchungen von 10. Weitere Untersuchungen mittels Ultraschall oder MRI der Orbitae geben zusätzliche Informationen zur Beurteilung des Aktivitätsgrades.

Symptome/Befunde	CAS-Einzelscore
Subjektive Entzündungszeichen	
Spontaner Retrobulbärschmerz	1
Bulbusbewegungsschmerz	1
Objektive Entzündungszeichen	
Rötung der Lidhaut	1
Rötung der Bindehaut	1
Lidödeme	1
Bindehautödem (Chemosis)	1
Ödem von Karunkel u/o Plica semilunaris	1
Zeichen der Progredienz (bei Verlaufsuntersuchungen)	
Zunahme des Exophthalmus um >2 mm innerhalb 1–3 Monate	1
Abnahme der Augenbeweglichkeit um >8° innerhalb 1–3 Monate	1
Abnahme des Visus >1 Visusstufe innerhalb 1–3 Monate	1
Gesamtscore	10

Tabelle 2. Die nach Werner modifizierte NOSPECS-Klassifikation [7]. Den Subklassen a, b und c wird ein Punktescore von a = 1, b = 2 und c = 3 zugeordnet. Die Summe der Einzelscores entspricht dem Gesamtscore (<3 = milde, 3–5 = moderate, >5 = schwere Orbitopathie).

	0	a	b	c
Keine Zeichen oder Symptome	0			
Klinische Zeichen, keine Symptome	1			
Weichteilbeteiligung	2	Nein	Gering	Mittelgradig Schwer
Exophthalmus (Hertel) Seitendifferenz	3	<17 mm <1,5 mm	17–22,5 mm 1,5–2 mm	23–25 mm 3–4 mm >25 mm >4 mm
Motilitätsstörungen	4	Keine	Intermittierend (unter bestimmten Bedingungen)	Inkonstant (blickrichtungsabhängig) Konstant (in allen Blickrichtungen)
Keratopathie	5	Nein	Hornhautstippung	Ulzeration Nekrose/Perforation
Kompressionsneuropathie (DON)	6	Nein	Visus 0,63–0,5	Visus 0,4–0,1 Visus <0,1

Milde EO

Aufgrund der selbstlimitierenden Natur der Erkrankung ist bei milden Befundausprägungen eine abwartende Haltung gerechtfertigt. Eine symptomatische Therapie mit befeuchtenden Augentropfen für den Tag und/oder Augensalbe zur Nacht sollte bei allen Patienten mit Beschwerden eines trockenen Auges verabreicht werden. Auch wenn von einer spezifischen immunsuppressiven Therapie mit Glukokortikoiden oder einer Orbitabestrahlung ein potentieller Nutzen ausgeht, so rechtfertigen die möglichen Nebenwirkungen in der Regel den Einsatz bei einer milden Verlaufsform nicht. Ausnahmen stellen auch hier Patienten dar, bei welchen die Erkrankung einen ausgeprägten negativen Einfluss auf die Lebensqualität – quantifiziert mit dem EUGOGO QoL-Questionnaire – aufweist. Eine immunsuppressive Behandlung ist bei diesen Patienten nach vorsichtigem Abwägen vom zu erwartenden Nutzen und den potentiellen Risiken gerechtfertigt.

Ein neuer therapeutischer Ansatz ergibt sich aktuell in einer antioxidativen Therapie mit dem essentiellen Spu-

renelement Selen. Dieses kommt als Selenoprotein z.B. in den Gluthationperoxidasen vor und ist somit Bestandteil wichtiger Radikalfänger.

Bezüglich der EO zeigte sich in einer kürzlich erschienenen multizentrischen, doppelblinden und randomisierten EUGOGO-Studie ein signifikant positiver Effekt von Selenium auf Krankheitsverlauf und Lebensqualität [8]. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass eine supplementäre Selentherapie mit einer täglichen peroralen Dosis von 200 µg über einen Zeitraum von sechs Monaten bei Patienten mit milder bis moderater aktiver EO vorteilhaft ist.

Moderate bis schwere EO

Bei einer moderaten bis schweren EO sind mit Ausnahme von asymptomatischen Patienten spezifische therapeutische Massnahmen erforderlich. Während bei gleichzeitig aktiver Orbitopathie (CAS ≥3) eine medikamentöse immunsuppressive Therapie als Therapie der Wahl gilt, so steht bei inaktiver EO die rehabilitative Chirurgie im Vordergrund.

Glukokortikoide

Glukokortikoide haben ihre Wirksamkeit vor allem in Bezug auf entzündliche Weichteilveränderungen einschliesslich florid-entzündlicher Augenmuskelpeteiligung wie auch auf eine bestehende Kompressionsneuropathie (*dysthyroid optic neuropathy*, DON) gezeigt. Als Darreichungsform ist die intravenöse Applikation (*intravenous glucocorticoids*, IVGC) gegenüber der peroralen oder lokalen (subkonjunktivale oder retrobulbäre Injektion) Applikation hinsichtlich Wirkungs- als auch Nebenwirkungsrate deutlich überlegen.

Entsprechend den Richtlinien der EUGOGO sind IVGC klar indiziert bei Vorliegen einer aktiven EO von moderater bis schwerer Ausprägung. Da trotz unterschiedlich hoher IVGC-Dosen die Ansprechraten ähnlich sind, wird aktuell eine intravenöse Pulstherapie mit einer wöchentlich einmaligen Gabe von 500 mg Methylprednisolon über sechs Wochen und anschliessender Dosisreduktion auf wöchentlich 250 mg über weitere sechs Wochen empfohlen [9]. Auch wenn die intravenöse im Vergleich zur peroralen Steroidgabe ein niedrigeres Nebenwirkungsprofil aufweist, sollte aufgrund des Risikos eines lebensbedrohlichen Leberversagens die Kumulativdosis eines Therapiezyklus von 8 g nicht überschritten werden. Des Weiteren ist im Einzelfall die Notwendigkeit einer antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten in Abhängigkeit des Osteoporoserisikos zu prüfen.

Orbitabestrahlung

Die Bestrahlung der Orbitae ist indiziert bei aktiver EO und zeigt eine Wirkungsrate von ca. 60%, wobei ein vorwiegender Effekt auf die Augenmotilität bzw. Diplopie nachgewiesen wurde. Somit wird die Orbitabestrahlung besonders bei Patienten mit aktiver EO mit klinisch vordergründiger restriktiver Motiliätsstörung empfohlen [10].

In der Regel werden Kumulativdosen von 20 Gy fraktioniert über zehn Sitzungen innerhalb von zwei Wochen verabreicht. Höhere Dosen haben sich nicht als wirksamer erwiesen, während sich für geringere Gesamtdosen von 10 Gy eine vergleichbare Wirksamkeit zu der genannten Standarddosis von 20 Gy zeigte [11].

Neue immunsuppressive Therapieansätze

Für Patienten mit einer Steroid-Nonresponse oder Kontraindikationen hinsichtlich einer Steroidtherapie stehen alternative immunsuppressive Therapiemodalitäten zur Verfügung. Zu berücksichtigen ist neben den höheren Kosten der Behandlung, dass es sich hierbei um nicht-etablierte Therapien mit teilweise hohem Nebenwirkungsprofil handelt (*Off-Label Use*). Weitere Informationen finden sich in der Online-Version dieses Artikels.

Schwere, visusbedrohende endokrine Orbitopathie

Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)

Die Kompressionsneuropathie ist ein visusbedrohendes Ereignis und erfordert eine rasche Entlastung des Sehnervs, entweder durch eine hochdosierte Gabe systemischer Steroide, eine chirurgische Orbitadekompression oder eine Kombination beider Verfahren.

Bezüglich des Endergebnisses scheint die operative Dekompression als Therapie der ersten Wahl gegenüber einer primär medikamentösen Dekompression nicht überlegen, auch reduziert sie nicht die Erfordernis einer zusätzlichen systemischen Steroidtherapie [12]. Letztere ist in pulsativer, hochdosiert intravenöser Gabe hinsichtlich Effizienz und Nebenwirkungsprofil einer peroralen oder retrobulbären Applikation überlegen. Eine klinische Besserung sollte innerhalb der ersten ein bis maximal zwei Wochen nach Beginn der Steroidtherapie auftreten. Ist dies nicht der Fall, so ist die operative Dekompression unumgänglich.

Expositionskeratopathie

Das Risiko einer Expositionskeratopathie besteht insbesondere bei einem inkompletten Lidschluss mit reduziertem Bellphänomen bei gleichzeitig ausgeprägtem Exophthalmus und/oder Lidretraktion.

Bei schweren Verlaufsformen mit Ulzeration der Hornhaut (*Ulcus corneae*) besteht die Gefahr der Hornhautperforation, so dass diese Fälle eine absolute Notfallsituation darstellen und einer sofortigen Therapie bedürfen. Eine intensiv befeuchtende Therapie mit stündlicher Applikation von Tränenersatzmitteln in Kombination mit einem Uhrglasverband zur Schaffung einer feuchten Kammer sollte sofort begonnen werden. Bei ausbleibender Besserung ist eine chirurgische Vorgehensweise erforderlich. Zum sofortigen Schutz der Hornhaut kann ein temporärer Verschluss der Lidspalte (*Tarsorrhaphie*) erfolgen und somit unter zusätzlicher pflegenden Therapie das Abheilen des trophisch bedingten Ulcus abgewartet werden. Letztlich sollte in jedem Fall eine «kausale» Therapie mittels knöcherner Orbitadekompression bei Exophthalmus und/oder chirurgischer Oberlidverlängerung bei Lidretraktion das Ziel sein.

Chirurgische Therapie

Die rehabilitative Chirurgie umfasst die Reduktion des Exophthalmus mittels knöcherner Orbitaerweiterung, gegebenenfalls in Kombination mit einer Entfernung orbitalen Fettgewebes bei entstellendem Exophthalmus. Des Weiteren können eine Stellungskorrektur bei restriktivem Schielbild sowie lidchirurgische Massnahmen zur Lidverlängerung bei Oberlidretraktion, bzw. bei residueller Lidfülle und Blepharochalase, erforderlich werden. Sind mehr als einer der genannten Eingriffe nötig, so sollte die Reihenfolge aus biomechanischen Überlegungen wie aufgeführt eingehalten werden. Voraussetzung für jeglichen rehabilitativen Eingriff ist das Vorliegen einer inaktiven EO und Befundstabilität für mindestens sechs Monate bei stabil euthyreoter Stoffwechsellage.

Wie bereits erwähnt, machen in seltenen Fällen visusbedrohende Komplikationen die rasche operative Intervention zu einem früheren Zeitpunkt erforderlich.

Zusammenfassung

Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie (EO) sollten einem spezialisierten Zentrum zur Beurteilung und weiteren Behandlung zugewiesen werden. Jeder Patient

muss auf den Risikofaktor Rauchen hingewiesen werden mit dringender Empfehlung zur absoluten Nikotinkarenz. Die Wiederherstellung einer stabilen Euthyreose ist aus medizinischer Sicht das primäre Therapieziel. Das TSH sollte dabei in einen therapeutischen Bereich zwischen 0,5 und 1,5 mU/l eingestellt werden.

Therapie der Wahl bei schwerer visusbedrohender Kompressionsneuropathie (DON) ist die hochdosierte intravenöse Methylprednisolontherapie. Bei unzureichendem Ansprechen innerhalb von 1 bis 2 Wochen ist eine chirurgische Orbitadekompression indiziert. In der aktiven Phase steht bei moderater bis schwerer EO die immunsuppressive intravenöse Steroidpulstherapie, bei milder EO neuerdings die antioxidative Therapie mit Selenase im Vordergrund, während in der inaktiven Phase in Abhängigkeit des klinischen Bildes rehabilitativ-chirurgische Massnahmen möglich sind. Supportiv symptomatische Massnahmen sind bei allen Schweregraden unterstützend möglich und bei milder EO in den meisten Fällen ausreichend.

Korrespondenz:

Dr. med. Nicole Fichter
Admedico Augenzentrum
Fährweg 10
CH-4600 Olten
[nicole.fichter\[at\]admedico.ch](mailto:nicole.fichter[at]admedico.ch)

Literatur

- 1 Bartalena L, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2008;18(3):333–46.
- 2 Prummel MF, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(5):491–5.
- 3 Terwee CB, et al. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(7):773–9.
- 4 Tallstedt L, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326(26):1733–8.
- 5 Bartalena L, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338(2):73–8.
- 6 Mourits MP, et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(1):9–14.
- 7 Werner S. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol*. 1977;83(5):725–7.
- 8 Marcocci C, et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1920–31.
- 9 Kahaly GJ. Management of moderately severe Graves' Orbitopathy., in *Graves' Orbitopathy – a multidisciplinary approach.*, W.M.K. Wiersinga, G.J., Editor. 2010, Karger: Amsterdam.
- 10 Prummel MF, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):15–20.
- 11 Kahaly GJ, et al. Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):102–8.
- 12 Wakelkamp IM, 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(3):323–8.

Die ausführliche Version dieses Artikels finden Sie auf www.medicalforum.ch als Anhang an den Artikel.